

A gyulladás jelentősége a krónikus vénás betegség és a varicosus vénák kialakulásában

DR. SÁNDOR TAMÁS

ÖSSZEFOGLALÁS

Régebbi tanulmányokban a makrocirkulációban kialakult vénás hipertóniát és azokat a haemodinamikai változásokat vizsgálták, amelyek a vénák falára kihatással lehettek. Azonban nem magyarázták kellően a krónikus vénás elégtelenség alapvető mechanizmusát. A legújabb szövettani, ultrastrukturális és molekuláris kutatási eredmények arra utalnak, hogy nemcsak a nagy vénás nyomás, hanem biokémiai változások sorozata okozza a billentyűelégtelenséget és a vénafal átépülését. Ez előrehaladó gyulladós folyamat, ami a varicosus vénák kialakulásához vezet.

Krónikus vénás betegségben (CVD) a saphena billentyűkőn és a véna falában fehérvérsejt beszűrődést mutattak ki. A nagy vénás nyomás és a csökkent nyíróerő hatására leukocytá-endothel interakció jön létre. A fehérvérsejtek aktiválódnak és az endothelen átjutva a vénafalat felépítő extracelluláris matrixban enzimmárosodást okoznak. Szabadgyök-képződés, matrix metalloproteinázok (MMPs) és szöveti inhibitoraik (TIMPs) megváltozott aránya, valamint növekedési faktorok és citokinek (TGF- α_1 , bFGF) emelkedett szintje játszik fontos szerepet a komplex gyulladós folyamatban. A kollagén-szaporulat mellett a simaizomsejtek és az elasztin rostok diszruptiója jön létre, ez okozza a billentyűkárosodást, valamint a vénafal fibrosisát és hypertrophiáját.

A CVD minden stádiumában a CEAP klinikai osztályainak megfelelően egy gyulladós kaszkáddal van kapcsolatban.

Egyre inkább bizonyítható, hogy a CVD és a varixok kialakulását két tényező okozza: a vénás áramlási zavar és a krónikus gyulladás.

KULCSSZAVAK

krónikus vénás betegség, gyulladás, leukocytá-endothel interakció, billentyűkárosodás, vénafal-átépülés

SIGNIFICANCE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VENOUS DISEASE AND VARICOSE VEINS

Tamás Sándor M. D.

Venous hypertension in the macrocirculation and haemodynamic changes affecting the vein walls have been investigated in previous studies. However, the basic mechanism of chronic venous disease (CVD) was not explored properly. Recent histological, ultrastructural and molecular findings suggest that not only high venous pressure, but a cascade of biochemical changes are involved in valvular incompetence and in the remodelling of the vein wall. This is a progressive inflammatory process leading to the development of varicose veins.

Leukocyte infiltration in valve leaflets and the saphenous vein wall was found in patients with CVD. Under the influence of high venous pressure and low shear stress a leukocyte-endothel interaction develops, the leukocytes are activated, migrate through the endothelium and produce enzyme degradation in the extracellular matrix of the vein wall.

The remodelling of the vein wall is a complex inflammatory process. The release of free radicals, as well as an altered ratio between matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) and elevated levels of cytokines and growth factors (TGF- α_1 , bFGF) play an important role in this process. The increased collagen content with the disruption of smooth muscle cells and elastin fibres lead to valve damage as well fibrosis and hypertrophy of the vein wall. All stages of CVD with increasing CEAP clinical classes are connected to with this inflammatory cascade. There is increasing evidence, that CVD and varicosity is caused by double etiologic factors: the disturbed venous flow patterns and the chronic inflammation.

KEYWORDS

chronic venous disease, inflammation, leukocyte-endothel interaction, valve damage, remodelling of vein wall

Bevezetés

Napjainkban világszerte vizsgálják, hogyan alakulnak ki krónikus vénás betegségben (CVD) a varixok, a bőrelváltozások, hogy keletkezik a lábszárfekély. A CEAP osztályoknak köszönhetően a betegség prevalenciáját pontosabban ismerjük. A legújabb epidemiológiai tanulmányok tünetekkel járó CVD-t 25-84%-ban mutattak ki, a vizsgált populációtól, a betegség stádiumától és a betegek átlagos életkorától függően (1). Magyarországon visszér-betegség a felnőttek között több mint 50%-ban fordul elő, ez az európai átlagértéknek felel meg (2).

