

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Prof. Szegedi Gyula dr.) és Stomatológiai Klinika (igazgató: Prof. Keszthelyi Gusztáv dr.) közleménye

Sputoprompt (N-acetylcystein) alkalmazása primer Sjögren-szindrómában

ZEHER MARGIT DR., NAGY GÁBOR DR.* és SZEGEDI GYULA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők az N-Ac hatóanyagú Sputoprompt (BIOGAL) hatását vizsgálták primer Sjögren-szindrómás betegeken nyílt klinikai alkalmazáskor. Napi 600 mg (3×200 mg) dózisban, egy hónapon keresztül Sputopromptot szedtek betegeik. A hatás leérésére a nyáleválasztás s így a xerostomia mértékének, illetve egyéb klinikai tünetek (köhögés, rekedtség) változását használták fel. A Sputoprompt kezelés után 12 betegből 8-nál kedvező hatás mutatkozott, így a nyál szekréció fokozódásával csökkent a betegek xerostomiája és mérséklődött a rekedtség és köhögés is. Jelentős, a gyógyszer szedésének abbahagyására kényszerítő mellékhatás nem jelentkezett. A Sputoprompt hatásosságát a gyakorlatban kiterjedten alkalmazott Paxirasollal hasonlították össze. A szerzők Sputoprompt kezeléssel kezdeti biztató eredményeket közlik, hangsúlyozva, hogy ezek jelentőssé válhatnak, ismerve a primer Sjögren-szindróma terápiájának megoldatlanságát.

Зебер Маргит, Надь Габор, Сегеди Дьюла:

Спутопромпт (N-ацетил цистеин) и его применение при первичном синдроме Шьегрена.

Авторы при открытом клиническом применении исследуют действие Спутопромпта (БЮГАЛ), содержащего N-ас, у больных первичным синдромом Шьегрена. Больные принимали Спутопромпт в течении месяца в дозе 600 мг/день (3×200 мг). Для измерения действия использовали выделение слюны, таким образом величину ксеростомии, а также другие клинические симптомы (кашель, хрипота) и их изменение. После лечения Спутопромптом у 8 больных из 12-ти наблюдалось благоприятное действие, так с повышением секреции слюны у больных уменьшилась ксеростомия и стали более умеренными хрипота и кашель. Имеет значение, что при остановлении принятия лекарства, не появлялись побочные действия. Действие Спутопромпта сравнивали с довольно распространённым в практике Паксирозолом. Авторы сообщают об обнадеживающих начальных результатах лечения Спутопромптом, подчёркивая, что они могут стать значительными, поскольку известна неразрешённость терапии первичного синдрома Шьегрена.

* Zeher M., Nagy G., Szegedi Gy.: *Applying Sputoprompt (N-acetylcystein) in Primary Sjögren's syndrome*

The authors examined the effects of Sputoprompt (BIOGAL) containing N-Ac in Patients suffering from Primary Sjögren's syndrome, in an open study. Their patients were administered sputoprompt for a month in 600mg (3×200 mg) daily dose. For assessing its effects salivary secretion and other clinical signs (coughing and hoarseness) were measured. Sputoprompt treatment resulted good effects in 8 cases out of the 12 ones; increased salivary secretion has decreased their mouth dryness and their hoarseness and coughing were reduced as well. No side effects developed making withdrawal of the drug necessary. Efficacy of Sputoprompt was compared with that of the drug Paxirasol, being used widely in practice. The authors report their initial promising results reached by applying Sputoprompt treatment, emphasizing that they may become important, since therapy of primary Sjögren's syndrome is not solved.

