

# A GYÓGYSZERHATÁSTAN VÁLOGATOTT FEJEZETEI



# A GYÓGYSZERHATÁSTAN VÁLOGATOTT FEJEZETEI

Prof. Dr. Tósaki Árpád



Kiadó • Budapest, 2011  
© Prof. Dr. Tósaki Árpád

Kézirat lezárva: 2011. okt. 31.

**ISBN**  
**KIADÓ**

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség  
[www.ujszachenyiterv.gov.hu](http://www.ujszachenyiterv.gov.hu)  
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A kiadásért felel:  
Felelős szerkesztő:  
Műszaki szerkesztő:  
Terjedelem:

# **A GYÓGYSZERHATÁSTAN VÁLOGATOTT FEJEZETEI**

**Egyetemi jegyzet**

**Írta:**

**Prof. Dr. Tószaki Árpád  
2011**

**Debreceni Egyetem  
Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Gyógyszerhatástani Tanszék  
Debrecen**

**Lektor:**

**Prof. Dr. Falkay György  
Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet  
Szeged**

## TARTALOMJEGYZÉK

Előszó	4
Ajánlás	6
<b>A KARDIO-RESPIRATORIKUS RENDSZER GYÓGYSZERTANA</b>	<b>8</b>
I. Szívizom ischaemiájának kezelésére szolgáló szerek	8
II. Szívelégtelenség kezelésére szolgáló szerek	15
III. Antiarrhythmias szerek	22
IV. Magas vérnyomás kezelésére szolgáló készítmények	33
V. Hyperlipidémia kialakulása, kezelése	48
VI. Diureticumok	54
VII. A légzőrendszer gyógyszerterana	64
VIII. A vér és véralvadás gyógyszerterana	81
<b>A KÖZPONTI IDEGRENSZER GYÓGYSZERTANA</b>	<b>99</b>
I. Általános érzéstelenítők (anaestheticumok, narcoticumok)	99
II. Fájdalomcsillapítók (analgeticumok, ópíoidok és antagonistáik)	111
III. Kábítószerabúzus	127
IV. A központi idegrendszer transzmitterei	143
V. Sedativumok és hypnoticumok, anxioliticumok	161
VI. Antidepresszív és antimaniás gyógyszerek	168
VII. Antiepilepticumok	175
VIII. Antipsychoticumok	180
IX. Extrapyramidális kórképek (Parkinsonizmus)	188
X. Az Alzheimer kór (Alzheimer disease)	193
XI. A migrain	195
XII. Centrális és Perifériás izomrelaxánsok	198
XIII. Helyi érzéstelenítők	201
<b>A SZEM BETEGSÉGEI, KEZELÉSE</b>	<b>208</b>
I. Fertőzés elleni szerek	209
II. Gyulladásgátlók	211
III. Glaucoma ellenes szerek	212
IV. Pupillatágítók (mydriaticum) és sugárizom bénítók	217
V. Allergiaellenes szerek, lokális oedema csökkentők	218
VI. „Száras szem” és sérülések kezelése	220
VII. Helyi érzéstelenítők	223
<b>A VEGETATÍV (AUTONOM) IDEGRENSZER</b>	<b>224</b>
I. Parasympathomimeticumok	226
II. Parasympatholyticumok (antimuszkarin készítmények)	229

III. Sympathomimeticumok	233
IV. Sympatholyticumok	237
V. Ganglionokra (bénítók és izgatók) ható szerek	241
<b>DIABETES MELLITUS ÉS GYÓGYSZERTANA</b>	<b>243</b>
<b>DIABETES MELLITUS II (NIDDM)</b>	<b>251</b>
<b>NEM SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK</b>	<b>257</b>
I. A köszvény és terápiája	268
II. A rheumatoid arthritis kezelése	271
<b>ANTIMIKRÓBÁS SZEREK</b>	<b>272</b>
1). A baktériumok sejtfalszintézisre ható szerek	272
2). A baktériumok riboszómáira ható szerek (aminoglukozidok, makrolidok, chloramphenicol, tetracclinek)	278
3). Folsavantagonisták	283
4). Egyéb antibakteriális készítmények	284
5). Mycobaktérium ellenes szerek	286
6). Gombaellenes (antifungális) készítmények	287
7). Vírus ellenes gyógyszerek	289
8). Féregfertőzések kezelése	294
<b>DAGANATOK ÉS DAGANATELLENES SZEREK</b>	<b>296</b>
A). Alkiláló szerek	298
B). Antimetabolitok	300
C). Természetes eredetű kivonatok és antibiotikumok	303
D). Egyéb készítmények	305
E). Hormonok és hormonszerű tumorellenes gyógyszerek	311

## ELŐSZÓ

A Debreceni Egyetem (DE) gyógyszerészhallgatóinak, fogorvostanhallgatóinak és orvostanhallgatóinak gyógyszeres és farmakoterápiás ismeretanyagait és tanulmányait kívánja ez a jegyzet elősegíteni. A jegyzet megírására egyrészt azért volt szükség, mert az elmúlt évtizedekben nem állt gyógyszerhatástani jegyzet rendelkezésre a DE Orvos- és Egészségtudományi Centrumának (OEC) hallgatói számára, másrészt azért, mert a DE OEC orvos-, fogorvos- és gyógyszerészhallgatói tanulmányaik során, egy összefüggő rálátást kaphatnak a gyógyszerhatástanról, annak elsajátítási módjáról, amely a sikeres vizsgákra való felkészüléshez bizonyára nagymértékben hozzájárul. Mivel a DE OEC hallgatói számára jelenleg sem áll rendelkezésre más egyetemi jegyzet a gyógyszeres, a farmakoterápiás és hatástani ismeretek területén, ezért ez a jegyzet alapvető iránymutatást nyújt a gyógyszeres és farmakoterápiás curriculumának és a jelenlegi „gyógyszerkincs” ismeretének az elsajátításához.

A gyógyszerhatástani és farmakoterápiás elsajátításának célja az, hogy egyrészt meg kell ismerni, pontosabban el kell sajátítani egy meghatározott tudásanyagot, amelyről nemcsak az egyetemi évek alatt a vizsgákon, de az élet mindennapjaiban számot kell adni a gyógyszerészeknek, a gyógyszerészeknek, szakgyógyászoknak, orvostanhallgatóknak és orvosoknak egyaránt, másrészt meg kell ismerni a tárgy logikáját, gondolkodásmódját, és fogalmainak helyes használatát. Ezek természetesen egy bizonyos készséget is jelentenek, amelyek önmagukban ugyan nem elegendőek, de segítségképpen nagymértékben hozzájárulnak a gyógyszeriparban és egészségügyben évről-évre mind nagyobb számban megjelenő gyógyszerkészítmények közötti eligazodásban. Ahhoz viszont, hogy meg tudjuk érteni és elsajátítani a részletes gyógyszerhatástani és farmakoterápiát, feltétlenül szükség van az alapfogalmak tisztázására, s az általános alapfogalmak ismeretében térhetünk rá a gyógyszerek hatásmechanizmusainak, hatásainak, mellékhatásainak, adagolásainak és alkalmazásainak a megismerésére.

Amíg a XX-ik század a szintetikus és természetes eredetű gyógyszerfejlesztés fő irányvonala volt a betegségek megelőzésében és kezelésében, addig a XXI-ik század feltehetően a diagnosztika, a genomika, a proteomika, és lipidológia valamint az ezekhez tartozó transzlációs és személyi terápia százada lehet. A gyógyszerfejlesztés és terápia szemszögéhez kapcsolódva, feltétlenül szükségszerű és alapvető fontosságú figyelembe venni a betegségek kialakulásának mechanizmusait a legmegfelelőbb gyógyszeres terápia kiválasztása céljából. Továbbá feltétlenül hangsúlyozni kell a preventív medicina fontosságát, hiszen egy betegség

kialakulásának a megelőzése 15-20-szor kevesebb költségráfordítást igényel, mint már egy kialakult betegség kezelése. Tehát, a prevenció nem csak egy kiemelkedő fontosságú egészségügyi kérdés, hanem alapvető fontosságú nemzetgazdasági kérdés is. A jelen egyetemi jegyzet a fentebb említettek figyelembevételével készült.

Azon gyógyszerészjelölteknek, fogorvosjelölteknek, orvosjelölteknek, vagy már diplomával rendelkező gyógyszerészeknek, fogorvosoknak és orvosoknak a részére, akik a gyógyszerstan és a jövő farmakoterápiás eljárások egy-egy adott kérdésében és területén önképzésből vagy pusztán kíváncsiságból további érdeklődésre, mélyebb ismeretanyag elsajátításra tartanak igényt, magyar nyelven Fürst Zs, Farmakológia (2007); angol nyelven pedig Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology (2009, 11-dik kiadás); valamint Goodman Gilman A, The Pharmacological Basis of Therapeutics (2011, 12-ik kiadás) munkáit ajánlom.

Debrecen, 2011. október 31.

Dr. Tósaki Árpád  
Gyógyszerhatástani Tanszék  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Debreceni Egyetem  
Debrecen



## AJÁNLÁS

### **Prof. Dr. Tósaki Árpád „A gyógyszerhatástan válogatott fejezetei” című egyetemi jegyzethez**

Az elmúlt évtizedben a farmakológia olyan mélyreható fejlődésen ment át, melyet szakemberek is nehezen tudtak naprakészen követni. A molekuláris gyógyszer-célpontok elterjedése, a transzport-fehérjék jelentőségének újraértelmezése, a biológiai hatóanyagok megjelenése, a sejterápia térhódítása új szemléletmód kialakítását és új szakmai nyelv használatát tette szükségessé. Az új irányzatok (farmakogenetika, személyre szabott orvoslás) mellett számos jól bevált hatékony gyógyszer továbbra is forgalomban van, kiállta az idő próbáját, hatásmechanizmusa jól ismert és ma is érvényes.

A jelentősen megnövekedett új és klasszikus farmakológiai ismeretek miatt a rendelkezésünkre álló magyar és angol nyelvű kézikönyvek oly mértékben kibővültek, hogy tankönyvként nem alkalmazhatók. Egy adott speciális terület részletes megismeréséhez viszont nélkülözhetetlenek.

A szerző nem titkolt célja egy tanulható, a gyógyszerhatástan/gyógyszertan vizsgára a felkészülést biztosító jegyzet megírása volt gyógyszerész, orvos és fogorvos hallgatók számára.

A cél érdekében a jegyzet szerkesztése didaktikai és formai szempontból rendkívül fegyelmezett, ugyanakkor érthető olvasmányos fogalmazásra törekszik. A jegyzet struktúrája a tradicionálisan kialakított didaktikus szemléletre épül. Tömören definiálja az adott kórkép tüneteit, valamint pathomechanizmusát, majd részletesen tárgyalja a kórkép terápiájában használt gyógyszer vagy gyógyszer-csoport hatásmechanizmusát. Ismerteti a mellékhatásokat, valamint a gyógyszeres interakciókat. Végül tájékoztat az adott farmakológiai csoporthoz tartozó jelenleg forgalomban lévő készítményekről, ismerteti az adagolást, valamint az adott készítményre vonatkozó speciális információkat. Az ábrák jól szerkesztettek, nem bonyolítják, hanem segítik a szöveg jobb megértését. Kritikaként felmerülhet, hogy a regisztrált készítmények száma, elnevezése oly hektikusan változik, hogy sürgősen a vizsgán megkövetelni, majd megtanulják a gyakorlatban. Mégis úgy gondolom, hogy a jegyzet ilyen ismeretek közlésére kiválóan alkalmas, mert ha kell, évente aktualizálható, ugyanakkor jelentős segítséget nyújt a hallgató számára a tájékozódásban és az államvizsgára

való felkészülésben. A jegyzet külön erényének tartom azt is, hogy a FoNo-s készítményeket is ismerteti, ahol arra szükség van. Ez az információ a kézikönyvekben sem mindig található meg.

Dicséretes és a gyógyszerész hallgatók oktatásában különösen fontos, hogy a szem betegségeinek kezelésére külön fejezetet szentel. A szemcseppek gyakorlati alkalmazásának (cseppentés technikája) ismertetése sokszor a gyógyszerész feladata. Különösen érvényes ez a műkönyv és egyéb, nem receptköteles készítményekre, ahol a gyógyszerész felelőssége a tünetek, ill. a beteg panaszai alapján dönteni, hogy egy készítmény alkalmazását vagy orvosi vizsgálatot javasol.

A jegyzet „Gyógyszerhatástan válogatott fejezetei” címet viseli, azonban a tartalma messzemenően elegendőnek bizonyul a gyógyszerhatástan alapjainak elsajátításához a graduális és posztgraduális képzésben.

Szakmai és egyetemi oktatói felelősségem tudatában melegen ajánlom ezt a legújabb ismereteket tartalmazó modern szemléletű jegyzetet az egyetemi hallgatóknak, valamint a gyakorló gyógyszerészeknek, orvosoknak és fogorvosoknak.

Szeged, 2011. október 31.