Arnoldi már 1965-ben megállapította, hogy a CVD patomechanizmusában alapvető tényező a vénás hipertónia. Ilyenkor a billentyű-elégtelenség okozta reflux miatt a lábakra izompumpája járás közben sem képes csökkenteni a perifériás vénás nyomást, tartós, úgynevezett „ambulatorikus” vénás hipertenzió alakul ki (3). A nagy vénás nyomásra jönnek létre a makrocirkulációban a varixok, a mikrocirkulációban pedig a bőrelváltozások és a lábszárfekély (1. ábra). Régebbi tanulmányok főleg a mikrocirkulációs változásokat, a vénás fekély kialakulásának mechanizmusát („fehérvérsejt csapda”) vizsgálták. A makrocirkulációs vizsgálatok bizonyos mértékig háttérbe szorultak, elsősorban a fokozott vénás nyomás keletkezését, valamint azokat a haemodinamikai változásokat tanulmányozták, amelyek a vénák falára hatással lehetnek.

Az elmúlt 10 év kutatási eredményei azonban arra utalnak, hogy nem pusztán a fokozott vénás nyomás, hanem biokémiai változások sorozata okozza a billentyűkárosodást és a vénafal átépülését. Ezek a biokémiai jelenségek gyulladással kapcsolatos reakciónak felelnek meg.

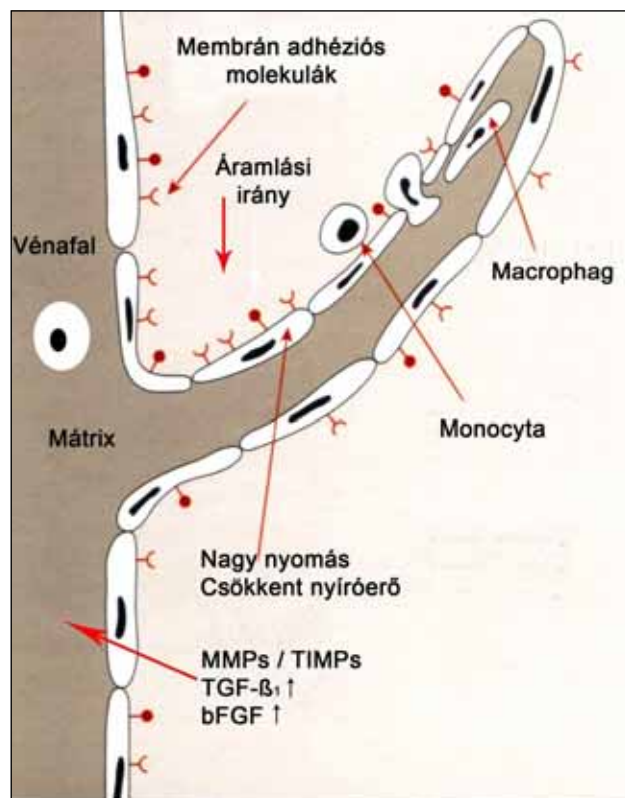
Tanulmányunkban áttekintjük a szövettani, ultrastrukturális és molekuláris kutatások új eredményeit.

A gyulladás bizonyítékai.

Fehérvérsejt beszűrődés a billentyűkön

Az 1980-as évektől angioszkóppal vizsgálták a v. saphena magna belfelületét olyan betegeken, akiken a műtét előtt végzett duplex ultrahang vizsgálat refluxot mutatott ki. A varix műtétek során eltávolított vénaszegmenteket is tanulmányozták.

A valvulákon számos kóros elváltozást találtak. Először a billentyűszárnyak közti találkozási pontok, a commissurák távolodnak el egymástól, köztük hézag alakul ki, ez teszi lehetővé a refluxot. Ezt követi a valvulák elvékonyodása, megnyúlása, hasadása, vagy perforációja. Végül a billentyűk megvastagodnak, zsugorodnak, akár el is tűn-



2. ábra.

