

A farmakogenetikától az ökogenomikáig



Schlammadinger József

Nehéz egy olyan tudományágot időről időre áttekinteni, amely egyre inkább a közfigyelem homlokterébe kerül. (*Repetitio est mater studiorum...*) Ha megpróbálnánk arra vállalkozni, hogy a címben kijelölt határok közé sorolható ismeretek alapos, ám rövid áttekintését adjuk az olvasó kezébe, tudásunk mai szintjén is kézikönyvet kellene szerkeszteni, több száz releváns irodalmi adattal. Azt azonban talán nem érdektelen megpróbálni, hogy e rohamosan fejlődő tudományterületen egy-egy fontosabb fogalom, informatív példa, illetve hivatkozás megjelenjen az alábbiakban, az újra- vagy továbbolvasás, a bővebb és alaposabb tájékozódás igényét indukálva. Nemkülönben: jelezni, hogy nyitottabb szemmel kell figyelniük környezetünkre most, és a jövőben még inkább.

A keretben mellékelt (laikus által laikusoknak írott) idézet egyrészt azt hivatott bizonyítani, hogy már a napisajtó hasábjaira is beszivárgott a farmakogenetikai (vagy ökogenetikai?) gondolkodás, másrészt megújítani annak igényét, hogy gyógyszerrendelés előtt nem indokolatlan tájékozódni a beteg kulináris preferenciáiról és eyebeokról. De erről majd alább.

A szakmai figyelmeztetések száma óriási. Itt legyen szabad csak a LAM-ban megjelentekre hivatkozni (1, 2).

Farmakogenetika

A farmakogenetika mint nagyjából ötvenéves (3) tudomány abból a hétköznapi orvosi megfigyelésből nőtt ki (4), hogy ugyanabban a betegségben szenvedőknek adott azonos szer szokásosan előírt dózisa mellett is meglehetősen nagy eltéréseket tapasztaltak a betegek reakcióiban, a hatástalanságtól a súlyos (toxikus) mellékhatásokig. (Mára már közhelynek tűnik – hála például a genomikai ismeretek rohamos fejlődésének –, hogy egy adott klinikai diagnózis alkalmasint egészen más molekuláris etiológiájú és patomechanizmusú kórképeket tud összemenni, azonos névvel je-

GRÉPFRÚTTAL TILOS!

A hamburgi Uni-Klinik munkatársai szokatlan veszélyre hívták föl a rendszeres gyógyszerfogyasztók figyelmét. Kutatásaik szerint ugyanis a grépfrútlé és bizonyos gyógyszerek együttes fogyasztása akár végzetes következményekkel is járhat.

Thomas Eschenhagen, a hamburgi Uni-Klinik gyógyszerkutatója vizsgálta a grépfrútban található vegyületeket, és döbbenet tapasztalta, hogy némelyik meggátolja a gyógyszerek felszívódását. Ennek az a következménye, hogy a pirula placebóvá, azaz hatóanyag nélkülivé válik. Ha egy krónikus betegségben szenvedő ember létfontosságú gyógyszere bevétele után iszik nagyobb mennyiségben grépfrútlevet, akkor akár végzetessé is válhat az, hogy a gyógyszer nem fejt ki a kívánt hatást.

Kocza Zoltán

(Részlet a *Népszabadság*
2005. július 12-i számának egyik írásából.)

lölve azokat. Ha ez a terminológia egyben azonos terápiás megközelítést is jelent, annak fatális következményei lehetnek.) Magát a terminus technicust *Vogel* használta először, 1959-ben (3), utalva arra, hogy az empirikusan megfigyelt inter-individuális különbségek genotípusfüggők. *Garrod* korai megsejtését követve (4) mondhatjuk azt, hogy a gyógyszer-metabolizmusnak is vannak enzimatis defektjei. Mindaddig azonban, amíg az illető genotípussal rendelkező személy nem kerül kapcsolatba ilyen vagy olyan xenobiotikummal, genikus hibája vagy variáns volta rejtve marad.