Die Verfasser untersuchten die Wirkung des N-Ac Wirkstoff enthaltenden Sputopromt (BIOGAL) bei Patienten mit primären Sjögren Syndrom in einer offenen klinischen Anwendung. Ihre Patienten nahmen täglich die Dose von 600 mg Sputopromt (3×200 mg) einen Monat lang ein. Zur Wirkungsmessung bestimmten sie das Ausmass der Speichelsekretion und damit die der Xerostomie, beziehungsweise benutzten sie die Veränderungen anderer klinischer Symptome (Husten, Heiserkeit). Von 12 mit Sputopromt behandelten Patienten zeigte bei 8 Patienten eine günstige Wirkung, mit der Steigerung der Speichelsekretion setzte sich die Xerostomie der Patienten herab und verringerte sich die Heiserkeit und der Husten. Bedeutende Nebenwirkungen, die zur Absetzung des Arzneimittels zwangen, traten nicht auf. Sie verglichen die Wirkung des Sputopromt mit dem in der Praxis verbreitet angewandten Paxirasol. Die Verfasser publizieren ihre anfänglichen verheissungsvollen Ergebnisse der Sputopromtbehandlung, betonend, dass sie bedeutend werden können, in der Kenntnis der Ungeklärtheit, der Sjögren-Syndrom Therapie.

A primer Sjögren-szindróma (pSs) szemre és szájra lokalizálódó tünetei kínzóak. A conjunctiva kiszáradása (keratoconjunctivitis sicca, KCS) égő, kaparó érzést okoz, hajlamossá válik a szem különböző infekciókra. A szájszárazság (xerostomia) táplálkozási nehézséggel jár, nő a periodontális megbetegedések és a cariesek száma. A KCS kezelésének megszokott módja műkönnyek alkalmazása, míg a xerostomiát műnyál készítményekkel próbáljuk enyhíteni. Leginkább az utóbbiakkal szemben tapasztaltunk idegenkedést a betegek részéről. Bár néhány esetben jó hatásúak, mégis szükséges más gyógyszerek keresése.

A xerostomia és xerophthalmia mellett pSs-ban igen gyakori panasz a torokban jelentkező kaparó érzés, rekedtség és a száraz, inaktív köhögés. Mivel az alapbetegség terápiája megoldatlan, és gyakran tüneti kezelésre szorítunk, ezen panaszok megszüntetésére a gyakorlatban a bromhexin tartalmú készítmények terjedtek el, így nálunk a Paxirasol alkalmazása a szokásos. Mind tablettában, mind oldatban, súlyos esetekben intravénás injekció formájában használjuk. Gyakran alkotórésze a műnyál és műkönny készítményeknek is. Mukolitikus hatása révén elősegíti a száraz, tapadós váladék kiürítését, csillapítja a köhögést. Autoimmun szakrendelésünkön gondozott pSs betegeknek sok esetben alkalmazzuk, de a kezelés nem mindig sikeres. Irodalmi adatok az N-acetylcystein (N-Ac) jó terápiás effektusára hívták fel figyelmünket, így logikusnak látszott pSs betegségben való kipróbálása [1, 8].

A gyógyszer elsősorban a köpet hiperviskozitásával járó kórképekben alkalmazzák [5], ismert, hogy a nyálmirigyekben magas koncentrációban található meg [9], a szérum felezési idő 1,35 óra [10].

Az N-Ac szerkezetileg hasonló a D-penicillaminhoz, mely gátolja az immunoglobulinhoz és az immunkomplexhez történő komplement fixációt a diszulfid kötések csökkentése által [11].

Tanulmányok beszámolnak az N-Ac bronchitist javító hatásáról [5]. Állatkísérletes modellben előidézett infarctusban a reperfüziós O_2 károsítás hatásának mérséklését érték el vele, mely antioxidáns tulajdonságát igazolja [3]. Hosszú ideig történő alkalmazása során sem írtak le jelentős mellékhatást, nem igényel speciális monitorozást [18].