Fehérvérsejt beszűrődés DVD-ben a billentyűkön és a véna falában. Az infiltráció nagyobb a billentyűk cranialis felszínén, mint a caudalis felszínén.

Figure 2.

Leukocyte infiltration in valves and in the venous wall in CVD. The infiltration is greater on the cranial surface of the valve leaflet than on the caudal surface.

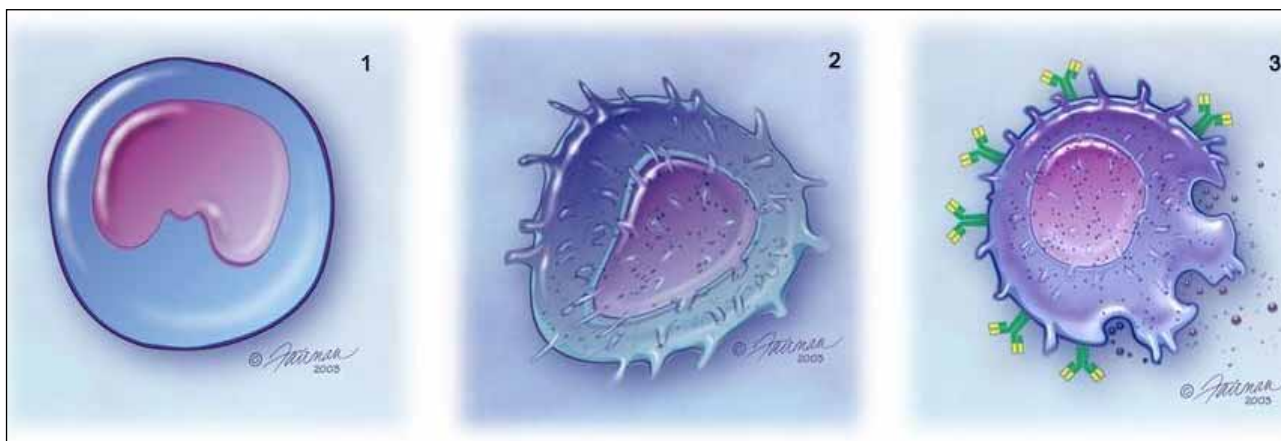
hetnek. CVD-s betegek vénáin kevesebb billentyű található, mint a kontrollokon (4).

Lényeges, új megfigyelés volt, amikor ultrastrukturális és immunológiai vizsgálatok kimutatták, hogy CVD-ben a vénabillentyűk szárnyain és a vénák falában leukocytá infiltráció van, a kontrollokon azonban ez nem észlelhető. CD62-es és CD68-as monoklonális antitestekkel jelölt *monocyták* és szöveti *macrophagok* kapcsolódnak a véna endothelhez (5, 6). A beszűrődés nagyobb a vénabillentyűk cranialis (proximalis) felszínén, mint a caudalis (distalis) felszínén és a vénafalban. Ez pontosan megfelel a nyomásviszonyoknak (2. ábra). A varicosus vénákon a kontrollokhöz viszonyítva a *mastocyták* (*hízósejtek*) infiltrációja is nagyobb (7). Neutrofil granuló-

| | | | | | |
|-------------------------|---------------------|---|-----------------|---|-----------------|
| Makrocirkuláció: | Billentyűkárosodás | → | Reflux | → | Varicosus vénák |
| | | | Oedema | | |
| Mikrocirkuláció: | Kapilláriskárosodás | → | Bőrelváltozások | → | Vénás fekély |

1. ábra. A krónikus vénás betegség terjedése.

Figure 1. Progression of chronic venous disease.



3. ábra
A beszűrődésben monocyták (1), macrophagok (2) és mastocyták (3) vesznek részt, de neutrophil granulocyták nem.

Figure 3.

Monocytes (1), macrophages (2) and mast cells (3) take part in the Infiltration, but not neutrophils.

cyták nem vesznek részt a folyamatban (3. ábra). Feltételezik, hogy ez a *gyulladásos infiltráció a varicositas etiológiájában döntő tényező*. A folyamat ahhoz a reakcióhoz hasonlít, amit a nagy vénás nyomás a mikrocirkulációban okoz és a bőrelváltozások kialakulásához vezet.