Az első farmakogenetikai megfigyelések (a múlt század dereka táján), családvizsgálatok, majd enzim meghatározások, mind monocusus (monogénes, mendeli) jellegekre utaltak, domináns-recesszív öröklésmennettel, bi- (vagy tri-) modális fenotípus-eloszlással a populációban. Így például egy-egy szer kapcsán leírtak

dr. Schlammadinger József (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Humán-genetikai Tanszék/
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Faculty of Medicine, Department of Human Genetics;
4012 Debrecen, Pf. 1. E-mail: schl@dote.hu.

lassú és gyors metabolizálókat (meg átlagosakat, nemkülönben ultragyorsakat is). Az előbbieket esetén az akár toxikussá is váló (mellék)hatások fenyegetnek, az utóbbiaknál pedig a hatástalanság. Mára már tudjuk, hogy a kép korántsem ilyen egyszerű: a szóban forgó locusok rendkívül nagy polimorfizmust mutat(hat)nak; nem igazán dönthető el, hogy a nem vad típus már enzimopathia vagy egyszerű variáns, az izoformákra vonatkozóan a dominancia-recesszivitás sokszor csak

– tulajdonképpen meg nem engedett – fogalmi egyszerűsítés, a valódi homozigóta ritka, mint a fehér holló. Ahol, amely populációban relatíve sok az úgynevezett homozigóta recesszív, azok többsége is úgynevezett „compound” heterozigóta (azaz kétféle null-, néma vagy funkcióvesztéses allélja van).

Fény derült arra is, hogy a különböző génvariánsok gyakorisága jelentősen változhat populációról populációra (rasszról rasszra, etnikumról etnikumra).

A farmakogenetika tudományának irodalma igen hamar bő termést hozott, nem maradt le ebben hazánk sem. Már 1973-ban megjelent *Szórady István* könyve angolul, majd ezt követte annak magyar kiadása (5). Tudásunk egy évtizeddel ezelőtti szintjét jól reprezentálja *Gachályi és Róna* összefoglalója (6).

Közszájon forog az a megállapítás, miszerint az Amerikai Egyesült Államokban körülbelül évi 100 000 halál írható gyógyszerek (mellék- és toxikus hatások) számlájára úgy, hogy helyes diagnózis alapján a kezelőorvos a szakma szabályainak megfelelő szert és adagolást írta elő, tehát semmiféle tévedés vagy műhiba nem történt (7). Hazánkban a nem szteroid gyulladásgátlók okozta mortalitás körülbelül 700 fő/év (1).

Farmakogenomika

A múlt század 90-es éveitől kezdve mindinkább átalakult az örökléstan. A klasszikus genetika mellett (sőt: helyett) egyre nagyobb teret nyert és nyer – emberi vonatkozásban a Humán Genom Program sikere révén – a genomika (8). Így nem meglepő, hogy a farmakogenetika is módosult, „átnőtt” farmakogenomikává (4). Indokolta ezt mindenekelőtt a citokróm P-450 (CYP) rendszer funkcióinak megismerése (9) és a több családba sorolható (izo)enzimek, valamint – első helyen – ezek 57 génjének, s nemkülönben azok rendkívüli polimorfizmusának kiderítése. (Bővebben: www.cypalleles.ki.se.) Ehhez társult – igen kivonatossan említve – az, hogy 1. egy medikamentum I. fázisú metabolizmusában az adott szer több CYP-enzim szabstrátja is lehet; 2. egy CYP-enzim több vegyület biotranszformációjában működhet (jellemzően: működik is) közre; 3. egy szer egyszerre lehet szubsztrátja és

induktora egy vagy több CYP-enzimnek; 4. lehet induktora egy (több), illetve 5. lehet gátlója egy (több) másik CYP-enzim kifejeződésének. És így tovább. (A genetikai heterogenitás tanulságos példaként is szolgálhat e rendszer.) Az azonban e leírásból is nyilvánvaló, hogy a gyógyszerhatások és -kölcsonhatások érdemi megközelítése csakis multifaktoriális szemléletű lehet; ami a géneket és azok polimorfizmusát (következmenyesen az általuk kódolt enzimek rendkívüli variabilitását, sok izoforma létét) illeti, az pedig genomikai módszertanú. Bonyolítja a képet, hogy nemcsak a CYP-rendszer tagjai játszanak jelentős szerepet a gyógyszer-metabolizálásban, hanem a II. fázis enzimeit is, nemkülönben a transzportban, felszívódásban és eliminálásban közreműködő egyéb fehérjék, és végül, de legkevésbé sem utolsósorban: a szer célmolekulája. Mindezekre úgyszintén jellemző a (nagyfokú) génikus polimorfizmus.