Dr. Falkay György  
egyetemi tanár

SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet  
Szeged

## A KARDIO-RESPIRATORIKUS RENDSZER GYÓGYSZERTANA

- I. Szívizom ischaemiájának kezelésére szolgáló szerek
- II. Szívelégtelenség kezelésére szolgáló szerek
- III. Arrhythmiaik kezelésére használt szerek
- IV. Magas vérnyomás kezelésére szolgáló készítmények
- V. Hyperlipidaemia kezelésére alkalmas készítmények
- VI. Diureticumok gyógyszerertana
- VII. Légzés gyógyszerertana
- VIII. A vér és véralvadás gyógyszerertana

### I. SZÍVIZOM ISCHAEMIÁJÁNAK KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ SZEREK

Ischaemia fogalma: a szerv vagy szövet vér és oxigén ellátása akadályozott a kialakult lokális keringési elégtelenség miatt. Az ischaemiás szívbetegségek között klinikai szempontból legfontosabb és leggyakoribb a reverzibilis myocardiális ischaemia, az angina pectoris, mely nyomó/szorító mellkasi fájdalommal, gyakran fulladásérzéssel jár együtt, és az EKG képen az angina fajtájától függően, ST szakasz deprimáció vagy eleváció figyelhető meg. Az erős fájdalmat a szívizom oxigén igénye és ellátása közötti arány felborulása okozza, mely az ischaemiás anaerob metabolitok felhalmozódásához vezet. Zavart szenved a szívizom kontrakciós-relaxációs mechanizmusa, mely a szívizom elő és utóterhelésének a fokozódásához vezethet, amely a kamrai végdiasztolés nyomás emelkedését eredményezheti. Továbbá, az így kialakult ischaemia okozta szívizomelégtelenség eredményezi az anaerob metabolitok és anyagcsere végtermékek szívizomból történő elszállításának zavarát is. Sok esetben az angina legfőbb oka az atherosclerosis miatt kialakult rossz vérellátás a koronáriákban, amely tovább fokozódhat stresszes állapotokban.

#### Az angina fajtái:

-Prinzmetal vagy "variant" angina: oka a koronária erek görcse, pihenés közben jelentkezik heves fájdalmakkal, főleg hajnalban, ezért "hajnali anginának" is hívják. Morfológiailag koronária betegség nem áll fenn ezen angina típus esetében. A fájdalommal egy időben ST szakasz emelkedés figyelhető meg, majd arrhythmiaik megjelenése észlelhető az EKG-on. Nitroglycerin terápia oldja a fájdalmat és megszünteti az ST szakasz emelkedést. A nitroglycerin kezelés mellett Ca-antagonista kezelést is alkalmaznak.

-Chronic „stable” angina (effort angina): oka fiksált koronária stenosis (szűkület) melynek alapja a fennálló koronária sclerosis. A chronic „stable” angina terhelésre jelentkezik, így pl. sportolás folyamán vagy psychés stress esetén lép fel. EKG monitorozás folyamán ST depresszió figyelhető meg. Nitrászármazékokkal kezelendő.

-„Unstable” angina: pihenés közben jelentkezik. Koronária sclerosis, az atheroscleroticus plaque rupturája (plaque megrepedése), vérlemezke aggregáció, koronária thrombosis, koronária spazmus, endogén érszűkítő anyagok felszabadulása az endotheliális sérülés helyén a legfőbb kiváltói ezen angina fajtának. Az „unstable” angina infarctusként, intenzív osztályon kezelendő nitritekkel, nitrátokkal, béta-blokkolókkal, heparinnal és trombocita aggregációt gátló készítményekkel. Fájdalomcsillapítóként morfint kell alkalmazni. Továbbá, a thrombus oldására fibrinolyticumot (lásd a vér felyezetet) kell alkalmazni. A fibrinolyticus kezelés akkor hatékony, ha az érben képződött thrombus 6 óránál „fiatalabb”.

Az angina kezelésére legfőképpen azon készítmények alkalmasak, melyek képesek helyreállítani a szívizom oxigén igénye és ellátása között kialakult egyensúlyzavart, illetve alkalmasak a kialakult érgörcs megszüntetésére. Az antianginás készítmények alkalmazhatók megelőzési célból vagy pedig a már kialakult acut roham megszüntetésére, enyhítésére. Az angina gyógyszeres terápiájára használt készítményeket az alapján kell megválasztani, hogy milyen típusú anginával állunk szembe.

Angina kezelésére használt gyógyszerek, mint antiischaemiás szerek, csoportosítása:

- A. Nitritek és nitrátok
- B. Kalciumantagonisták
- C. Béta receptor blokkolók
- D. Vérlemezke aggregációt gátló szerek és thrombolyticumok.
- E. Egyéb készítmények

#### A. Nitritek és nitrátok

A nitrátok az acut anginás roham megszüntetésére és megelőzésére egyaránt alkalmasak. Hatásmechanizmusuk azon alapszik, hogy a szisztémás vénákat tágítják, csökkentve a szívbe történő vénás visszaáramlást, csökken a szívben a végdiasztolés nyomás, s ezért csökken a szívizom oxigén igénye valamint a kamra izomzat feszülése, tenziója. A nitrátok vasodilatatiót okoznak a nagy és közepméretű coronaria artériákon is, növelve a véráramlás sebességét és oxigén eljuttatását a szubendokardiális régiókba. A hatás létrejöttének molekuláris mechnizmusa az, hogy a nitrátokból nem-enzimatikusan és az endothelium jelenlététől függetlenül nitrogén oxid (NO) képződik, ami a guanil-cikláz aktiválásával növeli az intracelluláris cGMP szintet, és ezzel gátolja az intracelluláris  $Ca^{2+}$  felhalmozódását. A nitrátok mellékhatásai közül a legfontosabb súlyos fejfájás kialakulása, mely az agy ereinek hirtelen tágulata miatt jön létre. Az arc bőre ilyenkor hirtelen kipirul.

A nitritek és nitrátok csoportjába tartozó hatóanyagok:

- nitroglycerin: Jól felszívódik a száj nyálkahártyájáról, gyomorból és a bőr felületéről egyaránt. Sublingualis tablettaként alkalmazva 1-2 percen belül kifejti értágító hatását, mely 0.5-1 órán keresztül fennmarad. Kapszula és tablettá alkalmazásakor a felszívódás miatt az értágító hatás később kezdődik, de 3-5 órán keresztül tart. Tapaszok alkalmazásakor a hatás ugyancsak lassan alakul ki, de 24 órán keresztül fennáll, hiszen a tapasz egyenletes felszívódást biztosít.

- isosorbid mono- és isosorbid dinitrát: Isosorbid dinitrát nyelv alól történő felszívódása kb. 6 percet vesz igénybe a hatás kifejlődéséhez. Tablettá formában a hatása 2-3 óra múlva jelentkezik és 8 órán keresztül marad fenn. Az isosorbid dinitrát metabolizmusa során isosorbiod-5-mononitrát képződik (aktív metabolit), s az utóbbi felezési ideje a szervezetben 3-5 óra, s ez a metabolit biztosítja az elhúzódó hatást. Az isosorbid-5-mononitrát tablettá formájában forgalomba van, jól felszívódik, és hatása 12-14 órán keresztül tart.

- pentaerythritol tetranitrát: hatása hosszú ideig fennáll, tablettá formájában van forgalomban, s a rohamok megelőzésére, prevenciójára alkalmas.

- amylum nitricum: illékony folyadék, az elpárolgó gőzeit lélegzik be, hatása másodperceken belül jelentkezik és kb. 5 perc múlva meg is szűnik. Az amyl nitritet főleg elsőségyényújtáskor használják.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ NITRIT ÉS NITRÁT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK:**

++**NITROMINT** tabl., (0.5 mg nitroglycerinum), sublingualis tablettá, 0.5-1 mg-os adagban alkalmazható. Acut esetben használják.

++**NITROMINT RETARD** tabl., (2.6 mg nitroglycerinum), roham megelőzésére szolgál.

++**NITROMINT** aerosol (nitroglycerinum), 0.4 mg-os adagban hatékony. Acut esetben alkalmazzák.

++**SUSTAC MITE** (2.6 mg nitroglycerinum) és ++**SUSTAC FORTE** tabl., (6.4 mg nitroglycerinum).

++**NITROLINGUAL** spray (80 mg nitroglycerinum 12.5 g-os palackonként, 0.4 mg nitroglycerinum adagonként), acut anginában és rohamok megelőzésére, valamint katéterezést okozta koronária spazmus kivédésére használják.

++**NITRODERM TTS** (5 mg vagy 10 mg nitroglycerinum), rohamok megelőzésre alkalmazzák.

+**CARDISORB** caps., (40 mg vagy 60 mg isosorbid isosorbid mononitrát).

+**MONO MACK DEPOT** retard tabl., (100 mg isosorbid mononitrát), rohamok megelőzésére használják.

+**OLICARD** retard caps., (40 mg vagy 60 mg isosorbid mononitrát).

+**RANGIN** retard tabl., (40 mg vagy 60 mg isosorbid mononitrát), anginás rohamok megelőzésére használják.

Nitráttolerancia (egyre nagyobb dózisok szükségesek ugyanazon hatás eléréséhez) jelensége a tartós hatású készítmények alkalmazása esetén alakul ki, de nincs jelentősége az acut roham kezelésére alkalmazott gyógyszerformák használatakor. A tolerancia kialakulása elkerülhető, amennyiben az adagolást csak naponta 2-szer alkalmazzuk (reggel és délután, este nem) a rohamok megelőzése céljából. A tolerancia kialakulás oka a szervezet cisztein raktárainak a kiürülése, ugyanis a nitrogén oxid képződéséhez és a guanyl-cikláz enzim aktivitásához ciszteinre van szükség. Cisztein hiányában a nitrátok nem szolgálhatnak exogén forrásként a nitrogén oxid képződéséhez.

### B. Kalcium antagonisták mint antianginás szerek

A kalcium antagonisták alkalmasak az anginás tünetek enyhítésére, mert:

- csökkenteni képesek a vénás nyomást (preload)
- csökkenteni tudják az arterioláris nyomást (afterload)
- csökkentik a szívizom oxigén igényét.

Az előbb említett hatások létrejötte azonos molekuláris hatásmechanizmuson alapszik, mégpedig elsősorban az L-típusú kalcium csatorna működésének a gátlása útján. A kalcium antagonisták csökkentik a kalcium ionok sejtekbe történő belépését, s így az intracelluláris kalcium koncentráció csökkentésével csökkentik a kontrakció kialakulását mind a vasculáris simaizom, mind a szívizom esetében.

A csoportba tartoznak:

- verapamil, gallopamil
- diltiazem
- nifedipin

A verapamil, gallopamil és diltiazem gátolja az ingerületvezetést, így AV-blokkot okozhat magasabb koncentrációkban a szívizomban. Az említett két készítményt antiarrhythmias szerként is alkalmazzák (lásd arrhythmia fejezet). A nifedipin nem okoz AV

blokkot terápiás koncentrációban, ezért célszerű ezt a gyógyszerkészítményt alkalmazni anginás fájdalom esetén, szemben az előbbi kettővel. A nifedipin a magas vérnyomás kezelésére is javallt. Általában a nifedipint nitrátokkal kombinálva használják és így nem jelenik meg AV blokk veszély az anginás betegeknek. Ezt különösen fontos akkor figyelembe venni, ha a beteg szívében AV vezetési zavar vagy pedig szívelégtelenség veszélye is fennáll. Prinzmetal angina (variant angina) kezelésére is alkalmazzák a kalcium antagonistákat.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KALCIUMANTAGONISTA KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**ADALAT** infusio (5 mg nifedipinum 50 ml infusios oldatban). +**ADALAT GITS** retard filmtabl., (30 mg vagy 60 mg nifedipinum). Maximális adagja 120 mg/nap.

+**CORDAFLEX** filmtabl., (10 mg nifedipinum). +**CORDAFLEX** retard filmtabl., (20 mg nifedipinum). +**CORDAFLEX** spray (0.61 g nifedipinum palackonként. Egy lenyomás 5 mg hatóanyagot adagol).

+**CORINFAR** drg., (10 mg nifedipinum). +**CORINFAR** retard filmtabl., (10 mg vagy 20 mg nifedipinum).

+**VERAPAMIL** drg., (40 mg vagy 80 mg), inj. (5 mg verapamilium chloratum).

+**VERAPAMIL** retard caps., (120 mg, 180 mg vagy 240 mg verapamilum hydrochloricum).

+**ISOPTIN SR** retard filmtabl., (120 mg vagy 240 mg verapamilium chloratum).

+**CHINOPAMIL R** caps., (120 mg, 180 mg vagy 240 mg verapamilum hydrochloricum).

+**PROCORUM SR** tabl., (100 mg gallopamilium chloratum).

+**DILTAN-60 SR, -90 SR** retard caps., (60 mg vagy 90 mg diltiazemium chloratum).

+**DILZEM** retard tabl., (90 mg diltiazemium chloratum).

+**BLOCALCIN** tabl., (60 mg diltiazemium chloratum), retard tabl., (90 mg diltiazemium chloratum). Elsősorban anginás rohamok megelőzésére, hypertonia enyhe és közepes súlyos formáinak kezelésére, és supraventricularis aritmiák megelőzésére.

+**DILRENE** retard caps., (300 mg diltiazemium chloratum). Hypertonia kezelésére alkalmazzák elsősorban.