A leukocytákon és az endothel sejteken különböző *membrán adhéziós molekulák* jelennek meg ilyenkor: ezek elősegítik az endothelhez történő kapcsolódást, a fehérvérsejteken pedig a pseudopodiumok kialakulását, ami az endothelen való átjutáshoz, a transmigrációhoz kell.

A legfontosabb membrán adhéziós molekulák:

- az ICAM 1 (intercellular cell adhesion molecule 1),
- a VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1) és
- az ELAM 1 (endothel leucocyte adhesion molecule).

Az adhézióban fontos szerepet játszik még a leukocyták felszínéről kiválasztott „L” szelektin

(CD 62L jelű felszíni ligand), valamint az endothel sejtekből kiválasztott „E” és a thrombocytákból (platelets) kiválasztott „P” szelektin (8).

Leukocyta-endothel interakció

– a fehérvérsejtek aktiválódnak

CVD-ben számos fehérvérsejt torlódik és gördül a vénák falán. Ha ezek aktiválódnak, megindul a fehérvérsejtek és a vénás endothel közti kölcsönhatás. Ennek a bonyolult, komplex folyamatnak leegyszerűsítve 5 fázisa van (9).

1. *Margináció*. A fehérvérsejtek felsorakoznak az endothel mellett, felszínükön állabak, „pseudopodiumok” alakulnak ki.

2. Gyors leukocyta gördülés (*rolling*). Ez percekig tart. Elősegíti a leukocytákból származó L szelektin és az aktivált endothelből származó P szelektin.

3. Lassú leukocyta gördülés. Ez a szakasz 3 órán belül lezajlik. Az endothelből származó E szelektin irányítja. A folyamat eddig a fázisig még reverzibilis.

4. *Adhézió*. A leukocyták az adhéziós molekulák, elsősorban a VCAM segítségével az endothelhez tapadnak, a folyamat irreverzibilissé válik.

| | | | | |
|----------------------------|---|--|---|--|
| MMPs / TIMPs arányváltozás | ← | extracellularis matrix | → | Cytokinek: TGF-β ₁ ↑ bFGF ↑ |
| szabad gyökök ↑ | | kollagen ↑ | | elasztin rostok, simaizmpsejtek: disruptio |
| | | <i>billentyűk:</i> comissura tágulás, szárnyak rövidülése, szakadás, perforáció destrukció | | <i>vénafal:</i> fibrosis, hypertrophia |

4. ábra. A billentyűk és a vénafal átépülése CVD-ben.

Figure 4. Remodelling of the valves and the venous wall in CVD.

* *MMPs = matrix metalloproteinases, TIMPs = tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TGF-β₁ = transforming growth factor-β₁, bFGF = basic fibroblast growth factor*

5. *Migráció.* Megnyílnak az endothelsejtek közti rések és a fehérvérsejtek az endothelen áthatolva a media réteg extracelluláris matrixába jutnak.

Gyulladásos mediatorok szerepe

Az endothel alatt elhelyezkedő extracelluláris matrix lényegében kötőszöveti indákkal átszőtt, kocsonyás, intersticiális folyadék, kémiaiilag peptidoglikánokból és hialuronsavból áll. (A peptidoglikánokat régebben mukopoliszaharidoknak nevezték). A matrixba parenchyma sejtek ágyazódnak.

Az endothelen áthatolt aktivált monocyták, macrophagok, mastocyták károsítják az extracelluláris matrix komponenseket: a kollagént, az elasztint, a laminint és a fibronectint, azáltal, hogy hatásukra oxigén szabadgyökök és proteolitikus matrix metalloproteinázok (MMPs) szabadulnak fel (10). A vénafal sejtjei is károsodnak, apoptózis, nekrozis léphet fel, nemcsak az endothel rétegben, hanem a parenchyma sejtekben, fibroblastokon, simaizom sejtekben. Ennek következtében a billentyűk és a véna fala meggyengül, szerkezetük átépül (*remodeling*). Újabb és újabb gyulladásos mediatorokat izolálnak, amelyek ebben a folyamatban részt vesznek. Mégis a bonyolult mechanizmusban a *matrix metalloproteinázok* (MMPs) és *szöveti inhibitoraik* (TIMPs, tissue inhibitors of metalloproteinases), valamint egyes *növekedési faktorok* és *cytokinek* játszanak kulcsszerepet.