A gyógyszerhatásokat jelentősen befolyásoló enzimek közül még feltétlenül említeni kell az ATP-dependens P-glikoproteint (ABC1 transzporter); ezt a multidrog-rezisztencia gén (*MDR1*) kódolja, s a név jól jelzi a funkciót és annak jelentőségét. Ez számos, egy sejtbe már bejutott farmakon onnan való kiűzésében játszik szerepet, akár a bélnyálkahártyában, akár a gyógyszer célszervében; a fehérje nagy aktivitása (génduplikáció, illetve -multiplikáció következtében) rendkívüli rezisztenciát jelenthet például bizonyos kemoterápiás beavatkozások esetén.

A környezeti tényezők (ideértve például a táplálkozást) is alapvető szerepet játszanak.

Paracetamol, antiarrhythmiaszerek

Fentiek illusztrálására az egyik jó példa a paracetamol. A vegyület háromféle úton bomlik le. Glükuronidálás: 60%, szulfatálás: 35%, nem toxikus származékok keletkeznek. A maradék 5% egy részéből viszont a CYP2E1 mérgező produktumot készít. Nagyobb CYP2E1-aktivitás következménye a több káros végtermék, ami fokozott hepatotoxicitást jelent. A fokozott CYP2E1-aktivitás függhet a genotípustól, vagy okozhatja valamilyen, ezt az enzimet indukáló anyag (gyógyszer, egyéb xenobiotikum) egyidejű bejutása a szervezetbe. A több, számon tartott vegyület közül legismertebb az etil-alkohol.

Az LQTS a génikus meghatározottságú gyógyszer(kölcson)hatások egyik legismertebbje. A megnyúlt QT-szindrómát (LQTS) már több mint 50 éve leírták, és akkor mindenekelőtt quinidinnel kezelt betegek figyelték meg. Az LQTS-t okoz(hat)ó gyógyszerek több – eléggé hosszú – listája is megtalálható a világhálón. (Például: www.arizonacert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm.) A sors iróniája, hogy a quinidin mellett számos más antiarrhythmiaszert is okozhat LQTS-t bizonyos genotípussal a háttérben, aminek akár fatális következménye is lehet (torsades de pointes).

Személyre szabott medicina

Mindezen felismerések eredményeképpen megszületett a *személyre szabott gyógyszerelés* fogalma (7).

Nem szabad elfelednünk azonban, hogy a genotípus pontos, DNS-szekvencia-szintű megismerése nem ad panaceát a kezünkbe. A génkifejeződési változások és (gén)kölsönhatások, epigenetikai tényezők (egyszerűbbek és komplexek, külsők és belsők egyaránt lehetnek) immár nem genomikai, hanem mRNS-szinten vizsgálандók, és perdöntő lehet a proteomikai és metabolomikai kivizsgálás is (7). Emlékeztetül: egy gén kódolószekvenciáját hibátlan vad típusúnak találjuk. Ez azonban nem mond el semmit sem az illető gén kifejeződéséről, elsődleges RNS-transzkriptumának átszabásáról (splicing), a gén információja alapján képződő fehérjeizozomák milyenségéről, mennyiségéről, megjelenésének helyéről, valamint a fehérje-glikozilációs mintáról, más – alkalmasint variáns – fehérjékkel való kölcsönhatásáról.

Ökogenetika – ökogenomika

A fentiekben a farmakogenetika, illetve a -genomika köreiben tájékozódunk, a farmakológia és a genetika határterületén, genetikusi megközelítésben.

Különlegesen bizonyult – az eddig előadottakhoz képest – az a megfigyelés, hogy a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz- (G6PD-) defektben szenvedők nemcsak bizonyos gyógyszerekre reagálnak akut haemolissal, hanem például egy tányér babfőzelék elfogyasztására (favismus), nemkülönben egyes pollenek belégzésére is. (A gyógyszerek közül általában az oxidáló- hatású vegyületek váltják ki a haemolysist, egy internetes forrás 51-et sorol fel közülük, példaként: acetilszalicilsav, paracetamol, phenacetin, szulfonamidok, antimaláriás szerek.)