Betegek és módszer

Vizsgálatunkhoz 12 pSs-ás nőt választottunk ki. Átlagéletkoruk 58,4 év volt. Betegségük fennállásának ideje átlagosan 8,4 év (1–17 év). Kifejezett xerostomiás panaszok miatt korábban műnyál készítményekkel próbálkoztunk. A betegek legfontosabb klinikai adatait az I. táblázatban tüntettük fel, amelyben jelezzük az ajak-

Sjögren-szindrómás betegeink klinikai adatai n=12)

Betegek	Életkor	A betegség fennállásának ideje	Klinikai tünetek	Ajakbiopszia szövettani eredménye
1. Sz. Gy.-né	64 év	1 év	KCS, X, Ph. sicca	III. stádium
2. O. J.-né	57 év	10 év	KCS, X, Ph. sicca, AR	II—III. stádium
3. L. P.-né	48 év	1 év	KCS, X, RAY, Ph. sicca, bronchitis, morp- hea	III. stádium
4. K. I.-né	60 év	2 év	KCS, X, Ph. sicca	IV. stádium
5. A. T.-né	64 év	3 év	KCS, X, Ph. sicca, bronchitis	IV. stádium
6. Cs. P.-né	59 év	10 év	KCS, X, AR, Ph. sicca	III. stádium
7. S. I.-né	49 év	10 év	KCS, X, Ph. Sicca, bronchitis, RAY	II—III. stádium
8. K. V.-né	57 év	5 év	KCS, X, Ph. sicca, bronchitis	III. stádium
9. K. M.-né	67 év	14 év	KCS, X, AR, Ph. sicca, bronchitis	IV. stádium
10. B. I.-né	53 év	17 év	KCS, X, AR, Ph. sicca	III. stádium
11. U. J.-né	63 év	14 év	KCS, X, Ph. sicca	III. stádium
12. T. M.-né	60 év	14 év	KCS, X, Ph. sicca	III— IV. stádium

Rövidítések: KCS= keratoconjunctivitis sicca, X=xerostomia, Ph. sicca=pharyngitis sicca, AR=arthritis, RAY=Raynaud-szindróma

biopsziás minta szövettani eredményét is. Ebből megtudhatjuk a nyálmirigy destrukció súlyosságát.

Az N-Ac-t tartalmazó készítményt a BIOGAL Gyógyszergyár bocsájtotta rendelkezésünkre Sputoprompt néven. A gyógyszer 1 kapszulája 200 mg hatóanyagot tartalmazott. Naponta 3×200 mg adagban, 1 hónapon keresztül alkalmaztuk. Mivel meghatározott mennyiségű N-Ac klinikai kipróbálását végeztük, csak 12 betegünkön volt lehetőségünk a kezelésre, nyílt vizsgálat formájában. Előzetesen 3 hónapon belül a csoport tagjai egyéb szert nem használtak. Az alkalmazás előtt a parotis kanülálása útján a bazál szekréció szialometriával való meghatározása történt és ezt a kezelés befejezésekor megismételtük.

A hatásosság értékelésekor egyrészt a bazál szekréció változásának mértékét vettük figyelembe. Másrészt mind a beteg, mind az alkalmazó orvos értékelte a klinikai tünetek alakulását. A beteg elmondta, hogy panaszait a gyógyszer milyen mértékben csökkentette és megjelölte, hogy hatástalannak, illetve jó vagy kiváló hatásúnak érezte a szert.

A szialometria, a beteg véleménye és saját tapasztalatunk alapján alkottunk végleges véleményt a hatásosságról.

Hatástalannak véleményeztük a gyógyszert, ha egyetlen tünetet sem, vagy csupán egy tünet javulását eredményezte. Hatásosnak tartottuk, ha két tünet javult vagy teljesen megszűnt. Kiválónak mondtuk, ha valamennyi felsorolt panaszt/tünetet megszüntetett. A Paxirasolt 1 hónapos gyógyszermentes periódus után alkalmaztuk, napi 3×8 mg (3×1 tableta) dózisban. A hatásosság lemerése a Sputopromptnál leírtaknak megfelelően történt.