A MMPs és a TIMPs közti egyensúly tartja fenn a vénafal homeostasisát. Ha a köztük lévő arány megváltozik, a matrix átalakul. Eddig több mint 25 MMPs-t különböztettek meg. Az MMP-1 nem más, mint a kollagenáz, az MMP-3 pedig a stromalizin.

Kimutatták, hogy a varicosus vénákban a TIMP-1 szintje emelkedett, a TIMP-2 szintje változatlan, az MMP-2 szintje pedig csökken. A TIMP-1 / MMP-2 arány 3,6-szor, a TIMP-2 / MMP-2 arány pedig 2,1-szer nagyobb volt, mint a kontrollokon mért érték. Tehát az enzimek és gátlóanyagaik közti egyensúly varicositasban felborul, a matrix átépül. (11, 12).

Ha az MMP-1 szintje csökken, a TIMP-1 okozta gátlás pedig növekszik – ez azt jelenti, hogy a kollagenáz aktivitás csökken. Ezért a kollagen fokozottan termelődik és lerakódik a vénák falában.

Az MMP-1-et a matrixba jutott hízósejtekből származó kináz aktiválja. MMP-2 szintje emelkedett a boka körül kialakult lipodermatosclerosisban, az MMP-9 pedig a láb-szárfelekély szélén található nagyobb mennyiségben (13). A két enzim aktivációja korán, már napokkal a fokozott vénás nyomás kialakulása után kimutatható (14).

A gyulladásos mediatorok egy másik csoportja is részt vesz a matrix átalakulásában.

Ezek a *növekedési faktorok* és *cytokinek*. A növekedési faktorok proteinek, amelyek a sejt felszín receptoraihoz kötődnek és sejtproliferációt, vagy sejt differenciálódást okoznak. A cytokinek a növekedési faktorok egy alcsoportját képezik.

A varicosus vénák falában 2 cytokin szintjének emelkedését mutatták ki (15). Ezek :

- a β_1 -es átalakító növekedési faktor (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) és a bázikus
- fibroblast növekedési faktor (basic fibroblast growth factor, bFGF).

A TGF- β csoportba legalább 100 típus tartozik. A TGF- β_1 felszabadulása olyan eseménysorozatot indít el, amelyben a macrophagok stimulálják a fibroblastokat és a kötőszöveti fehérjék termelését. Így elősegítik a kollagen szintézisét, fokozzák a TIMP kiválasztást, gátolják az MMP1 termelését – végeredményben intenzív fibrosist okoznak (12). A bFGF-nek kemotaktikus hatása van, ezenkívül elősegíti a simaizomsejtek osztódását (16).

Végeredményben a szövettani és ultrastrukturális vizsgálatok azt mutatják, hogy CVD-ben a vénák falában a kollagen mennyisége megnő, a kollagenrostok elválasztják egymástól a simaizomsejteket, az elasztin-szálak és a simaizomsejtek szétföredeznek, intenzív fibrosis és hypertrophia alakul ki. Így a vénák fala meggyengül, kanyargóssá válik. Mindez krónikus gyulladásos folyamatnak felel meg.

A kutatások nyomán CVD-s betegekben új gyulladásos mediatorok kimutatása várható.

A gyulladás indító mechanizmusa CVD-ben, nyíró erő

Géndefektusok – függetlenül a vénás hipertenziótól – közvetlenül károsíthatják a billentyűket (17). Humoralis faktorok, mechanikus stressz-mediált mechanizmus is kiváltó ok lehet.