### C. Béta receptor blokkolók

Béta adrenoceptor blokkolók egyedül vagy nitrátokkal kombinálva alkalmasak az angina kezelésére, csökkentve a szívizom oxigénigényét, mert:

- csökkentik a szívfrekvenciát
- csökkentik a szisztolés vérnyomást
- csökkentik a kontraktilitást

Béta blokkolók hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy meggátolják a catecholaminok béta (1 és 2) receptorokhoz való kötődését, ezért nem jön létre az adenyl cyclase aktiválásán keresztül a foszforiláció, s így gyengül a kontrakció erőssége. Főképp stabil (stable) angina kezelésére alkalmaznak  $\beta$ -blokkolókat. Nitrátokkal való kombináció azért előnyös, mert a két típusú gyógyszerhatás jól kiegészíti egymást, mert a béta blokkolók negatív inotrop és chronotrop hatását a nitrátok ellensúlyozni tudják.

Béta-blokkolók nem adhatók: 1. bradycardia esetén, 2. bronchospasmusban, 3. hypotensio esetén, 4. AV blokk fennállásakor, 5. és súlyos szívelégtelenségben.

$\beta$ -blokkolók, amelyek angina esetén alkalmazhatók:

- |            |                              |
|------------|------------------------------|
| Acebutolol | szelektív $\beta_1$ blokkoló |
| Alprenolol | szelektív $\beta_1$ blokkoló |

Atenolol	szelektív $\beta_1$ blokkoló
Betaxolol	szelektív $\beta_1$ blokkoló
Metoprolol	szelektív $\beta_1$ blokkoló
Bisoprolol	szelektív $\beta_1$ blokkoló
Nebivololum	szelektív $\beta_1$ blokkoló, Essentialis hypertonicum!
Oxprenolol	nem-szelektív $\beta_{1,2}$ blokkoló
Pindolol	nem-szelektív $\beta_{1,2}$ blokkoló
Propranolol	nem-szelektív $\beta_{1,2}$ blokkoló
Sotalol	nem-szelektív $\beta_{1,2}$ blokkoló
Timolol	nem-szelektív $\beta_{1,2}$ blokkoló

### FORGALOMBAN LÉVŐ $\beta$ -RECEPTOR BLOKKOLÓ KÉSZÍTMÉNYEK:

- +**ATENOLOL AL** filmtabl., (50 mg vagy 100 mg atenololum), szelektív  $\beta_1$  blokkoló.
- +**ATENOMEL** filmtabl. (50 mg vagy 100 mg atenololum), szelektív  $\beta_1$  blokkoló.
- +**ATENOBE**NE filmtabl. (50 mg vagy 100 mg atenololum), szelektív  $\beta_1$  blokkoló.
- +**BETALOC** tabl., (50 mg vagy 100 mg metoprololum), inj., (1 mg metoprololum ampullánként), szelektív  $\beta_1$  blokkoló.
- +**BETALOC ZOK** retard tabl., (25 mg, 50 mg, 100 mg vagy 200 mg metoprololum) szelektív  $\beta_1$  blokkoló.
- +**VISKEN** tabl., (5 mg), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.
- +**VISKALDIX** tabl., (10 mg pindololum és 5 mg clopamidum kombinációja), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.
- +**PROPRANOLOL** tabl., (40 mg propranololium chloratum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.
- +**HUMA-PRONOL** tabl., (40 mg propranololium chloratum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.
- +**SOTALEX MITE** tabl., (80 mg sotalolium chloratum), nem szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.
- +**CONCOR** filmtabl., (5 mg vagy 10 mg bisoprololium fumaricum). +**CONCOR COR** filmtabl., (2.5 mg, 5 mg vagy 10 mg bisoprololium fumaricum). +**CONCOR 5 PLUS, COVIOGAL plusz 5/12,5** filmtabl., (5 mg bisoprololium fumaricum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja). Szelektív hatású  $\beta_1$  blokkoló. A bisoprolol a hypertonia és az angina pectoris és a stable angina kezelésére szolgál. A bisoprolol adagja maximálisan 20 mg naponta.
- +**LOKREN** filmtabl., (20 mg betaxololum), szelektív és tartós hatású  $\beta_1$  blokkoló. Csökkenti a szívfrekvenciát, de nem antiarrhythmiás szerként alkalmazzák. Elsősorban hypertonia kezelésére és terhelésre fellépő angina pectoris prevenciójára használják. Maximális napi adagja 40 mg.
- +**NEBILET, NEBIVOLOL PLIVA, ESTEBAN** tabl., (5 mg neivololum). Szelektíven blokkolja a beta-1 receptorokat, de ennek ellenére nem antiiszkémiás szerként alkalmazzák, hanem vérnyomáscsökkentőként. A vérnyomáscsökkentő hatását elsősorban a NO képződés (NO – L-arginin) stimulálásával fejtí ki. Az essentialis hypertonia gyógyszere. Napi adagja 1 tabletta s az antihypertensiv hatás 2 hét után fejlődik ki.
- +**ARUTIMOL** szemcsepp (0.25%, 0.5% timololum maleinicum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.
- +**CUSIMOLOL** szemcsepp (0.25%, 0.5% timololum maleinicum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

### D. Vérlemezke (platelet) funkció gátlására ható szerek

Bizonyos gyógyszerek gátolják a vérlemezkék aggregációját, amelynek elsődleges kiváltó oka a súlyos endotheliális károsodás. A vérlemezkék aggregálódása, a platelet aggregátumok beszűkítik vagy eldugaszolják a koronáriákat, és érszűkítő endogén anyagokat termelnek, tovább súlyosbítva az anginas rohamot. Ezen endogén érszűkítő anyagok közé tartozik a thromboxán A<sub>2</sub>, szerotonin, adenzin difoszfát (ADP), thrombin, és a vérlemezkéket aktiváló faktor (platelet activating factor, PAF).

Legfontosabb készítmény, mint antianginás szer, az aspirin (acidum acetylsalicylicum). Az aspirin hatását úgy fejt ki, hogy irreverzibilisen (1) gátolja a vérlemezkékben történő thromboxán A<sub>2</sub> szintézist a cyclooxygenase enzim gátlásával, így megakadályozza az erek vasoconstrictióját és a thrombocytá aggregációt, mely az erek szűkülete mellett azok elzáródásához vezet (thrombocytá plaque).

Aspirin gátolja (2) az endotheliális ciklooxygenáz enzimet is (egyaránt a COX 1-et és a COX 2-öt is, lásd a nem szteroid gyulladásgátlók fejezetet), mely a thrombocytá aggregációt gátló vasodilatációt okozó prostacyclin termelődését blokkolja. Az endothel sejtek a thrombocytákkal ellentétben képesek az ciklooxygenáz enzimet reszintetizálni melynek eredményeképp a prostacyclin termelés helyreáll, s létrejön a prostacyclin indukálta aggregáció gátlás és értágulat.

Elsősorban a nem stabil (unstable) angina kezelésére használják az aszpirint, általában morfinszármazékokkal együtt adják. Intenzív osztályon kezelendők a betegek, s ahogyan azt az előbbieket során már említettük ezt az angina típust infarktusként kell kezelni. Az aspirin mellékhatásai túladagolás esetén jelentkezhetnek, melyek közül a legfontosabb és legveszélyesebb a gasztrointesztinális vérzés kialakulása.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ ACETYLSALICYLSAV SZÁRMAZÉKOK:**

### **A). Keringészavarok javítására szolgáló acetylsalicylsav származékok:**

+**ASASANTIN** caps., (25 mg acidum acetylsalicylicum és 200 mg dipyridamolum kombinációja). A készítményt nem fájdalomcsillapításra, hanem ischemiás cerebrovascularis károsodások másodlagos prevenciójára alkalmazzák. Adagja napi 2 capsula.

**ASTRIX** caps., (100 mg acidum acetylsalicylicum). Ugyanúgy mint az ASASANTIN-t thromboemboliás kórképek megelőzésére alkalmazzák cerebrovascularis keringészavarokban és myocardialis infarctus esetén. Gyermekeknek hűléses megfázásainak kezelésére ugyancsak használható. Napi adagja maximum 10 capsula.

+**MIGPRIV** por oldathoz, (900 mg acidum acetylsalicylicum és 10 mg metoclopramidium chloratum kombinációja), ezt az utóbbi készítményt a migrane kezelésére használják. Az acidum acetylsalicylicum tartalmú készítmények fő alkalmazási területe: hűléses megbetegedésekben, láz, izom és ízületi fájdalmak, hátfájás, fejfájás, menstruációs fájdalmak csillapítására. Thrombocytá aggregatio gátlására atheroscleroticus állapotokban (angina és acut myocardialis infarctus). Ellenjavallt: szalicilsav túlérzékenység, fokozott vérékenység, gyomor- és nyombélfekély, terhesség utolsó harmada, 2 éves kor alatt. Nagy körültekintéssel alkalmazható: asthma bronchialeban, antikoagulánsokkal történő egyidejű kezeléskor (vérékenység fokozódik), súlyos vese- és májkárosodásban, ischemiás stroke-ban. Az acetylsalicylsav gyógyszerkölcsonhatásba lép antikoagulánsokkal, egyéb nem szteroid gyulladásgátlókkal, barbiturátokkal, digoxinnal, szulfonamidokkal, és valproinsavval. Maximális napi adagja az acetylsalicylsavnak felnőtteknek nem haladhatja meg a 3 grammot.

### **B). Meghűléssel járó, lázas állapotok kezelésére szolgáló acetylsalicylsav származékok:**



**ALKA SELTZER** pezsgőtabletta (324 mg acidum acetylsalicylicum, 965 mg acidum citricum és 1625 mg natrium hydrogen carbonicum kombinációja).  
**ASPEGIC** por ( 500 mg vagy 1000 mg acidum acetylsalicylicum).  
**ASPIRIN** tabl., (100 mg vagy 500 mg acidum acetylsalicylicum).  
**KALMOPYRIN** tabl., (450 mg acidum acetylsalicylicum és 135 mg calcium carbonicum kombinációja).  
**ASPIRIN PROTECT** bélben oldódó filmtabletta (100 mg vagy 300 mg acidum acetylsalicylicum).  
**ASPIRIN PLUS C** pezsgőtabletta (400 mg acidum acetylsalicylicum és 240 mg acidum ascorbicum kombinációja).  
**ASPRO C** pezsgőtabletta (320 mg acidum acetylsalicylicum és 200 mg acidum ascorbicum kombinációja), **ASPRO C FORTE** pezsgőtabletta (500 mg acidum acetylsalicylicum és 300 mg acidum ascorbicum kombinációja).

#### E. Egyéb készítmények

**+ADEXOR MR., PREDUCTAL MR., MODUXIN MR.** tabl., (35 mg trimetazidinium dichloratum). A hypoxiától megvédi a legkülönbözőbb sejteket és szöveteket, tehát általános cytoprotectiv hatású készítmény. Elsősorban a stabil angina megelőzésére szolgál ahol már kialakultak bizonyos fokú scleroticus elváltozások. Az acut rohamkezelésére nem alkalmas. Az ADEXOR csökkenti a szükséges nitrátok napi adagját. Keringésjavító hatása miatt a belső fül hypoxiás állapotaiban is alkalmas a hallás javítására. Maximális adagja 3x1 tablett/nap.

## II. A SZÍVELÉGTELENSÉG KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ SZEREK

A cardialis decompensatio, szívelégtelenség, egy olyan komplex kórkép mely külön-külön a jobb vagy a bal, vagy akár mindkét kamrát együtt is érintheti. A szívelégtelenség lényege, hogy a szívizom a megfelelő vénás visszaáramlás ellenére nem képes biztosítani a szervezet szövetei számára a szükséges perfúziót. Az elsődleges ok mind az acut, mind a chronicus szívelégtelenségben a szívizomrostok összehúzóerőjének a csökkenése. A szív teljesítőképességét a szívizom tulajdonságain kívül a sympathicus és parasympathicus tónus, továbbá a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer is megszabja. A szívelégtelenség tünetei a kompenzációs mechanizmusok (sympathicus tónusfokozódás, vérvolumen-növelés, szívizom-hypertrophia) hatásának kimerülése után jelennek meg. A dekompenzáció ezzel circulus-vitiosust indít el, az elégtelen szöveti perfúzió az életfontosságú szervekben ugyanis tovább fokozza a kompenzáló mechanizmusokat, amelyek rövid távon javítják a keringés teljesítményét, hosszú távon azonban tovább rontják a szív állapotát és ezzel a prognoszt. A megnövekedett keringő volumen hatására ugyanis hosszú távon a szívizomrostok dilatálódnak, melyek következményeképp a pitvarban lévő vénás nyomás emelkedik. Ezért az idegi reguláció, a sympathicus tónus fokozódik, a szívfrekvencia nő, a szív teljesítőképességének a hatásfoka romlik, arrhythmia alakulhat ki. A sympathicus tónus fokozódása miatt az artériás rezisztenciaerek szűkülnek, a szív utóterhelése (afterload) nő, s a vénás nyomás emelkedésével (fokozódó vénás tónus) pedig a szívizom előterhelése (preload) is emelkedik. A szív saját vérellátása és keringése is csökken mely tovább súlyosbítja a kialakult kóros állapotot. A dekompenzációt tovább súlyosbítja, hogy a rossz keringési viszonyok kialakulása miatt romlik a tüdő szellőzése, felhalmozódik a vérben a széndioxid.