A vizsgálat indításakor szinte minden betegünkönél mérhetetlenül alacsony nyálszekréció volt megfigyelhető. Sputoprompt kezelés után a nyáltermelés szialometriával igazolt fokozódását 9 esetben tapasztaltuk (II. táblázat). Két betegünkönél a mérhetetlenül alacsony nyálszekréció a normális alsó határát érte el, hétnél igen kifejezett nyálszekréció javulás következett be. 3 betegünkönél mérhetetlenül alacsony maradt a nyáltermelés.

7 esetben a betegek a xerostomia csökkenéséről, 1—1 esetben lényeges javulásáról, a tünet hosszabb időre való megszűnéséről számoltak be, míg 3 betegünk tünete nem változott. Négyen a rekedtség teljes megszűnését tapasztalták a gyógyszer szedésének ideje alatt, O. J.-né betegünkönél átmenetileg tűnt el a panasz, de egy-egy alkalommal, különösen a reggeli órákban ennek ismételt jelentkezését észlelte. Azon négy betegünk, akiknél a „csökkent” jelölést használtuk, elmondták, hogy ritkábban válnak rekedtté, inkább csak a tartós beszéd, hideg ételek, italok provokálják ezt a panaszt, míg korábban ilyen összefüggést nem figyeltek meg. 3 betegünk panasza nem változott, a gyógyszer szedésének ideje alatt javulást nem figyeltek meg.

A köhögés vizsgálatakor gyakoriságát, annak vissza-visszatérését, tartósságát kísértük figyelemmel. Azon betegeink, akiknél a Sputoprompt szedés ideje alatt egyáltalán nem jelentkezett ez a tünet, a „megszűnt” minősítést jelölték meg. Akiknél köhögés volt, de ritkábban okozott kínzó panaszt, a „csökkent” jelzőt alkalmazták. Nem változott a köhögés annál a három beteg-

II. táblázat

Sjögren-szindróma s betegeink parotis bazál szekréciójának változása Sputoprompt kezelés alatt
(n=12)

Betegek	Parotis bazál szekréció (ml/min)	
	a gyógyszer szedése előtt	a gyógyszer szedése után
1. Sz. Gy.-né	0,05	0,9
2. O. J.-né	mérhetetlenül alacsony	0,1
3. L. P.-né	0,05	0,9
4. K. J.-né	mérhetetlenül alacsony	0,9
5. A. T.-né	mérhetetlenül alacsony	0,4
6. Cs. P.-né	mérhetetlenül alacsony	0,1
7. S. I.-né	mérhetetlenül alacsony	0,4
8. K. V.-né	mérhetetlenül alacsony	0,4
9. K. M.-né	mérhetetlenül alacsony	0,2
10. B. J.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
11. U. J.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
12. T. M.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony

Megjegyzés: A nyáltermelés mértéke normálisnak tekinthető 0,1 ml/min érték fölött.

III. táblázat

Sjögren-szindrómás betegeink tüneteinek alakulása a Sputoprompt kezelés után.
A betegek és az orvos véleménye az elért eredmények alapján (n=12)

Betegek	Szájszáraz-ság	Rekedtség	Köhögés	Hatásosság	
				a beteg véleménye	az orvos véleménye
1. Sz. Gy.-né	csaknem megszűnt	megszűnt	megszűnt	kiváló	kiváló
2. O. J.-né	csökkent	átmenetileg megszűnt	csökkent	jó	jó
3. L. P.-né	csökkent	csökkent	megszűnt	jó	jó
4. K. J.-né	lényegesen csökkent	megszűnt	megszűnt	jó	jó
5. A. T.-né	javult	megszűnt	csökkent	jó	jó
6. Cs. P.-né	csökkent	csökkent	nem változott	jó	jó
7. S. J.-né	csökkent	csökkent	megszűnt	jó	jó
8. K. V.-né	csökkent	csökkent	megszűnt	jó	jó
9. K. M.-né	csökkent	megszűnt	csökkent	jó	jó
10. B. J.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan
11. U. J.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan
12. T. M.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan

nél, akiknél sem a parotis bazál szekréció nem fokozódott, sem a másik két klinikai tünet nem változott. Ezek alapján a betegek állapotuk javulására a hatástalan, jó és kiváló megjelölést használták, melyet a klinikai tünetekkel együtt részletesen a *III. táblázatban* írtunk le.