A legfontosabb indító mechanizmus mégis az endothel membránra kifejtett *folyadék nyíró erő* (*shear stress*) – tehát az endothel membrán egységnyi felületére kifejtett, a membránnal párhuzamos erő (dyn/cm^2). Ez a viszkózus jellegű vongáló erő, amivel az áramló vér tangenciális irányban „nyírja” az endothelt.

Fiziológiás körülmények között a normális shear stressnek erős gyulladásellenes hatása van. Ha azonban a nyíró erő a normál érték alá csökken, vagy ennél nagyobb lesz – proinflammatorikus gének fokozottan képződnek, az endothelből apoptotikus anyagok szabadulnak fel. Nemcsak a shear stress nagysága, hanem időbeli változása és mintája is fontos (18).

CVD-ben a nagy vénás nyomás és a vér stagnálása miatt a nyíró erő csökken, a vénafal mentén gördülő fehérvérsejtek sebessége is csökken. Ilyen lassú áramlási zónák főleg a vénák kanyarulatain, megtöretésein (kinkingeken), a postcapillaris venulákon, egyes perivénás szakaszokon találhatóak (13, 19).

A lecsökkent shear stress hatására megnyílnak az endothesejtek közötti rések, a fehérvérsejteken kialakulnak a pseudopodiumok, könnyebb az adhézió, megindul a migráció az extracelluláris matrixba. Ebben a folyamatban fontos szabályozó szerepe van az endothel NO termelésének.

Végeredményben a vénás hipertenzió nem közvetlenül indítja el a vénafal gyulladását, hanem haemodinamikai változások útján, a csökkent nyíró erő segítségével.

Mechanoreceptorok

Feltételezik, hogy a vénás hipertenzió okozta nyíróerő változást, mint szignált mechanoreceptorok vezetik át a véna falára. Nem tisztázott, hogy egy jelfelfogó hálózatról, vagy egyetlen mechanoreceptor molekuláról van szó. Inkább a komplex jelfelfogó hálózat létezése feltételezhető. Ezt a szerepet mitogén-aktivált protein kinázok („*extracellular signal-regulated kinases*½”), ion csatornák, G proteinek, speciális membrán mikrodomainok tölthetik be (20).

Elsősorban mégis a *glycocalyx*-nak tulajdonítanak ilyen mechanoreceptor szerepet. A *glycocalyx* az endothel belső, poliszaharida szegélye, ez közvetít minden, a véna lumene felől érkező áramlásváltozást, így a nyíróerő csökkenését is észleli. Fiziológias körülmények között ez a finom, bolyhos bélés akadályozza a leukocyták adhézióját, védi az endothelt a fizikai és kémiai káros hatásokkal szemben. A gyulladás ezt a réteget szakítja meg (21).

Gyulladásos kaszkád. Gyógyszeres kezelés

A gyulladásos folyamat szerepét a billentyűk és a vénafal átépülésében a 4. ábrán foglaltuk össze. Ez a reakció nemcsak a már kialakult CVD-ben észlelhető, jelen van már a betegség kezdetén és a CEAP rendszer minden klinikai stádiumán végigvonul (22).

Végeredményben egyre inkább bizonyítható, hogy a krónikus vénás betegséget és a varixokat a vénás hipertenzió okozta áramlási zavar és az ehhez csatlakozó gyulladásos kaszkád kettős faktora hozza létre.

A gyulladásos láncreakcióban a leukocytá-endothel interakció játszik különösen fontos szerepet. Ez lehet a gyógyszeres kezelés célcsoportja. Egy flavonoid frakció, a mikronizált heszperidin-diozmin kombináció gátolja a leukocyták adhézióját és migrációját, hatására a gyulladásos markerek szintje dózisdependens módon csökken, a billentyűk kevésbé károsodnak (23, 24). A klinikai hatás ezzel párhuzamos: az oedema csökken, a lábszárfekély pedig – ha kompressziós kezelést is alkalmazunk – hamarabb begyógyul (25).