A dekompenzáció kialakulása folyamán előbb a kis-, majd a nagyvérkörben figyelhető meg a vénás pangás tünetei. A tüdőpangás következménye a légszomj mely kezdetben csak a szervezet fokozott teljesítményének igénybevételekor jelentkezik, később, előrehaladottabb állapotban viszont már nyugalomban is megfigyelhető. A nagyvérkörben létrejött pangás során járóbetegeknél az oedema a végtagokon, a boka körüli tájékon (anasarca) figyelhető meg, fekvő helyzetben pedig a sacralis (keresztcsonti) szakaszon alakul ki. A vesekeringés romlása miatt a vizeletürítés csökken. A vesében ilyenkor renin szabadul fel, mely a vérplazmában lévő angiotenzinogénből angiotenzin I-et majd angiotenzin II-öt aktivál, s ezen utóbbinak érszűkítő hatása miatt az egyébként is magas vérnyomás tovább emelkedik. Az angiotenzin II közvetve megindítja az aldoszteron és ADH (antidiuretikus hormon) szekréciót, mely a Na<sup>+</sup> és víz visszaszívását fokozza a vesében, s ezért tovább súlyosbodik az oedema.

A szívelégtelenség az alábbi formákban nyilvánul meg:

1. Szívizom kontraktilitásának a csökkenése
2. Csökkent kardiális kiáramlás (perctérfogat csökkenés)
3. Csökkenő szöveti perfúzió
4. Szöveti oedema kialakulása.

Betegségek, melyek hozzájárulnak a szívelégtelenség kialakulásához:

1. Cardiomyopathia
2. Infarktus és szívizom-ischaemia
3. Magas vérnyomás
4. Szívbillentyűk betegsége
5. Veleszületett szívbetegség
6. Koronáriaerek betegsége.

A New York Heart Association alapján a szívelégtelenséget 4 csoportra oszthatjuk:

I. Szívelégtelenség tünetei csak fizikai terhelésre jönnek elő, s a terhelés megszűntével a tünetek is elmúlnak.

II. A szívelégtelenség tünetei már a normális munkavégzés során is megjelennek, de az éjszakai pihenést követően viszont elmúlnak.

III. Nyugalomban is megjelennek a szívelégtelenség tünetei enyhe formában, terhelésre súlyosbodnak, és pihenésre sem szűnnek meg.

IV. Pihenés során, ágynyugalomban is súlyosak a szívelégtelenség tünetei.

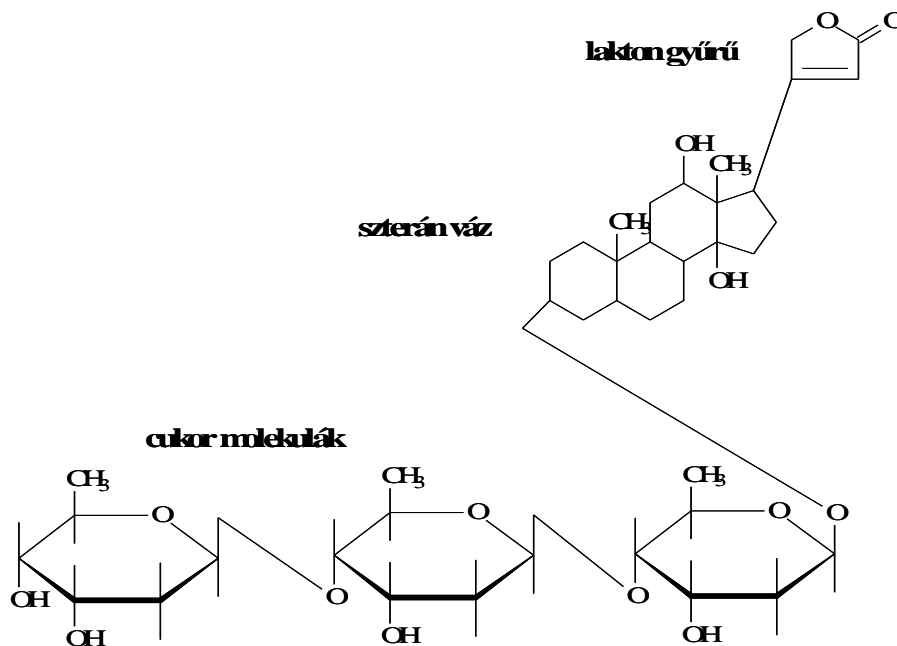
Attól függően kell a terápiát megválasztani, hogy acut vagy chronicus szívelégtelenséggel állunk szemben.

Acut balszívfél-elégtelenségben elsősorban a pulmonaris nyomást/pangást kell csökkenteni, amit legkönnyebben pozitív inotrop hatású szerek iv. adásával lehet elérni (dopamin, dobutamin, amrinon). Alkalmazhatunk ezek mellett természetesen diureticum és nitrát terápiát is.

Chronicus szívelégtelenségben diureticumokat, ACE-gátlókat, beta-blokkolókat és szívglikozidokat alkalmaznak. A cél a tünetek csökkentése, enyhítése, a hemodinamikai állapot javítása, a dekompenzáció előrehaladtán a megakadályozása.

Szívglikozidok: Századok óta alkalmazzák a szívelégtelenség kezelésére. Különböző növényekben [Urginea maritima = tengeri hagyma, Digitalis lanata = gyapjas gyűszűvirág, Digitalis purpurea = piros gyűszűvirág, Strophantus kombe, Strophantus gratus] és trópusi békafajok bőrében előforduló hasonló szerkezetű vegyületek, melyek jelentős szívhatással rendelkeznek. Mindegyik gyűrű (1. ábra) egy szteránvázis részből, lakton gyűrűből, és a szterán vázhoz kapcsolódó cukormolekulákból áll.

- A natív purpurea glikozidban a geninhez (szteránváz + lakton gyűrű) 3 molekula digitoxóz és 1 molekula glükóz kapcsolódik. A natív purpurea-glikozid a levél száradása folyamán elveszíti a glükózt (digipurpidáz enzim hatására), így képződik a stabil szívglikozid melyek csak a genint a lakton gyűrűvel, és a 3 molekula digitoxózt tartalmazza. A terápiára használt készítmények stabil szívglikozidokat tartalmaznak. A purpurea-glikozidból digitoxin (digitoxigenin + 3 molekula digitoxóz) képződik. A geninhez kapcsolódó cukrok a hatást, a hatás időtartamát, a felszívódást, eloszlást, és lebomlást befolyásolják.



1. ábra

- A lanata-glikozidok (*Digitalis lanata*) szerkezete hasonló a purpurea-glikozidokhoz azzal a különbséggel, hogy a lanata-glikozidokban a cukorrész mellett ecetsavgyök is található, s így tehát a lanatozidok a purpurea-glikozidok acetilszármazékai. A natív lanata-glikozidokból enzim hatására a levelek száradása folyamán digoxin képződik mely az egyik legfontosabb és leggyakrabban alkalmazott szívglükozid.
- A *Strophantus kombe* magja K-strofantozidot tartalmaz, ez strofantidinből, 2 molekula glükózból, és 1 molekula cimarózból áll.
- A *Strophantus gratus* magja G-strophantidint (ouabain) tartalmaz melyhez 1 molekula ramnóz kapcsolódik.

A szívglükozidok hatásmechanizmusa: Az akciós potenciál (2. ábra) platója (2-as fázis) alatt a sejtbe került  $\text{Ca}^{2+}$  ionok (i) felszabadítják a sejtben belüli  $\text{Ca}^{2+}$  raktárból (sarcoplasmaticus reticulum, SR) a kötött  $\text{Ca}^{2+}$  ionokat (Ca-indukálta  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadítás), amely a citoplazmába jut ionos formában, s  $\text{Ca}^{2+}$  jelenlétében létrejön az aktin-miozin kapcsolódása, s így a kontrakció. A sejtbe bekerülő  $\text{Na}^+$  is (0-fázis) felszabadítja (ii) a kötött formában levő  $\text{Ca}^{2+}$  ionokat a Ca-raktárból (Na-indukálta  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulás) s így tovább növekszik a citoplazmában az ionos formában levő szabad  $\text{Ca}^{2+}$  mennyisége mely hozzájárul az aktin-miozin kapcsolódás létrejöttéhez, s a kontrakció kialakulásához.

A glükozidok a Na-K-ATPase gátlásával azt eredményezik, hogy a sejtben tovább marad a  $\text{Na}^+$  és sejtben kívül pedig a  $\text{K}^+$ , s a digitális ezen hatásáért a sejtmembránban levő Na-K-ATPase 25 % - 30 %-ának gátlása a felelős. A Na-K-ATPase molekulák 30 %-át meghaladó gátlása esetén toxikus tünetek jelentkeznek.

Emellett a glikozidok serkentik a Ca-ATPase (Ca-pumpa) aktivitását mely során a Ca-pumpa visszapumpálja a citoplazmában levő szabad  $\text{Ca}^{2+}$  ionokat a raktárakba (SR), így biztosítva van az elernyedés zavartalansága.

#### A szívglükozidok fő hatásai:

1. Pozitív inotrop hatás. Főképp a beteg szívizomra hatnak, egészséges szívizmon terápiás adagban hatástalanoknak mondhatók.
2. Fokozzák a vagus-tónust, s ez sinus bradycardiában (negatív chronotropia) nyilvánul meg. Gátolják az AV ingerületvezetést is, amely szintén a centrális (nyúltvelői) vagusmagra kifejtett stimuláló hatás következménye.
3. Közvetlenül az ingerületvezető rendszerre hatva gátolják az ingerületvezetést (negatív dromotrop hatás). A szívglükozidok túladagolása esetén teljes mértékű AV-blokk jön létre.
4. Fokozzák a heterotop (nem sinus csomó eredetű) ingerképzést, s így kamraeredetű tachycardia, kamrafibrilláció alakulhat ki.

#### A digitális fő indikációi:

1. Szívelégtelenség kialakulása, pitvarfibrilláció, pitvarlebegés.
2. Súlyos, chronicus dekompenzációban ACE-gátlókkal és diureticumokkal együtt.
3. Acut szívelégtelenségben, más pozitív inotrop hatású szerek (dopamin, dobutamin, amrinon), értágítók és diureticumok alkalmazása után.

#### A szívglükozidok toxikus tünetei:

Az első tünet a nagymértékű bradycardia, s ilyenkor a szívfrekvencia 50/perc alá csökken, később pedig AV-blokk alakul ki. A negatív dromotrop hatás miatt az EKG-n a PQ távolság megnő, ST-szakasz depresszió figyelhető meg, a QT szakasz megrövidül, a QRS-komplex pedig kiszélesedik. Kamrai eredetű ritmuszavarok jelentkeznek, a halál oka a kamrai tachycardiából kialakuló kamrafibrilláció.

Az előbb említett tünetek a szívglükozidok túladagolásakor jelentkeznek, de terápiás dózisok alkalmazásakor is megjelenhetnek toxikus tünetek az alábbi betegségeknél:

- a. Hypokalaemia esetén ( $\text{K}^+$  veszteséget előidéző diureticumok alkalmazásakor, kortikoszteroid terápiában).
- b. Hypercalcaemia esetén (diuretikus kezelés és dialízis során, D-vitamin túlsúly, tumorok fennállásakor).
- c. Magnesium hiány jelenlétében (diuretikus kezelés, dialízis).
- d. Szívischaemia kialakulásakor.
- e. Vesebetegségben.

#### A szívglükozid adagolás kontraindikációi:

- Hypertrophiás (túlzott szívizom-megvastagodás) és restrictiv (csökkent elernyedési képesség illetve lusitrop zavar) cardiomyopathia esetén.
- Wolff-Parkinson-White szindrómában az anterográd vezetés serkentése miatt tachycardia keletkezhet.
- AV-blokkban, hiszen a blokk súlyossága fokozódhat.
- Kamrai diasztolés működési zavar esetén. Ilyenkor egyéb pozitív inotrop hatású szerek alkalmazása sem előnyös.
- Szívizomgyulladás.
- Szívizom ischaemia és infarktus.

- Veseelégtelenségben.
- Olyan dekompenzáció kialakulásakor amikor a dekompenzáció oka billentyűszűkület, cor pulmonale.

#### Digitális mérgezés kezelése:

Enyhe toxikus tünetek jelentkezésekor elegendő a digitális terápiát felfüggeszteni, s elhagyni a  $K^+$ -ürítő vizelethajtó adagolását. Súlyosabb esetekben infúzió formájában KCl-ot adunk (10-14 mmol/óra) a ritmuszavar megszűnéséig. A KCl infúziót feltétlenül EKG ellenőrzés mellett kell végrehajtani. Káliumot tilos adni AV blokk és hyperkalaemia esetén. Súlyos ritmuszavarokban antiarrhythmias szereket, lidocain, phenytoin, atropin alkalmazható. Igen súlyos mérgezésekben szívglikozidra specifikus antitesteket ajánlott adni, de ezek jelenleg még nálunk nincsenek forgalomban.

#### Digitális adagolása:

Telítő adagot kell indulni, majd csökkenteni az adagot.

Digoxin: Felezési ideje 36 óra.