Végleges véleményünk kialakításánál összevetettük mind a parotis bazál szekréció mértékének változását, mind a klinikai tünetek javulását. Ha a gyógyszer nem okozott nyálszekréció fokozódást és egyetlen tünetet sem javított/vagy szüntetett meg, hatástalannak minősítettük. Két tünet javulása/megszűnése esetén és ha a nyálszekréció objektíve kimutatható fokozódása is jelen volt, „jó” hatást regisztráltunk. Tünetmentesség esetén (mindhárom klinikai tünet megszűnt vagy lényegesen javult) és a nyálszekréció normális szintre való fokozódásakor kiválónak ítéltük meg a hatást. Ezen objektív minősítés, melyet a vizsgáló orvos alakított ki, megegyezett a betegek véleményével is.

Jelentős mellékhatást nem észleltünk. Egy betegünkönél egy héttel a gyógyszerkezé-
szedés megkezdése után a bevételt követően hányinger, émelygés, enyhe hasi diszkomfort jelentkezett. Hányás, jelentős hasi görcs nem volt. A szedés elhagyása után ezek hamar elmúltak, ismételten nem észlelte őket. A Spu-

Betegek	Parotis bazál szekréció (ml/min)	
	a gyógyszer szedése előtt	a gyógyszer szedése után
1. Sz. Gy.-né	0,03	0,03
2. O. J.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
3. L. P.-né	0,04	0,04
4. K. J.-né	mérhetetlenül alacsony	0,01
5. A. T.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
6. Cs. P.-né	mérhetetlenül alacsony	0,01
7. S. I.-né	mérhetetlenül alacsony	0,02
8. K. V.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
9. K. M.-né	mérhetetlenül alacsony	0,01
10. B. J.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
11. U. J.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony
12. T. M.-né	mérhetetlenül alacsony	mérhetetlenül alacsony

Megjegyzés: A nyáltermelés mértéke normálisnak tekinthető 0,1 ml/min érték fölött.

toprompt alkalmazása után 1 hónapos gyógyszermentes periódus következett. Ezalatt az idő alatt a kezelés előtt észlelt xerostomia és xerophthalmia, köhögés, rekedtség ismét visszatért.

A Paxirasol terápia kezdetén 10 betegnél mérhetetlenül alacsony nyálsekreció, kettőnél minimális nyáltermelés volt mérhető. Mind a 12 beteg súlyos xerostomiás panaszokkal küszködött. A vizsgálat befejezésekor megismételt parotis bazál szekréció mérésével 5 esetben 0,01 ml/min, egy esetben 0,02 ml/min-es nyáltermelés fokozódás következett be, a xerostomia minimális csökkenése csak ez utóbbinál jelentkezett (IV. táblázat). Az egyéb klinikai tünetek mérsékelten javultak, 6 betegnek csökkent a rekedtsége, 4-nél a köhögés ritkábban jelentkezett, 1-nél megszűnt. Valamennyi paramétert figyelembe véve 4 betegünkönél mérsékelten hatásosnak találtuk a Paxirasolt, 8-nál teljesen hatástalan volt (V. táblázat).

Megbeszélés

A pSSs kezelését még napjainkban is a terápiás nihilizmus jellemzi. Egyetlen reális lehetőségnek az elpusztult könny- és nyálmirigy szekrétumának mesterséges pótlása látszik, bár sok esetben az ezzel elért eredmények sem kielégítőek [13].