Irodalom

1. Pannier-Fischer, F., Rabe, E.: Epidemiology of chronic venous disease. *Hautarzt*, 54: 1037-1044. (2003.)
2. Bihari I., Tornóci L., Bihari P.: Az alsó végtagi varicositas hazai epidemiológiai felmérése. *Érbetegségek*, 9: 57-62. (2002.)
3. Arnoldi, C. C.: Venous pressure in patients with valvular incompetence of the veins of the lower limb. *Acta Chir. Scand.*, 132: 427-430. (1966.)
4. Hoshino, S., Satahara, H., Iwaja, F.: External valvuloplasty under preoperative angioscopic control. *Phlebologie*, 46: 521-529. (1993.)
5. Ono, T., Bergan, J. J., Schmid-Schönbein, G. W., Takase, S.: Monocyte infiltration into venous valves. *J. Vasc. Surg.*, 27: 158-166. (1998.)
6. Takase, S., Schmid-Schönbein, G. W., Bergan, J. J.: Leukocyte activation in patients with venous insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 30: 148-156. (1999.)
7. Yamada, T., Tomita, S., Mori, M. et al.: Increased mast cell infiltration in varicose veins of the lower limbs: A possible

- role in the development of varices. *Surgery*, 119: 494-497. (1996.)
8. Takase, S., Bergan, J. J., Schmid-Schönbein, G. W.: Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann. Vsc. Surg.*, 14: 427-435. (2000.)
9. Boisseau, M. R.: How are leukocytes involved in the symptoms of chronic venous disease? *Medicographia*, 28: 128-136. (2006.)
10. Takase, S., Pascarella, L., Bergan, J. J.: Hypertension induced valve remodelling. *J. Vasc. Surg.*, 39: 1329-1335. (2004.)
11. Jacob, M. P., Badier-Commander, C., Fontaine, V. et al.: Extracellular matrix remodelling in vascular wall. *Pathol. Biol.*, 49: 326-332. (2001.)
12. Badier-Commander, C., Verbeuren, T., Lebard, C. et al.: Increased TIMP / MMP ratio in varicose veins: A possible explanation for extracellular matrix accumulation. *J. Pathol.*, 192:105-112. (2000.)
13. Schmid-Schönbein, G. W.: Inflammation in the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 39: 95-99. (2003.)
14. Pascarella, L., Penn, A., Schmid-Schönbein, G. W.: Venous hypertension and the inflammatory cascade: major manifestations and trigger mechanisms. *Angiology*, 56 (suppl. 1.): S3-S10. (2005.)
15. Badier-Commander, C., Couvelard, A., Henim, D. et al.: Smooth cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. *J. Pathol.*, 193: 398-407. (2001.)
16. Pappas, J., You, R., Rameshwar, P. et al.: Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor α_1 gene expression and protein production. *J. Vasc. Surg.*, 30: 1129-1145. (1999.)
17. Labropoulos, N., Giannoukas, A. D., Delis, K. et al.: Where does venous reflux start? *J. Vasc. Surg.*, 26: 736-742. (1997.)
18. Monos E.: A vérkeringés dinamikája. Semmelweis Egyetem, Képzéskutató, Oktatás-technológiai és Dokumentációs Központ. Budapest, 2001. 22-26. old.
19. Buján, G., Pascual, G., Bellón, J. M.: Leukocytes and varicose veins etiology. *Medicographia*, 28: 109-114. (2006.)
20. Yoshizumi, M., Abe, J., Tsuchiya, K. et al.: Stress and vascular responses: atheroprotective effect of laminar fluid shear stress in endothelial cells: possible role of mitogen-activated protein kinases. *J. Pharmacol. Sci.*, 91: 172-176. (2003.)
21. Weinbaum, S., Zhang, X., Han, Y. et al.: Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100: 7988-7995. (2003.)
22. Nicolaidis, A. N.: Chronic venous disease and leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*, 56(suppl.1): S11-S19. (2005.)
23. Bergan, J. J.: Chronic venous insufficiency and therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology*, 56(suppl.1): S21-S24. (2005.)
24. Takase, S., Pascarella, L., Lerond, L. et al.: Venous hypertension inflammation and valve remodelling. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 28: 484-493. (2004.)
25. Coleridge-Smith, P., Lok, C., Ramelet, A. A.: Venous leg ulcer: a metaanalysis of adjunctive therapy with micronized, purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 30: 198-208. (2005.)