Annak megállapításához jutottunk el e példában (és még sok más hasonló ismeretes), hogy a génikusan meghatározott kóros reakciót nemcsak gyógyszer, hanem bizonyos környezeti hatás, a szervezetbe bekerülő valamilyen egyéb xenobiotikum is kiválthatja. Az előbbi a farmakogenetika, az utóbbi az ökogenetika vizsgálati körébe tartozik. Egy környezetben megjelenő anyag csak magában, más esetben pedig bizonyos gyógyszerekkel együtt váltja ki a kóros hatást, avagy ellenkezőleg: okoz hatástalanságot. Ha a szervezet nem kerül kapcsolatba egy (vagy több) meghatározott gyógyszerrel, illetve környezeti tényezővel, anyaggal, akár örökre rejtve maradhat az egyén genotípusa és annak fenotípusos hatása. Vannak természetes és mesterséges xenobiotikumok. Ez utóbbiak közül szinte végtelen azoknak a száma, amelyekkel – nem gyógyszerként – szervezetünk nap mint nap találkozik, biológiai kapcsolatba kerül, hála a vegyipar lankadatlan erőfeszítéseinek. *Nemesánszky* százezres nagyságrendről beszél (2). Ezek genotípusfüggő vizsgálatára, hatásainak leírására született meg az új – már említett – tudományág: az ökogenetika, illetve mára már inkább öko-

genomika. Ez azonban – igen sajnálatosan, egyelőre teljes bizonyossággal kijelenthetően – esélytelen a vegyiparral folytatott (inkább: folytatandó) versenyben.

Fontos fogalmilag tisztázni, hogy nagyon kevés olyan örökletes jellegünk van, amelynek kifejlődését, érvényesülését, fenotípusbeli kifejeződésének mértékét ne befolyásolják környezeti tényezők. Az ökogenetikát itt csakis a nem gyógyszer xenobiotikumok hatásainak génikus hátterét vizsgáló tudományág megnevezése értelmében használjuk.

A táplálékainkban lévő bizonyos (sokszor még nem is azonosított) anyagok gyógyszerhatást befolyásoló képességére legelőbb a grépfrút kapcsán figyeltek fel.

Grépfrútlé, vörösbort...

A CYP3A4 enzim mind a májban, mind a bélnyálkahártyában aktív, a gyógyszerek mintegy 50%-át metabolizálja. Elsősorban a bélnyálkahártyában lévő enzim játszik szerepet a cisaprid metabolizmusában, amelynek biohasznosíthatóságát 40-50%-ra csökkenti. A grépfrút valamelyik komponense megmérgezi az enzimet. Ehhez elegendő egy pohár (250 ml) grépfrútlé elfogyasztása. Az enzimaktivitás elvesztése nyomán a cisaprid emelkedett vérszintje megnyúlt QT-szindrómát okozhat. Nagyobb mennyiségű és krónikusan fogyasztott grépfrútlé a májban is jelentősen csökkenti az enzim aktivitását, ahol annak – sok egyéb között – például a HMG-CoA-gátlók eliminálásában van szerepe (9). A vörösbort is gátlóhatást fejt ki a CYP3A4 aktivitására.

Természetes anyagok és enantiomerjeik

Ha betegünknek olyan szert kell felírunk, amiről tudható, hogy a CYP3A4 (is) szerepel a metabolizmusában, akkor nemcsak a grépfrútléről, hanem az egyéb citrusféléről is le kell beszélni, mert ezekben is vannak hasonló szubsztanciák – például flavonoidok –, alkalmasint enantiomerek formájában (amelyek átalakításának termékével azonnal kovalensen kapcsolódva a CYP3A4 „öngyilkosságot” követ el).

Függetlenül attól, hogy melyik CYP-enzim aktivitását gátolják vagy esetleg éppen indukálják, több, a fitotékákban (vagy a piacon) kapható, alkalmasint természetgyógyászok vagy a szomszédasszony által ajánlott (gyógy)növény említése kívánkozik még a grépfrút neve mellé.

Első helyen az enyhe antidepresszív hatású orbáncfű (*Hypericum perforatum*) említhető; a CYP3A4 indukciója révén befolyásolja többek között

Szervezetünk szinte végtelen számú mesterséges xenobiotikummal kerül biológiai kapcsolatba. Ezek genotípusfüggő vizsgálatára, hatásainak leírására született az ökogenomika.

a cyclosporin, a digoxin, a kumarin típusú antikoagulánsok, az antiepileptikumok, a theophyllin, a fogamzásgátlók és – ironikus módon – az antidepresszívumok hatását. (A releváns gyógynövények felsorolása megtalálható Szabó László Gy. *Gyógynövényismeret* című munkájában az interneten: a www.pt.hu/biologia/novet/bibl/medpl.pdf címen.) A gyógynövények és gyógyszerek között lehetséges interakciókat *Elek Sándor* foglalta össze (10).