(i) Gyors hatás eléréséhez telítő adagként digoxinból 1 nap alatt 1.0-1.5 mg-ot adnak iv. vagy per os napi 4 alkalommal elosztva, majd fenntartó adagként naponta 0.125-0.25 mg-ot. (ii) Lassan kifejlődő hatás eléréséhez, elegendő a fenntartó adagot adni (orálisan napi 0.125-0.50 mg, vénásan pedig 0.125-0.250 mg/nap). Ilyenkor a hatás 5-7 nap múlva jelentkezik.

Digitoxin: Felezési ideje 5-7 nap. Erősen kumulálódik.

(i) Gyors digitalizálás esetén telítő adagként naponta 0.8-1.2 mg 4 részletben elosztva, majd a fenntartó adagja 0.05-0.15 mg naponta, ugyanis a napi eliminációja a bevitt digitoxin mennyiségnek mindössze 10 %-a.

(ii) Lassú digitalizálás folyamán a fenntartó adaggal indulunk, naponta 0.05-0.15 mg. Ilyenkor a terápiás szint és a hatás kb. 10-14 nap alatt alakul ki.

#### Deslanatosid:

A Digitalis lanata kristályosan előállított glikozidja. Gyors hatású, nem kumulálódó készítmény, felezési ideje 30 óra. Napi orális telítő dózisa 1-1.5 mg, fenntartó adagja pedig 0.25-0.75 mg. Intravénásan vagy intramuscularisan a deslanatosid telítő adagja 0.4-0.8 mg/nap, a fenntartó adagja pedig napi 0.2-0.4 mg.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ DIGITALIS KÉSZÍTMÉNYEK:**

++**DIGIMERCK** tabl., (0.1 mg digitoxinum), ++**DIGIMERCK MINOR** tabl., (0.07 mg digitoxinum)

++**DIGOXIN** tabl., (0.25 mg digoxinum). Szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, paroxysmalis supraventricularis tachycardia kezelésére alkalmazzák. Ellenjavallt bradycardiában, II-III fokú AV blokkban, hypotonia és metabolikus acidózis fennállásakor.

#### Egyéb pozitív inotrop hatású szerek

Ebbe a csoportba olyan készítmények tartoznak, melyek különböző mechanizmusok révén növelik a myocardium kontrakciós erejét. A pozitív inotrop hatáson kívül egyes készítmények értágító hatással is rendelkeznek, ezért inodilatátoroknak is hívják azokat. A legtöbb  $\beta$ -adrenoceptor izgató (adrenalin, noradrenalin, izoproterenol) pozitív inotrop hatással rendelkezik,

de szívelégtelenség kezelésére nem alkalmazhatók, mivel pozitív chronotrop valamint perifériás érszűkítő hatásaik révén emelik a szívfrekvenciát és a szívizom oxigénigényét.

A dopamin és származékai terápiás tartományban nem fokozzák a szívfrekvenciát és a perifériás rezisztenciát sem, s pozitív inotrop hatásuk kifejezett, ezért a készítményeket elsősorban a szívelégtelenség akut ellátására alkalmazzák. A dopamin és származékait tartalmazó készítmények csak parenterálisan alkalmazhatók, mivel a tápcsatorna, máj, és vér COMT-ja elbontja azokat.

Dopamin, a noradrenalin szintézisének prekuzora, direkt módon izgatja a szív  $\beta_1$ -receptorait, valamint az erek simaizomzatának dopamin (DA1) receptorait s így értágulatot hoz létre. A dopamin értágító hatását fokozza, hogy a periférián a presynapticus dopamin (DA2) receptorokon keresztül gátolja a norepinephrin felszabadulását. A dopamin indirekt sympathicus izgató hatása révén norepinephrin felszabadulást okoz, azonban ez csak magas koncentrációban jön létre. Magasabb koncentrációkban a dopamin már a perifériás ellenállást is fokozza, ezért mindig a lehető legkisebb koncentrációval kell a terápiát kezdeni. Dózisa 0.5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$  infúzióban.

Dobutamin a dopamin szintetikus analógja, nem hat a perifériás dopaminreceptorokon, és noradrenalinfelszabadulást sem okoz. Csak a szív  $\beta_1$ -receptorait izgatja, ezért pozitív inotrop hatása erős. Dózisa 2.5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$  i.v. szigorú orvosi ellenőrzés mellett.

Levodopa enterálisan alkalmazható szer mely a szervezetben dopaminná alakul, s így hatásaira a dopamin hatásai a jellemzőek. Pozitív inotrop hatása mellett a periférián értágulatot okoz. Hatékonyan helyettesíti a digitális készítményeket középsúlyos szívelégtelenségben. Tartós adagolása után deszenzitizáció alakulhat ki ( $\beta$ -1 receptorok érzéketlenek lesznek a dopaminra). Adagja naponta 4 x 250 mg.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**DOBUTREX** 250 mg inj., (dobutaminum hydrochloricum).

+**DOPAMIN GIULINI** inj., (50 mg, 200 mg, 250 mg vagy 500 mg dopaminum hydrochloricum) infúzió készítéshez

### Foszfodieszteráz enzim (PDE) gátlói (inodilatatorok):

A cAMP egy fontos szekunder messenger a szívizomban, hiszen számos cAMP-től függő protein kinázt aktivál, amelyek szabályozzák a  $\text{Ca}^{2+}$  szívizomsejtbe történő belépését, valamint intracelluláris felszabadulását, s így a kontrakciók erősségét. A cAMP szint szívelégtelenségben csökken, s ez által a szív érzékenysége is gyengül pozitív inotrop hatású szerek alkalmazásakor. Ezért a cAMP szint helyreállítása a lebontását végző enzim (PDE3) gátlásával javítja a szívizom kontrakciós/relaxációs helyzetét. A PDE3 gátlók képviselői az amrinon, a minrinon és a milrinon.

Hatásmechanizmus: cAMP aktiválja a protein-kináz A-t, amely a Ca-csatornák foszforilálásával fokozza  $\text{Ca}^{2+}$  beáramlást s így a pozitív inotrop hatás kifejlődését. Továbbá a cAMP elősegíti diastole során a sarcoplasmaticus Ca-pumpák aktiválásával a kalcium eltávolítását a cytosolból, ezért fokozódik a szívizom relaxáció sebessége is. Megemlítendő, hogy ez a hatás fordítottan játszódik le simaizomokban. Simaizomban ugyanis a cAMP fokozza a kalcium eltávolítását a sejtmembránbeli kalcium-ATPase serkentésével, így csökkentve az akto-miozin komplex létrejöttéhez szükséges kalcium mennyiségét, s ez a folyamat a simaizom elernyedését eredményezi.

Klinikai tanulmányok azt mutatják, hogy a foszfodieszteráz gátlók nem igazán váltották be az alkalmazásaikhoz fűzött kezdeti reményeket, ugyanis tartós kezelés során, valószínűleg a  $\beta$ -

receptorok deszenzitizálódása miatt csökken a cAMP szint, s így nem jön létre a pozitív inotrop hatás. Ugyanakkor a cAMP felhalmozódása arrhythmiaikat idéz elő.

PDE gátlók: metilxantinok. Gátolják a PDE enzim számos típusát, adenzin-receptor antagonisták, azonkívül még az SR kalcium felvételét is gátolják. Érzékenyítik a kontraktilis fehérjéket a kalcium iránt. A metilxantinok legismertebb képviselői a koffein és theophyllin. A theophyllin szívre gyakorolt hatása a kifejezett, míg koffein esetén a központi idegrendszeri hatások dominálnak. A theophyllinnek erős pozitív inotrop hatása mellett simaizomgörcsoldó hatása is jelentős. A klinikumban főképp asthma bronchialeban alkalmazzák a PDE gátlókat.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**DIAPHYLLIN** tabl., (150 mg aminophyllinum), kúp (360 mg aminophyllinum) és **DIAPHYLLIN VENOSUM** inj., (240 mg aminophyllinum).

+**EGIFILIN** retard caps., (50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg vagy 400 mg theophyllinum).

+**EUPHYLONG RETARD** caps., (100 mg, 200 mg, 300 mg vagy 400 mg theophyllinum).

+**EUPHYLONG MINOR RETARD** caps., (250 mg theophyllinum), iv. inj. (200 mg theophyllinum).

+**RETAFYLLIN** retard tabl., (200 mg vagy 300 mg theophyllinum).

+**THEOPHTARD** retard tabl., (150 mg vagy 300 mg theophyllinum).

+**THEOSPIREX** retard tabl., (150 mg vagy 300 mg theophyllinum), inj., (200 mg theophyllinum natrium aminoaceticum).

+**WINCORAM** inj., (100 mg amrinonum 20 ml oldatban). PDE III gátló hatása miatt vasodilatatiót idéz elő, továbbá direkt értágító hatása miatt az after- és preload-ot is tovább csökkenti. Alkalmazzák a cardialis decompensatio rövid időtartamú kezelésére olyan betegeknél, akik nem reagálnak kielégítő módon digitalis vagy diureticus kezelésre. Adagolása 5-10 µg/kg/perc 3-10 percen keresztül. Az összes napi beadott mennyiség nem haladhatja meg a 10 mg/kg-ot. *Jelenleg nincs forgalomban Magyarországon.*

### Új típusú inodilátorok (kalciumszenzitizáló szerek):

Ebbe a csoportba tartozó szereket a PDE enzimgátlók továbbfejlesztése során hozták létre. Inotrop hatásukat nemcsak a PDE enzim gátlásával biztosítják, hanem fokozzák a kalciumkötő proteinek (aktin, miozin) kalciummegkötő képességét, s így a pozitív inotrop hatást. Szívelégtelenségben módosul a troponin C konformációja és ezért csökken a szívizom kalcium érzékenysége. A kalciumszenzitizáló szerek a kalciumkötő proteinek kalcium iránti érzékenységét helyreállítják, s így fokozzák a szívizom kontrakciós erejét.

A szívizomsejtek intracelluláris szabad  $Ca^{2+}$  koncentrációjának növelésével ható gyógyszerkészítmények (xantinok,  $\beta$ -receptor izgatók, digitális származékok) pozitív inotrop hatású gyógyszerek, de a szabad  $Ca^{2+}$  intracelluláris koncentrációjának növelése miatt „proarrhythmias” hatásokkal rendelkeznek. A proarrhythmias hatás kiküszöbölése végett kifejlesztették ezt a csoportot, melyek változatlan intracelluláris szabad  $Ca^{2+}$  koncentráció mellett képesek a szívizom kontrakciós erejét fokozni, pontosabban növelni a kontraktilis proteinek (pl. troponin-C) érzékenységét a  $Ca^{2+}$  iránt. A csoport legismertebb tagjai a pimobendan és a levosimendan.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+**SIMDAX** infusio (2.5 mg/ml levosimendanum). Alkalmazzák súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek rövidtávú kezelésére. A SIMDAX kezelés csak kizárólag adjuvans kezelésként alkalmazható olyan betegeknél, kiknél a pozitív inotrop hatás digitális, ACE gátló



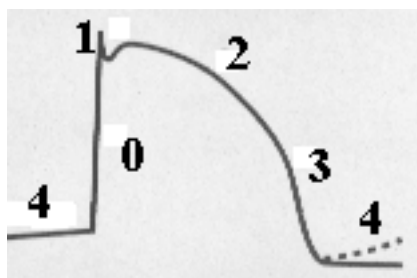
vagy diuretikus terápiával nem hoz megfelelő eredményt. A gyógyszerkészítmény kizárólag fekvőbeteg intézetekben alkalmazható folyamatos EKG monitorozás mellett. Dózisa infúzióként (naponta) 180 mikrogramm/kg/10 perc.

#### Diuretikumok:

A diureticumok alkalmazásának célja szívelégtelenségben a hypervolaemia megszüntetése, az oedema csökkentése. A diureticumok alkalmazása szívelégtelenségben továbbra is az egyik legfontosabb terápiás beavatkozás, különösképpen akkor, mikor oedema és centrális keringési elégtelenség alakul ki. Enyhe és közepesen súlyos szívelégtelenségben önmagukban való alkalmazásuk során is jelentősen javul a beteg keringési állapota. Részletesen a vese gyógyszertanával kapcsolatban tárgyaljuk a diureticumok hatásmechanizmusait.

### III. ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK

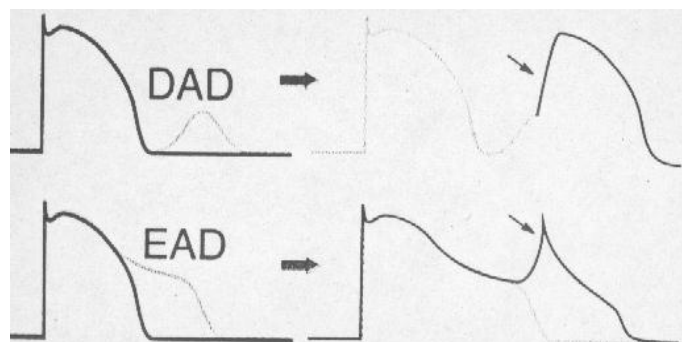
Azokat a készítményeket, melyek a normális szívritmus visszaállítására alkalmasak, antiarrhythmiás szereknek nevezzük. Arrhythmiák létrejönnek (i) az ingerképzés zavara, (ii) az ingerület vezetés zavara, vagy pedig az (iii) előző kettő kombinációja miatt. A klinikumban az arrhythmiák kialakulásának az oka a heterotop (nem a sinus csomóból kiinduló) ingerképzés fokozódása. A heterotop ingerképzés létrejöhet a sinuscsomó ingerképző aktivitásának csökkenése, vagy pedig változatlan sinus aktivitás mellett a látens ingerképző sejtek aktivitásfokozódásának következményeképp. Attól függően, hogy az ingerképzés a sinuscsomóban növekedett vagy csökkent, sinus tachy- vagy bradycardiáról beszélhetünk. Az ingerképzést három tényező befolyásolja: (a) a diasztolés depolarizáció meredeksége, (b) a kritikus küszöbpotenciál értéke (szintje), valamint (c) a maximális diasztolés potenciál értéke. Ahhoz, hogy ezt meg tudjuk érteni, szükséges ismerni a szívben az akciós potenciál lefutását (2. ábra).