Dr. Sándor Tamás

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb,

II. Sebészeti Klinika

1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

viszketés



dimentindén maleát Fenistil® KAPSZULA 24

6 órával elalvás előtt, 1x napi 1 kapszula atópiában, allergiában, ekcémában

Átfogó **viszketéscsillapítás**

FENISTIL 24 retard kapszula 4,00 mg dimentindén-maleát retard kapszuliaként. Előírt hatóanyag kibocsátó kapszula. **Tartalomjegyzék:** Allergiás rhinitis (éves) kezelés, Allergiás rhinitis (éves) kezelés, **Adagolás és alkalmazás:** Feladatok és 12 éves feletti gyermekek: Szokásos adagja naponta egyszer egy kapszula. **Ellenjavallatok:** Túllikrónyosság a közelmúltban bármely gyógyszerrel szemben, 12 év alatti életkor, Terhesség, szoptatás. **Külföldi figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Iskolai előnytelenség ajánlott glaucoma esetén és hólyagok cisztájában (pl. prosztata megnagyobbodás) szenvedő betegek számára. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb jellemzők:** A transzferronok, az alkoholos vagy az alkoholt nyugtató hatás fokozódhat. A monoaminoxidáz gátlók egyidejű alkalmazása ellenjavallt az antihisztaminok anticholinerg és a központi idegrendszerre gyakorolt depressív hatásait; egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. A triciklus antidepresszívumok és anticholinerg szerek az antihisztaminok anticholinerg hatásait aditiv módon erősíthetik. **Terhesség és szoptatás időszakai:** Terhesség alatt biztonságos használata nem állapítható meg. Fenistil a terhesség folyamán közérzetileg szigorú orvosi felügyelettel használható. A Fenistil szedése nem ajánlott a szoptatás ideje alatt. **Előjárókezelés és gépek kezelhetősége:** Azokban azok a betegek, akik fátorgást vagy az éberség esőkenését tapasztalják a gyógyszer szedése során, óvatosan vezessenek járművet, vagy végezzenek gépek kezeléssel járó munkát. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Alkalmazásuk mellé fáradtság vagy álmoság, Rhinoré, fejfájás, hányinger, gasztrorintinális zavarok. Egy-egy esetben megfigyelt aritmiákat és glükokortikoid, a bőrkeményedést, az izomgörcsöt és a légzészavarokat. **Túladagolás:** Álmosággal járó központi idegrendszerre gyakorolt depressív hatás, központi idegrendszerre gyakorolt depressív hatás és muskarin receptor gátlással kapcsolatos hatások. **Segédanyagok:** Dimentindén maleát E-2, hidegen duzzadó burgonyakeményítő, mikrokrisztályos cellulóz, L-glutaminsav, laktóz-monohidrát (40,5 mg), Titan-dioxid, talkum, higromekoll, Aquacel ECD-30, Eudragit ME-30-D, vörös vas-oxid, színezék. **Tárolás:** 20°C alatt, fénytől, nedvességtől, hőtől védve tartandó. **Csomagolás:** 20 db retard kapszula babonkődobozban és dobozban. OGYI-T-532602. Alkalmazási előírás: OGYI engedélyszám: 10.090.55/2003. További információkat kérjük olvasni el a részletes alkalmazási előíratot! Kérjük, olvassa el a részletes beviteliről szóló Brochure gyártói ár: kapszula: 2243,- Ft. Th. társaság: kapszula: 296,- Ft. Bőveg által gyártott kapszula: 947,- Ft. Készletmennyiségek részleteitől megismerhető. Az árak 2007. január elsejétől a közzétett árakhoz igazítottak.

FEN23/FEB07

Kiszárárás ára:
947 Ft

Napi terápia költsége:
47 Ft/ml
30 kg testúlya számára

 **NOVARTIS**

Novartis Hungaria Kft. Consumer Health, 1114 Budapest, Bartók Béla u. 43-47. Tel: 457-6656, 457-6678 Web: www.novartis.hu, E-mail: infoch.hungary@novartis.com