Kísérletes stádiumban vannak azok a próbálkozások, melyek a könny- és nyálmirigy elektrostimulációjával próbálják a szekréciót fokozni [6]. Ismertek Cyclosporin-A-val végzett kezelések, melyek során a xerostomia tüneti javulását tudták elérni. Ezek az eredmények azonban nem meggyőzőek, kü-

Sjögren-szindrómás betegeink klinikai tüneteinek alakulása Paxirasol kezelés után.
A betegek és az orvos véleménye az elért eredmények alapján (n=12)

Betegek	Szájszáraz- ság	Rekedtség	Köhögés	Hatásosság	
				a beteg véleménye	az orvos véleménye
1. Sz. Gy.-né	nem változott	csökkent	csökkent	mérsékelten hatásos	mérsékelten hatásos
2. O. J.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan
3. L. P.-né	nem változott	csökkent	megszűnt	mérsékelten hatásos	mérsékelten hatásos
4. K. J.-né	nem változott	csökkent	nem változott	hatástalan	hatástalan
5. A. T.-né	nem változott	nem változott	csökkent	hatástalan	hatástalan
6. Cs. P.-né	nem változott	csökkent	nem változott	mérsékelten hatásos	hatástalan
7. S. I.-né	csökkent	csökkent	nem változott	mérsékelten hatásos	mérsékelten hatásos
8. K. V.-né	nem változott	nem változott	csökkent	hatástalan	hatástalan
9. K. M.-né	csökkent	csökkent	csökkent	mérsékelten hatásos	mérsékelten hatásos
10. B. J.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan
11. U. J.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan
12. T. M.-né	nem változott	nem változott	nem változott	hatástalan	hatástalan

lönösen akkor, ha figyelembe vesszük a Cyclosporin-A toxikus mellékhatásait is, melyek gátat szabhatnak széles körben való alkalmazásának [4]. Mivel a betegség főleg a menopauza közeli nőkben jelentkezik, állatkísérletekben szexuál steroid analógokkal is végeztek kezelést; kevés sikerrel [16].

A terápiás próbálkozások sokasága is jelzi, hogy a pSs kezelésére jelenleg hatásos gyógyszer nem áll rendelkezésünkre. Egyértelműen szükség lenne olyan nem toxikus, tartósan szedhető, folyamatosan beszerezhető gyógyszerre, mely segítene a pSs kezelésében. Az 1 hónapig tartó, 12 betegre kiterjedő, nyílt klinikai vizsgálatunk és annak biztató kezdeti eredményei alapján ilyennek tűnik az N-acetylcystein hatóanyagú Sputoprompt (BIOGAL) készítmény.

A parotis bazál szekréció fokozódás, a szájszárazság javulása, a rekedtség csökkenése vagy megszűnése, és a köhögés javulása alapján minősítettük a gyógyszert. 8 betegünkönél jó, egy betegnél kiváló, míg három esetben hatás-

talannak ítéltük meg a Sputopromptot. Itt is szeretnénk hangsúlyozni, hogy ezen megállapításaink az egy hónapos, napi 600 mg (3×200 mg) folyamatos szedés alatt elért eredményekre érvényesek. Eddigi adataink arra utalnak, hogy egy hónapos alkalmazás során a Sputoprompt folyamatos adásával kedvező hatás érhető el, de a kezelés abbahagyása a klinikai tünetek ismételt jelentkezését eredményezi. Ez arra utal, hogy tartós szedésétől várható a xerostomia, köhögés, rekedtség javulása. Nem nyilatkozhatunk azonban arról, mennyi ideig szükséges a gyógyszer tartós, folyamatos szedése. Vajon további adása esetén nem jelentkeznek-e mellékhatások, illetve a pSs gyakori tünetei-nek, a bronchitis sicca-nak és a pharyngitis sicca-nak a jelenléte, melyet betegeink körében gyakorinak találtunk, javul-e jelentős mértékben?

A bronchitis és a cysticus fibrosis kezelésében az N-Ac jó hatását számos szerző említi [2, 12, 14, 15].