2. ábra

A 0 fázis (gyors  $\text{Na}^+$  beáramlás), a depolarizációs fázis, gyors potenciálváltozást eredményez, amely során a negatív membránpotenciál átmenetileg pozitívvá válik, s ezt egy rövid repolarizációs fázis (1), majd egy hosszú plató (2-es fázis) követi. A 2-es fázisban kezdődik meg a Ca ionok sejtbe történő beáramlása, amely a 3-as fázis során is tart. A 3-as fázis (repolarizáció fázisa), amely folyamán a membránpotenciál visszatér az eredeti negatív értékéhez. Az utolsó, 4-es fázis, a lassú diasztolés depolarizáció szakasza, ami ha eléri a küszöbpotenciált, akkor újabb tovaterjedő akciós potenciál jön létre. Ebben a fázisban (4-es fázis) a Na-K-ATPase energiaigényes aktív folyamatként visszapumpálja a K-ot a sejtbe, a Na-ot pedig a sejtől az extracellularis térbe.

(i) Az ingerképzés zavara két tényezőre vezethető vissza, az egyik az úgynevezett korai utódepolarizáció (early afterdepolarization, EAD) a másik pedig az ún. késői utódepolarizáció (delayed afterdepolarization, DAD) miatt kialakuló arrhythmia (3. ábra).

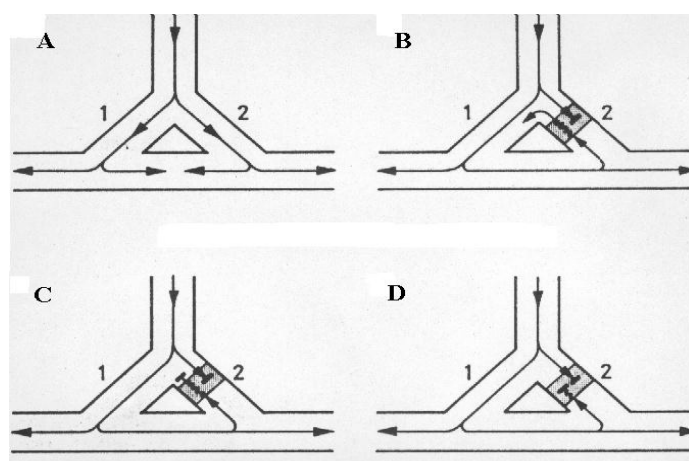


3. ábra

Korai utódepolarizáció során a  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{Na}^+$  áramok újraaktiválódása játszik szerepet, ezért ezen arrhythmia kezelésére azon gyógyszerek alkalmazhatók amelyek gátolják a  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{Na}^+$  csatornák működését, s így gyorsítják a repolarizáció sebességét.

Késői utódepolarizáció során  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  csere valamint  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  csere zavara okozza az arrhythmia kialakulását, ezért olyan készítmények alkalmasak ezen arrhythmia kezelésére, amelyek helyreállítják a szívizom megváltozott  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+/\text{K}^+$  egyensúlyát.

(ii) Az ingerületvezetés zavara miatt létrejött arrhythmiaikat a reentry (körbefutó ingerület) mechanizmusával lehet magyarázni. A szívizomban számtalan reentry pálya létezik, mert a szívizom egybefüggő, úgynevezett funkcionális szincíciumot képez. Reentry jelensége akkor jön létre, ha a szívizomban megváltozik a tovaterjedő ingerületvezetés sebessége, amelyet meg tudunk akadályozni oly módon, hogy pharmacologiai beavatkozások révén az ingerületvezetést tovább gátoljuk vagy pedig a refrakter szakot megnyújtjuk (4. ábra).



4. ábra. A reentry mechanizmusa.

Fiziológias körülmények között a refrakter szak elegendően hosszú, s az ingerület körbefutása nem jön létre (A). Károsodott szívizomban (B) az ingerületvezetés anterográd irányban gátlódik, s a rost retrográd irányból ismét ingerületbe kerül (egyirányú blokk), és

körbefutó ingerület jön létre mely tachycardia kialakulását eredményezi. Az így kialakult reentry arrhythmákat megszüntethetjük, ha farmakológiai beavatkozással megnyújtjuk a refrakter szakot (C) s ilyenkor a szívizom nem ingerelhető, vagy pedig az ingerületvezetés meggátlásával az egyirányú blokkot kétirányú blokká (D) alakítjuk.

A reentry csoportba tartozó arrhythmák közül a legismertebb a Wolff-Parkinson-White (WPW) syndroma, melynek lényege abban áll, hogy az ingerület a pitvarból a kamrára nem csak az AV csomón keresztül terjed, hanem egy speciális szöveti összekötési mechanizmus útján, s így létrejön a reentry.

Az ingerületvezetési zavarok miatt kialakult arrhythmák csoportjához tartozik még az első-, másod-, és harmadfokú AV blokk. Az első fokú AV blokkra EKG vizsgálat folyamán a PR távolság megnyúlásából lehet következtetni. Másodfokú AV blokk során, az EKG-on a P hullámot esetenként nem követi a QRS komplex, jelezve, hogy az ingerület nem terjed át a pitvarról az AV csomón keresztül a kamrára. A harmadfokú AV blokk (totális AV blokk) klinikailag a súlyosabb formája a vezetési zavaroknak, hiszen ebben az esetben egyáltalán nem terjed rá az ingerület a pitvarról a kamrára.

#### Az antiarrhythmias szerek csoportosítása:

Az antiarrhythmias gyógyszerek alaposztályozása 35 évvel ezelőtt Vaughan-Williams nevéhez fűződik, de napjainkban az egyre bővülő gyógyszerkincs természetesen az eredeti csoportosítást is bővíti, ezért pl. az V-ik csoport nem szerepelhetett az eredeti Vaughan-Williams féle felosztásban (1. táblázat).

<u>I. CSOPORT</u>	<u>Electrophysiológiai jellemzők</u>	<u>Pharmacológiai hatás</u>	<u>EKG jel</u>	<u>Gyógyszerek</u>
IA. Na-csatorna blokkolók	Depolarizáció gátlás Repolarizáció nyújtás	Na-csatorna és K-csatorna gátlás	QRS szélesedés QT megnyúlás	quinidin, procainamid, cibenzolin, prajmalin, disopyramid
IB.	Depolarizáció gátlása vezetési zavar esetén Akcións potenciál rövid	Na-csatorna gátlás	Fiziológiás frekvenciánál QRS, QT változatlan	lidocain, mexiletin, phenytoin, tocainid
IC.	Depolarizáció gátlása, repolarizáció válto- zatlan	Na-csatorna gátlás	QRS szélesedés QT megnyúlás megfigyelhető	flecainid, propafenon, encainid, lorcainid
<u>II. CSOPORT</u> Sympathicus tónust csökkentők	Bradycardia	cAMP függő ioncsatornák gátlása	RR távolság nő	propranolol, metoprolol, pindolol, esmolol, atenolol
<u>III. CSOPORT</u> Repolarizációt gátlók	Akcións potenciál megnyújtás	K csatorna gátlás	QT megnyúlás	bretylum, sotalol, amiodaron
<u>IV. CSOPORT</u> Ca csatorna blokkolók	Akcións potenciál gátlása	Ca csatorna blokkolás	AV vezetés gátlása	verapamil, diltiazem

<u>V. CSOPORT</u> Speciális bradycardizálók	Spontán diasztolés depolarizáció meredeksége csökken	Na beáramlás csökken	RR távolság nő	alinidin, falipamil, zatebradin
---	--	-------------------------	-------------------	------------------------------------

1. táblázat

## IA. CSOPORT

Quinidin (quinidinium sulfuricum) - Hatásmechanizmus: a szívben az ingerképzés frekvenciáját csökkenti oly módon, hogy a (i) diasztoles depolarizációt lassítja, másrészt (ii) pedig emeli az akciós potenciál kialakulásához szükséges kritikus potenciált, s így (iii) az EKG képen megnyújtja QRS és QT szakaszt. Előbbi hatások azért nyilvánulnak meg, mert a quinidin csökkenti a  $\text{Na}^+$  gyors beáramlását a 0 fázisban, s így megnyújtja az akciós potenciál időtartamát, s ennek révén az effektív refrakter periódust (azt az időtartamot amelynek el kell telnie ahhoz, hogy újabb tovaterjedő akciós potenciál jöjjön létre). A quinidin az aktív állapotban levő  $\text{Na}^+$  csatornákat gátolja, és gátolja részben a  $\text{K}^+$  csatornákat is (3-as fázis).

Quinidin hatásai: 1. Blokkolja az  $\alpha$ -receptorokat (elsősorban az  $\alpha_1$ -receptorokat), ezért vérnyomásesést okozhat nagyobb adagokban. 2. Vagusgátló hatása miatt megnövelheti a sinus-csomó ingerképzési frekvenciáját (nagyobb adagokban viszont megszüntetheti vagy csökkentheti a sinus csomó ingerképzését és sinoatrialis blokkot idézhet elő). 3. Vagolyticus hatása miatt fokozhatja az AV-csomó átvezetését is. 4. EKG vizsgálatkor megnyújtja a QRS komplexet valamint a QT szakaszt. 5. Negatív inotrop hatás kialakul.

Quinidin mellékhatásai: 1. Fejfájás, hányás, hasmenés, látási zavarok. 2. Allergiás tünetek (asthma, thrombocytopeniás purpura). 3. Túladagolás esetén 'feléleszti' a kamrai automáciát, ezért tachycardiát és kamrai fibrillációt okozhat.

Gyógyszerkölsönhatások: 1. Azok a készítmények melyek a QT szakasz megnyúlását eredményezik fokozhatja a quinidin hatását. 2. A quinidin növeli a digoxin vérszintjét, ezért a digitális hatás fokozódhat. 3. Enziminduktorok (phenobarbitál, hidantoinok) fokozzák a quinidin eliminációját, s így a quinidinhatás gyengülésével kell számolnunk.

Procainamid: Hatásmechanizmus: azonos a quinidinével, tehát az ingerképzés frekvenciáját csökkenti a (i) diasztoles depolarizáció lassításával, (ii) megemeli az akciós potenciál létrejöttéhez szükséges kritikus potenciált, de nem nyújtja meg viszont terápiás adagban a QT távolságot. Ezen hatások a 0 fázis okozta gyors  $\text{Na}^+$  beáramlás gátlásával magyarázhatók. Mellékhatásai túladagoláskor (3-6 g/nap) jelentkeznek, 1. a QRS-komplex kiszélesedik, s ilyenkor a QT szakasz is meghosszabbodik, amely „torsade de pointes” típusú arrhythmia (QT távolság megnyúlásával járó tachycardia) megjelenéséhez vezet. 2. Hypotensio, az  $\alpha$ -receptorokon kifejtett blokkoló hatása miatt jelentkezik. 3. Agranulocytosis (fehérvérsejtszám csökkenés) léphet fel allergiás mechanizmus miatt, melyre magas láz hívja fel a figyelmet. 4. Systemas lupus erythematosus (SLE), mely egy autoimmun betegség, a bőr és számos szerv (vese, máj, szív, ízületek) érintettségével. Gyógyszerkölsönhatások: A fokozott immunválasz kialakulása miatt nem tanácsos együtt adni 1. captoprillel (vérnyomáscsökkentő, ACE gátló). 2. Cimetidinnel ( $\text{H}_2$  receptor blokkoló, csökkenti a gyomorsav szekréciót), amely gátolja a procainamid vesén keresztüli kiválasztódását, ezért megnyújtja annak felezési idejét. Klinikai alkalmazás: 1. Supraventricularis tachycardiában, 2. kamrai eredetű tachycardiákban, 3. acut infarctus esetén a kamrai arrhythmia enyhítésére. Adagolás: gyors eliminációja miatt 4-6 óránként naponta 2-4 g adható.

Disopyramid: A quinidinhez hasonló hatásokkal rendelkezik, megnyújtja a QRS komplexet és a QT intervallumot. Erős negatív inotrop hatású, a kontraktilitás csökken. Hatásmechanizmusa ugyanaz mint a quinidiné, viszont a muszkarin-receptorokat nagyon erősen gátolja (cholinerg gátló hatás), ezért számos mellékhatás fejlődik ki alkalmazása során. Mellékhatásai szinte teljes mértékben a cholinerg blokkoló (antimuszkarin) tulajdonságból erednek. Így, szájszárazság, vizeletretenció, obstipatio fejlődik ki. Továbbá, a disopyramid idős betegekben, glaucomában és myasthenia gravisban súlyosbítja a betegségek tüneteit.