Kérdezzünk rá!

Tipikus eset: a betegnek eszébe sem jut, hogy kezelőorvosát tájékoztassa arról, milyen – természetgyógyász, szomszédasszony vagy a fitotéka eladója által ajánlott – növényi készítményeket fogyaszt. Orvosának sem feltétlenül ugrik be, hogy rákérdezzon, kedvence-e a grépfrút, milyen mennyiségű narancslevet iszik, előszeretettel választ-e köretnek brokkolit, és így tovább. Pedig még elég messze vagyunk attól, hogy kellő mélységű genomi analízissel kiderítsük, várható-e adott személy és adott gyógyszer kölcsönhatásából egyszerű, vagy valamilyen növényvel „fűszerezett” mellékhatás, esetleg hatástalanság.

Filogenetika és hatásvizsgálatok

A fentiekben említett enzimeket, fehérjéket nem azért plántálta belénk az evolúció, hogy ha majd az emberiség felfedezi a gyógyszereket, jöjjön rá, hogy azok nem egyformán viselkednek minden emberben (annak is megfelelően, hogy – az egyiptetűjű ikrek kivételével –

meglehetősen nagy változatosságot mutatnak a *Homo sapiens* egyedei). A CYP-enzimrendszer tagjai (és mások), amelyek nem (csak) a saját molekulák metabolizmusában (esetleges ártalmatlanításában) vesznek részt, minden bizonnyal a filogenezisben egy olyan védekezőrendszer elemei, amelyek kivédik a táplálkozás kapcsán – értelemszerűen: orálisan – bejutó xenobiotikumok esetleges mérgező hatásait. Nem véletlen, hogy elsősorban a májban, másodsorban a bélnyálkahártya hámsejtjeiben fordulnak elő a legnagyobb mennyiségben. Mára a vegyipar erőfeszítései ezen testidegen anyagok sorát sokszorosára bővítették. Míg a gyógyszerek hatásait vizsgálva egyfelől azok csak sokszoros ellenőrzések, kipróbálás után kerülhetnek a patikák polcaira, másfelől meg elég jól körülír-

ható és elegendően nagy egyedszámú populáción nyernek alkalmazást, hogy valamely mellékhatásuk (avagy

hatástalanságuk) időben kiderülhessen, addig az egyéb xenobiotikumok kapcsán ez a helyzet nem áll fenn. Ki tudna a mai lehetőségek mellett utánajárni, hogy egy ételkészítmény (vagy egy kozmetikum) milyen – ritka, sőt, nagyon ritka(!) – genotípus(ok) mellett befolyásolja valamely gyógyszer hatását? Milyen nagyon ritka, sőt, kifejezetten igen ritka genomi konstelláció kell ahhoz, hogy egy bevizsgált és engedélyezett(!) ételkészítmény-színezék (vagy egyéb -adalék) karcinogénné alakuljon az érintett szervezetében? Csak azt tudjuk, hogy a daganatos megbetegedések száma fájdalmas módon nő, és ez nem vezethető egyértelműen vissza sem a hosszabbodó átlagos élettartamra, sem a megnövekedett – és nem pontosan definiált – környezeti terhelésre.

A xenobiotikumok biotranszformációja a legkevésbé sem emberi privilégium. A környezetből bekerülő különféle anyagok befolyásolhatják az emberi élelmezési és a takarmánynövények bioprodukciónak, például az enantiomerek arányát. Tipikusan ezek közül csak az egyik fajta változat biotranszformációjára vagyunk képesek, és ugyanez vonatkozik a használatokra is. Valamely megváltozott arány (például a proteomot, metabolomot befolyásoló tényezők hatása, akárha génmódosított növényben is) megzavarhat egy évezredek óta kialakult egyensúlyi állapotot. Ez aztán akár a gyógyszereket, akár az egyéb xenobiotikumokat illetően új, megváltozott helyzetet hozhat létre a végső fogyasztóként jelentkező, különböző genotípusú, más-más táplálkozású és életmódú egyénekben.