A jó terápiás effektus pontos magyarázata nem ismert. Irodalmi adatok szerint az N-Ac-thiol csoportjai hatással vannak a mukoproteinek diszulfid kötéseire, mely a sputum viszkozitásának csökkenésével jár [9]. Mint már említettük, az N-Ac kémiai szerkezete nagyon hasonlít a D-penicillaminhoz (D-PA), melyet gyakran alkalmaznak a rheumatoid arthritis kezelésére. Ismert, hogy a D-PA a rheumatoid arthritises szinoviális membránban csökkenti a T limfociták infiltrációt és a HLA-DR expressziót [17]. A rheumatoid arthritises szinoviális membrán hisztológiai hasonlatosságot mutat a pSs betegek könny- és nyálmirigyében észleltekkkel [7]. A penicillamin hosszú idő alatt fejti ki hatását, és tartós alkalmazás esetén várható kedvező eredmény. Elképzelhetőnek tartjuk, hogy az N-Ac is részben hasonló módon fejti ki hatását a célszerven, a nyálmirigyen.

Kezdeti eredményeink, melyek a pSs betegeink leggyakoribb tüneteinek kedvező alakulását jelzik, arra ösztönöznek, hogy kezelésüket folytassuk, és terjesszük ki vizsgálatainkat egyéb tünetek, esetleges laboratóriumi paraméterek változásának megfigyelésére, továbbá annak nyomon követésére, hogy a rövid távon észlelt jó terápiás effektus hosszabb időperiódus során hogyan fog változni.

IRODALOM: 1. Absolon, M. J. és Brown, C. A.: Br. J. Ophthalmol. 52, 310 (1968). — 2. Bowman, G. és mtsai: Eur. J. Resp. Dis. 64, 405 (1983). — 3. Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Ferrari, R., Albertini, A. és Visioli, O.: J. Mol. Cell. Cardiol. 20, 5 (1988). — 4. Drosos, A. A. és mtsai: Ann. Rheum. Dis. 45, 732 (1986). — 5. Fabroe, C.: Product information. Geigy Pharmaceuticals, Horsham, West Sussex (1985). — 6. Fox, R. J. és mtsai: Arthritis Rheum. 25, 419 (1982). — 7. Fox, R. J., Howel, F. V., Bone, R. C. és Michelson, P.: Semin. Arthritis Rheum. 14, 77 (1984). — 8. Jones, B. R. és Coop, H. V.: Trans. Ophthalmol. Soc. (U. K.) 85, 379 (1965). — 9. Lorber, A., Chang, C. C., Masuoka, D. és Meacham, I.: Biochem. Pharmacol. 19, 1551 (1970). — 10. Maddock, J.: Eur. J. Resp. Dis. 61 (Suppl. III), 52 (1980). — 11. Mellbye, P. J. és Munthe, E.: Ann. Rheum. Dis. 36, 453 (1977). — 12. Mitchell, E. A. és Elliott, R. B.: Aust. Paediatr. J. 18, 40 (1982). — 13. Özholm, P. és mtsai: Scand. J. Rheumatol. 15, 103 (1986). — 14. Ratjen, F., Wönne, R., Posselt, H. G., Stöver, B., Hofmann, D. és Bender S. W.: Eur. J. Pediatr. 144, 374 (1985). — 15. Reas, H. W.: J. Pediatr. 65, 543 (1964). — 16. Verheul, H. A. M., Schot, L. P. C. és Schuurs, H. W. M.: Clin. exp. Immunol. 64, 243 (1986). — 17. Walters, M. T., Smith, J. L., Moore, K., Evans, P. R. és Cawley, M. D.: Ann. Rheum. Dis. (in press). — 18. Walters, M. T., Rubin, C. E., Keightley, S. J., Ward, C. D. és Cawley, M. I. D.: Scand. J. Rheumatol. Suppl. 61, 253 (1986).