Hypoglykaemia is jelentkezheth alkalmazásakor. Gyógyszerkölcshatás: A disopyramid együttadása negatív inotrop hatású szerekkel (pl. verapamil) és ingerületvezetést gátló készítményekkel (quinidin, digitális) hatásfokozódást vált ki. Más antiarrhythmias szerek (III-as csoport) fokozzák arrhythmogén mellékhatásait. Enziminduktorok fokozzák a disopyramid eliminációját, ezért csökkentik a plazmaszintjét. Ellenjavallt a QRS kiszélesedése és a QT megnyúlása, illetve a sinus-csomó ingerképzési zavara esetén, dekompenzációban, glaucomában, vizeletretencióval járó állapotokban, myasthenia gravisban, hypotensióban. Alkalmazás: Kamra eredetű arrhythmiaokban, ha más IA osztálybeli antiarrhythmias szer hatástalannak bizonyul. Alkalmazható még supraventricularis tachycardiában, és hypertrophias cardiomyopathiában is. Tartós hatású készítmény, terápiás plazmakoncentrációja 3 µg/ml, felezési ideje 8 óra. Orális telítő adagja 300 mg, majd 6 óránként 100-200 mg.

Ajmalin és prajmalin (prajmalinum): Hatásmechanizmusa és hatásai azonosak a quinidinével, viszont negatív inotrop hatása csekélyebb. Vagus blokkoló hatása sem figyelhető meg. Az ajmalint infúzióban adják supraventricularis és ventricularis ritmuszavarok esetén maximálisan 1 ampulla (50 mg) egyszeri adagként. A prajmalin tartós hatású készítmény, napi adagja 3 x 60-80 mg. Fő alkalmazási területe a supraventriculáris arrhythmia, és kamrai extrasystolék. Ingerületvezetési zavarok esetén ellenjavallt.

Cibenzolin: a Na csatornákon keresztül beáramló Na<sup>+</sup> (0-fázis) mellett az ATP-függő K<sup>+</sup> csatornákat is gátolja, s így mérsékli a az ischaemia-indukált K<sup>+</sup> veszteséget is. Hatásai szinte azonosak a quinidin hatásaival.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK AZ IA ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK OSZTÁLYÁBÓL:

++**PALPITIN-PP** caps., (0.1 g disopyramidum).

+**NEO-GILURYTAL** filmtabl., (20 mg prajmalinum hydrogentartaricum), a quinidinhez hasonló hatás.

### IB. CSOPORT

Lidocain: Hatásmechanizmus: Mind az aktív, mind az inaktív állapotban levő Na<sup>+</sup> csatornákhöz kötődik (nem kötődve ugyanakkor a nyugalomban levő Na<sup>+</sup> csatornákhöz), s ez magyarázza a lidocain Na<sup>+</sup> csatorna blokkoló ingerületvezetést gátló hatását. A gyors Na<sup>+</sup> áramot gátolja a 0 fázisban, de csak sérült szövetekben. Egészséges szívizmon, ahol jó az energia-ellátottság, tehát két akciós potenciál között a sejtek teljesen repolarizálódnak és a Na<sup>+</sup> csatornák az inaktív állapotból a nyugalmi állapotba kerülnek (ezért a lidocain leválik a csatornáról), szinte hatástalan.

Hatásai: K<sup>+</sup> csatornákat nem befolyásolja, ezért az akciós potenciált nem nyújtja meg, hanem kissé rövidíti. A repolarizációs fázis időtartamát is csökkenti. Fiziológias szív működés esetén nem befolyásolja sem a QRS komplexet, sem a QT szakasz hosszát. Szívritmuszavar esetén alkalmazott terápiás dózisban nem gátolja az AV átvezetést. Orálisan csaknem hatástalan az arrhythmia kezelésében, mert a májban gyorsan metabolizálódik, s ezért parenterálisan kell alkalmazni. Felezési ideje rövid, 2 óra. Myocardiális infarktus esetén infúzióban alkalmazzák kamrai arrhythmia kialakulásának megszüntetésére. Terápiás plazmakoncentrációja 2-6 µg/ml. Alkalmazás: myocardiális infarktus esetén a kamrai eredetű tachycardiák kezelésére használják. Digitálisz-intoxikációban ugyancsak alkalmas a kamrai arrhythmia kezelésére. Supraventricularis arrhythmia kezelésére alkalmatlan, hatása nincs.

Érzéstelenítő hatása miatt a fogászatban és egyéb kisebb műtétek elvégzése során is alkalmazzák (localanaestheticum). Mellékhatás: a legbiztonságosabban alkalmazható, legkevésbé toxicus antiarrhythmias készítmény. Negatív inotrop hatása csak igen nagy adagok után jelentkezik, s ilyenkor vérnyomáscsökkenés léphet fel. Mellékhatásai is csak túladagolás esetén jelentkeznek, s azok központi idegrendszeri görcsökben nyilvánulnak meg, ilyenkor légzésbénulás veszélye is fennáll. Gyógyszerinterakció: béta blokkolók csökkentik a májban a keringést, s így indirekt módon csökkentik a lidocain metabolizmusát, hatása hosszabb ideig tart.

Mexiletin: Hatásmechanizmusa és hatása is teljes egészében megegyezik a lidocainéval, tehát az aktív és inaktív Na csatornákat gátolja a 0 fázisban, s rövidíti a repolarizációs (3-as) fázist. Orálisan is alkalmazható. Felezési ideje hosszú, 10 óra. Adagolása 0.6-1.2 g/nap. Alkalmazása: kamrai tachycardiák esetén elsősorban akkor, ha tartós kezelésre van szükség. Myocardialis infarktus esetén alkalmazható. Supraventricularis arrhythmiaiban hatástalan. Mellékhatás: ugyanúgy, mint a lidocain esetében, központi idegrendszer izgató hatása miatt görcsök jelentkezhetnek, azonkívül hányinger és vérnyomásesés is előfordulhat. A terápiás és toxicus vérszint közel esik egymáshoz. AV ingerületvezetési zavarok fennállása esetén ellenjavallt. Gyógyszerinterakció: rifampicin (antibiotikum) és phenytoin (antiepilepticum főképp) fokozza a mexiletin metabolizmusát, ezért ilyen esetekben magasabb mexiletin dózisok szükségesek a terápiás vérszint fenntartásához.

Phenytoin: Elsődlegesen az epilepszia kezelésére használják. Antiarrhythmias hatása teljes egészében a lidocainéval megegyezik, tehát az aktív Na<sup>+</sup> csatornákat blokkolja s így a gyors Na<sup>+</sup> beáramlást a 0 fázisban gátolja. Elsősorban parenterálisan alkalmazzák digitális túladagolás és szív műtétek folyamán kialakuló arrhythmia megjelenésekor, s addig adják intravénásan amíg az arrhythmia meg nem szűnik. Az egyik olyan szer, mely legtöbb gyógyszerrel valamilyen formában interakcióba lép. Orálisan (csak antiepilepticum) 1 g-os napi telítő adaggal kell kezdeni az alkalmazást, majd a fenntartó adag pedig 0.5 g/nap.

Tocainid: A mexiletinhez hasonló hatású, ugyanolyan hatásmechanizmussal rendelkező, orálisan is alkalmazható szer. Számos mellékhatása miatt (központi idegrendszeri zavarok, agranulocytosis, thrombocytopenia) az alkalmazásból egyre inkább kizorul.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK AZ IB ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK OSZTÁLYÁBÓL:**

+**LIDOCAIN** inj., (10%-os), (200 mg lidocainium chloratum ampullánként). Egyéb %-os összetételekben és készítményekben helyi érzéstelenítés céljából alkalmazzák.

+**RITALMEX** 200 caps., (200 mg mexiletinium chloratum).

+**DIPHEDAN** tabl., (100 mg phenytoinum). A tablettát antiepilepticumként alkalmazzák, nem pedig antiaritmiás szerként.

+**EPANUTIN** inj., (250 mg phenytoinum ampullánként). Antiepilepticumként és antiarrhythmias szerként egyaránt használatos, így digitális intoxikációban, vagy műtétek során fellépő arrhythmia kezelésére szolgál.

## **IC. CSOPORT**

Flecainid: Hatásmechanismus: erősen gátolja a Na<sup>+</sup> csatornákat a 0 fázisban, s így a depolarizáció sebességét csökkenti. Ez a hatás már normál szívfrekvenciánál is megnyilvánul.

Hatásai: késlelteti az AV átvezetést, amely a készítmény mérsékelt  $Ca^{2+}$  áram gátlásával (2-es fázis) van kapcsolatban. EKG vizsgálat során a PR távolság megnyúlik és a QRS komplex kiszélesedik. Negatív inotrop hatása van. Alkalmazás: Elsősorban supraventricularis arrhythmiaokban, pitvarfibrilláció meggátlására. Mellékhatás: Negatív inotrop hatása miatt szívelégtelenségben veszélyes az alkalmazása, s a károsodott sinus-csomó működését tovább ronthatja. Orális napi adagja 100-200 mg.

Propafenon: Elektrofiziológiai hatásai, hatásmechanizmusa azonosak a flecainidével, viszont a propafenonnak gyenge  $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló hatása is van. A gyomorból jól felszívódik, napi orális adagja 150-300 mg. Hatásos supraventricularis aritmiákban (AV-reentry, pitvarlebegés, pitvarfibrilláció) valamint súlyos kamrai eredetű arrhythmia esetén is. Mellékhatás: csökkenti a sinus-csomó ingerlékenységét és a szívizom kontrakciós erejét, továbbá gasztrointesztinális panaszokat, szédülést is előidézhet.

Lorcainid, Encainid: Ezen készítmények használata jelentős mértékben visszaszorult az utóbbi években igen intenzív mellékhatásaik miatt.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK AZ IC ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK OSZTÁLYÁBÓL:**

+**PROPAFENON** filmtabl., (150 mg vagy 300 mg propafenonium chloratum).

+**RYTMONORM** filmtabl., (150 mg vagy 300 mg), inj., (70 mg propafenonium chloratum).

## **II. CSOPORT**

Ebbe a csoportba tartoznak a sympathicus tónust csökkentő,  $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló ( $\beta$ -blokkoló) készítmények. Az antianginás fejezetben is tárgyaltuk képviselőiket. Antiarrhythmias hatásuk egyrészt sympathicus gátló hatásukból (AV-csomó refrakter periódus megnyújtása), másrészt a sejtmembránra kifejtett direkt hatásaikból (Na-csatorna gátlás, helyi érzéstelenítő hatás, K-áram serkentés) származnak.

Propranolol: Hatásmechanizmus: Terápiás adagban a sympathicus tónust gátolja a cAMP-szintézis gátlásán keresztül. A cAMP szintézis gátlása mellett blokkolja az L típusú Ca-csatornákat, gátolva az intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint emelkedését, ezért csökkentik az AV átvezetés sebességét. A propranolol frekvenciafüggő módon gátolja a Na csatornákat is, s így a depolarizációt (0-fázis) is, amelynek következtében az ingerületvezetés sebessége is csökken. Az RR távolság megnyúlása látható az EKG-n. Alkalmazás: fő indikációs területe a supraventricularis arrhythmia kezelés. Olyan esetekben különösen hatásos amikor az arrhythmia létrejöttének oka a fokozott sympathicus tónus (sinustachycardia, thyreotoxicosis, phaeochromocytoma). Kamrai eredetű arrhythmia ellen kevésbé hatékony, mint a Na-csatorna blokkoló szerek. Mellékhatás: szívelégtelenségben rövid távon tovább ronthatja a beteg állapotát. Sick-sinus szindrómában (sinus-csomó ingerületképzése sérült), AV-blokk esetén, és asthma bronchialisban ellenjavallt. Tartós adagolást követően hirtelen abbahagyása infarktust és arrhythmia okozhat, ezért csak fokozatosan lehet elhagyni. Gyógyszerkölsönhatás: fokozza a verapamil, quinidin és dysopiramid kardiodepresszív valamint a MAO-bénítók hatását. Adagolása tablettá formában naponta 40-120 mg, iv. inj. formában 1-3 mg.

Egyéb  $\beta$ -blokkoló készítmények: Metoprolol, atenolol, esmolol, pindolol. A metoprolol, atenolol, esmolol szelektíven csak a  $\beta_1$  receptorokat blokkolja. Az esmolol rendkívül rövid



hatásidőtartamú készítmény, főképp intraoperatív arrhythmia kezelésére használják. A pindololnak sympathicus izgató hatása is van a Na-csatorna blokkoló hatása mellett. Metoprolol napi adagja 2x 50-150 mg, az inj. formában 5 mg. Pindolol napi 2x 5-10 mg orálisan, és 1 mg iv. Esmolol adagja 0.5 mg/perc iv.

### III. CSOPORT

Sotalol: Hatásmechanizmus: Gátolja a repolarizációt (3-as fázis), a késői K<sup>+</sup> áramot, megnöveli az effektív refrakter szakot, az akciós potenciált, s így meghosszabbítja az EKG-n a QT távolságot. Emellett  $\beta$ -blokkoló aktivitással is rendelkezik.