Emlékeztető

A thalidomid egyik enantiomerje enyhe nyugtató volt (S-izomer), a másik pedig súlyos teratogén (R-izomer). A Contergan tabletta mindkettőt tartalmazta. Az e példában bemutatott lehetőséget is meg kell fontolni a királis molekulák alkalmazása esetén. Gyógyszereink körülbelül fele ilyen. Viszont nem minden anya szült fejlődési rendellenességben szenvedő gyermeket, aki az embriogenezis kritikus szakában szedte ezt a szert; többségük egészséges újszülöttet hozott a világra. Anyai genotípus? Magzati genotípus? Mindkettő együtt, kölcsönhatásban?

Vizsgálható-e prospektíven a xenobiotikum enantiomerek és a ritka genotípusok bármiféle komplex genomikai összefüggése akkor, amikor a vegyipari produktumok közül csak a gyógyszereket vetik alá az ismert és igen szigorú vizsgálatoknak? A többen talán akut toxicitást néznek, esetleg karcinogenitást, ha valamit egyáltalán. A különféle köztitermékekről, illetve átalakulási formákról, együttthatásokról még nem is szólunk. Úgy tűnik, az ökögenomikát csak „felsőbb osztályban” kezdhetjük el tanulni, és csakis akkor, ha az „alaptárgyat”, a farmakogenomikát már kellőképpen elsajátítottuk.

Már egy pohár grépfrútlé „megmérgezi” a bélnyálkahártya CYP3A4-enzimjét. A vörösbor is gátlóhatású. A (gyógy)növények közül első helyen az orbáncfű enzimidukáló hatása említendő.

Nyilatkozat

Az írás szerzőjének a cikkben – közvetlenül vagy csak utalásként – említett szerek egyik gyártójával vagy forgalmazójával sincsen kapcsolata.

A Dilemmák rovatban megjelenő írások a felkért szakemberek egyéni szakmai tapasztalatát és véleményét tükrözik.

IRODALOM

1. Nemesánszky E. Szkülla és Kharübdisz között hajózunk. Törekedjünk gyógyszerreink beható megismerésére! *LAM* 2005;15(6):430-32.
2. Nemesánszky E. A polipragmázia csapdájában. *LAM* 2006;16(6):502-4.
3. Kalow W. Human pharmacogenomics: The development of a science. *Human Genomics* 2004;1(5):375-80.
4. Venetianer P. Genomika a XXI. század orvoslásában. Mi a farmakogenomika? *Magyar Tudomány* 2006;167(3):259-65.
5. Szórády I. Pharmacogenetics. Principles and Paediatric Aspects. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1973. & Szórády I. Farmakogenetika. Budapest: Medicina; 1985.
6. Gachályi B, Róna K. Farmakogenetika. In: Papp Z (ed.). Klinikai genetika. Budapest: Golden Book Kiadó; 1995. p. 640-49.
7. Falus A. Farmakogenomika: genetika a gyógyszerbiológiában rendszerbiológiai szemlélettel. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006;11(5):481-5.
8. Sasvári-Székely M. A Humán genom projekt. *LAM* 2003;13(2):102-9.
9. Jeney Cs, Makara M. A p450 rendszer és metabolikus kölcsönhatásai. *Magyar Orvos* 2002;10(11):42-5.
10. Elek S. Lehetséges interakciók gyógynövények és gyógyszerek között. *Magyar Orvos* 2004;12(12):26-8.



A 2007 májusban megjelenő kardiológiai különszámunkat a LAM olvasói térítésmentesen rendelhetik meg.

Témák:

Édes István: Az If-gátlástól a stabil anginás beteg kezeléséig

Márk László: Metabolikus terápia és a balkamra-diszfunkció

Nagy András: Metabolikus terápia és diabetes mellitus

Nagy Viktor: Egyedi előnyök indapamidkezelés során

MEGRENDELŐLAP

Ezúton megrendelem a LAM 2007. májusi, kardiológiai témájú különszámát egy példányban.

Név:

Szakterület:

Intézmény:

Postázási cím:

E-mail:

Kelt:

.....
aláírás

.....
pecsét helye

Megrendelését
2007 június végéig
várjuk e-mailben
(vevoszolgalat@lam.hu),
internetoldalunkon
(www.lam.hu),
illetve az alábbi
megrendelőlapon levélben
(Literatura Medica Kiadó,
1539 Budapest, Pf. 603)
vagy faxon
[(1) 316-96-00].