Hatásai: az effektív refrakter periódus időtartamának megnyújtása megakadályozza azt, hogy reentry jöjjön létre, s így az egyirányú blokkot kétirányú blokká alakítja. A repolarizációt megnyújtó hatás a késői K<sup>+</sup> áram gátlásának az eredménye. Az ingerületképzést csökkenti (sinus valamint a heterotop), ami egyrészt a  $\beta$ -receptorok, másrészt az akciós potenciál repolarizációs fázisának a gátlásából ered. Alkalmazás: használható mind supraventricularis, mind pedig kamrai eredetű arrhythmia kezelésére. Így adható paroxysmalis supraventricularis tachycardiában, pitvarfibrillációban, valamint reentry típusú kamrai arrhythmiaokban. Csekély mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, s a vesén keresztül változatlan formában ürül, így veseelégtelenség fennállása esetén csökkenteni kell az adagot. Mellékhatás: a mellékhatások a  $\beta$ -receptor gátló tulajdonságok miatt alakul ki, ezért bradycardia, hypotensio jöhet létre. Magas koncentráció alkalmazásakor (proarrhythmias hatás) kamrai tachycardiát is okozhat. Gyógyszerkölsönhatás: orális antidiabetikumok fokozzák a hatását, ugyanis lassítják a sotalol vesén keresztül történő eliminációját. Felezési ideje 12-16 óra. Napi adagja orálisan 2 x 80 mg. Intravénás adás esetén 1-1.5 mg.

Bretylium: Hatásmechanizmus: gátolja a repolarizációt (3-as fázis), a késői K<sup>+</sup> áramot, valamint az ATP-függő K<sup>+</sup> csatornákat, ezért megnöveli az effektív refrakter periódust. Alkalmazás: intenzív osztályon alkalmazzák, kamrai tachycardia és kamrafibrilláció kezelésére, amikor más antiarrhythmias szerek hatástalanok. Használható olyan kamrafibrillációban is, amikor az elektromos defibrilláció eredménytelen. Mellékhatás: hypotensio, hányinger. A hypotensiv mellékhatást triciklusos antidepresszív szerekkel ki lehet védeni, ugyanis ezen szerek meggátolják a bretylium felvételét az adrenerg vegyszerekben. Gyógyszerkölsönhatás: a bretylium fokozza a sympathicus izgatók (szimpatomimetikumok) és szívglikozidok toxicitását.

Amiodaron: Hatásmechanizmus: blokkolja a K<sup>+</sup> csatornák működését, megnöveli az effektív refrakter szakot (III csoport hatás) és az akciós potenciált megnyújtja. Magas szívfrekvencia esetén gátolja az inaktív stádiumban levő Na<sup>+</sup> csatornák működését (IA csoport hatás). Hatás: antagonizálni képes az  $\alpha$  és  $\beta$  receptorok működését (II-es csoport hatás). Ca<sup>2+</sup> antagonist hatásával (IV-es csoport hatás) magyarázható a sinus-csomóra és AV csomóra kifejtett ingerületképző és ingerületvezető gátló hatása. Az amiodaron tehát egy complex hatású antiarrhythmicum, mely a négy első csoport antiarrhythmias tulajdonságaival rendelkezik. Jódtartalmú készítmény, ezért antiarrhythmias hatásán kívül a pajzsmirigy működését is befolyásolja. Mellékhatás: tüdőfibrosis, látási és idegrendszeri zavarok (tremor, memóriazavar), fototoxicitás, májműködési zavarok, hypo- vagy hyperthyreosis, izomgyengeség, hányinger, szédülés, valamint hypotensio is felléphet. Alkalmazás: szinte valamennyi ritmuszavar kifejlődése esetén alkalmazható, így pl. paroxysmalis supraventricularis tachycardiában, pitvarfibrillációban, infarktus utáni életet veszélyeztető ritmuszavarok esetén. A kamrafibrilláció legjobb ellenszere. Ellenjavallt: Sino-atrialis vezetési zavar, AV blokk esetén,

pajzsmirigy működési zavara esetén, és jódallergiában. Gyógyszerkölsönhatás: az amiodaron növeli a quinidin, procainamid, digoxin és phenytoin plazmaszintjét, így fokozza azok hatásait. A phenytoin viszont fokozza az amiodaron metabolizmusát. Az amiodaron megnyújtja a prothrombin időt, ezért orális antikoagulánsokkal (véralvadást gátlók) is kölcsönhatásba lép (azok hatását fokozza). Gyógyszerkölsönhatás: kerülendő az amiodaron együttadása  $\beta$ -blokkolókkal, verapamillal és QT távolságot nyújtó antiarrhythmias szerekekkel (fokozódó ingerületvezetési zavar), digoxinnal (plazmaszint nő), valamint orális antikoagulánsokkal (hatásnövekedés). Napi adagja, 0.8-1.6 g mint telítő dózis, a fenntartó adagja pedig 0.2-0.4 g/nap. Infúzióban intenzív osztályon 0.3-0.4 g-ot adnak lassan 30-60 perc alatt.

### FORGALOMBAN LÉVŐ III. OSZTÁLYBA TARTOZÓ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**SOTALEX MITE** tabl., (80 mg sotalolium chloratum), nem szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló is.

+**CORDARONE** tabl., (200 mg amiodaronum chloratum), inj., (150 mg amiodaronum chloratum).

### IV. CSOPORT

Kalcium csatorna blokkolók fő hatásmechanizmusa a  $\text{Ca}^{2+}$  csatornák blokkolása a szívizom ingerképző és ingerületvezető rendszerében. A  $\text{Ca}^{2+}$  áram, ugyanúgy, mint a  $\text{Na}^+$  áram a sejtbe irányul, de lassabban aktiválódik és inaktiválódik. A nifedipin, amelyet angina pectoris és magas vérnyomás kezelésére használnak, főképp az erek simaizom sejtjeiben blokkolja a  $\text{Ca}^{2+}$  csatornákat, a szívizomban kevésbé, ezért antiarrhythmias  $\text{Ca}^{2+}$  antagonistaként a nifedipin nem használatos. Kalcium-antagonista antiarrhythmias szerként csak a verapamil és származékai (gallopamil, tiapamil, anipamil) valamint a diltiazem használatos.

#### Verapamil:

Hatás: a verapamil nem specifikus  $\text{Ca}^{2+}$  csatorna blokkoló, ugyanis egyforma erősséggel hat mind a simaizom mind pedig a szívizom  $\text{Ca}^{2+}$  csatornáira, ezért alkalmazható angina, arrhythmias és magas vérnyomás kezelésére. A PR távolság nő, a szívfrekvencia csökken. Gátolja a reentry típusú arrhythmiasokat és az AV átvezetést, ezért alkalmazható pitvarlebegésben és pitvarfibrillációban. A központi idegrendszer neuronjainak  $\text{Ca}^{2+}$  csatornáira is hat, ezért migrain és mánia esetén is hatékony, noha ilyen indikációval ma már ritkán alkalmazzák. Alkalmazás: (1) Supraventricularis tachycardia, továbbá pitvarlebegés és pitvarfibrilláció kezelésére. (2) Jó hatást mutat anginában és (3) magas vérnyomás terápiájára is alkalmas. Előnyösen alkalmazható (4) migrain kezelésére is. Intravénásan csak folyamatos EKG ellenőrzés mellett klinikákon adható. Ellenjavallt: sick-sinus szindrómában, AV-átvezetési zavarban. Szívelégtelenségben.  $\beta$ -blokkolók, quinidin, disopyramid előzetes adása esetén. Terhességben ugyancsak cardiodepressiv hatása van a magzatra. Gyógyszerkölsönhatás:  $\beta$ -blokkolókkal együtt adva az antiarrhythmias és antihypertensiv hatások összegződnek. Lithiummal együtt adva az ingerületvezetést gátló hatás fokozódik. A verapamil növeli a digoxin, carbamazepin és cyclosporin szérumszintjét, mert kiszorítja azokat plazmakötődési helyükről. Napi orális dózisa 3 x 80-120 mg. Felezési ideje 36 óra.

A verapamil származékai (gallopamil, tiapamil, anipamil) ugyanolyan hatásokkal rendelkeznek, mint maga a verapamil, csak a hatásereőségük szempontjából van különbség.

#### Diltiazem:

Hatás: Hatásmechanizmusa, farmakológiai hatásai a verapamiléhoz hasonlóak, azonban a diltiazem erősebben gátolja a sinus-csomó ingerképését, s ezért sinus-bradycardiát hoz létre. Gátolja a sarcoplasmás reticulumban a  $Ca^{2+}$  transzportot, így az intracelluláris  $Ca^{2+}$  mozgást is. Klinikai alkalmazása, ellenjavallatai megegyeznek a verapamillal, napi dózisa 3 x 30-60 mg.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ IV. OSZTÁLYBA TARTOZÓ KÉSZÍTMÉNYEK:**

- +**VERAPAMIL** drg., (40 mg vagy 80 mg), inj. (5 mg verapamilium chloratum).
- +**VERAPAMIL** retard caps., (120 mg, 180 mg vagy 240 mg verapamilum hydrochloricum).
- +**ISOPTIN SR** retard filmtabl., (120 mg vagy 240 mg verapamilium chloratum).
- +**CHINOPAMIL R** caps., (120 mg, 180 mg vagy 240 mg verapamilum hydrochloricum).
- +**DILTAN-60 SR, -90 SR** retard caps., (60 mg vagy 90 mg diltiazemium chloratum).
- +**DILZEM** retard tabl., (90 mg diltiazemium chloratum).
- +**BLOCALCIN** tabl., (60 mg diltiazemium chloratum), retard tabl., (90 mg diltiazemium chloratum). Elsősorban anginás rohamok megelőzésére, hypertonia enyhe és közepes súlyos formáinak kezelésére, és supraventricularis arrythmiák megelőzésére.
- +**DILRENE** retard caps., (300 mg diltiazemium chloratum). Hypertonia kezelésére alkalmazzák elsősorban.

#### **V. CSOPORT**

Ebbe a csoportba tartozik az alinidin, falipamil és a zatebradin, amelyek terápiás alkalmazását jelenleg vizsgálják. Hatásmechanizmusuk, hogy az úgynevezett pacemaker  $Na^+$  áramot gátolják. Csökkentik a diasztolés depolarizáció meredekségét, s EKG-n az RR távolságot megnyújtják.

#### **EGYÉB ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK:**

**Magnézium:** Természetes  $Ca^{2+}$  antagonistának is hívják, s eredetileg digitális mérgezésben alkalmazták. Blokkolja a  $Ca^{2+}$  csatornákat, valamint a korai és késői utódepolarizációt. Elsőként választandó iv. adva torsade de pointes kamrai tachycardiában. Terápiás szélessége rendkívül kicsi.

**Adenozin:** Gátolja az AV- és sinus-csomó aktivitását, ezért supraventricularis tachycardiában hatékonyan alkalmazható. Nem adható viszont sick-sinus syndromában és AV vezetési zavarok esetén. Felezési ideje 1 perc alatt van, csak iv. alkalmazható. Negatív inotrop hatására feltétlenül figyelmet kell fordítani.

**Digoxin:** pitvarfibrilláció esetén a kamrai frekvencia csökkentésére akkor, ha balkamrai systoles dysfunctio áll fenn.

## **IV. MAGAS VÉRNYOMÁS KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ KÉSZÍTMÉNYEK**

Hypertoniáról akkor beszélünk, ha a szisztémás artériás vérnyomás 140/90 Hgmm fölé emelkedik. Az emelkedett vérnyomás különböző betegségek tünete lehet (másodlagos hypertonia), továbbá esszenciális (elsődleges) hypertonia (ismeretlen eredet) esetén pedig a betegség oka maga a megemelkedett vérnyomás. Az emelkedett vérnyomás kóros elváltozásokat hoz létre az érrendszerben és a szívben. A magas vérnyomás sokszor szívelégtelenséghez, infarktushoz, veseelégtelenséghez, agyvérzéshez vezet. A hypertonia népbetegség, a felnőtt lakosság kb. 20%-a szenved a magas vérnyomás valamelyik formájától.

### **Hypertonia formái:**

1. Enyhe hypertonia, a vérnyomás 140/90 és 160/100 Hgmm között van. Érrendszeri elváltozások a szemfenéki kép alapján még nem észlelhetők.

2. Mérsékelt hypertoniában a vérnyomás 160/100 és 180/110 Hgmm közé esik. A szemfenéki elváltozások már megjelennek, EKG-n a bal kamra hypertrophiájára utaló jelek is mutatkoznak. A veseműködés viszont még nem károsodott.

3. Súlyos hypertonia esetén a vérnyomás 180/110 és 210/120 Hgmm tartomány között mérhető, súlyos szemfenéki elváltozások láthatók, kifejezett bal kamrai hypertrophia alakul ki. A veseműködés is károsodik, amelyet a szérum emelkedett kreatinin szintje is jelez (meghaladja 15 mg/l, 0.13 mM/l értéket).

4. Malignus hypertoniában a vérnyomás túllépi a 210/120 Hgmm-es értéket. Jellemző, hogy a vérnyomás hirtelen emelkedik, s ez azonnali klinikai ellátást igényel, hiszen a klinikai ellátás nélkül a halál igen hamar bekövetkezik hypertensiv encephalopathia, szívelégtelenség, és uraemia miatt.

A hypertonia kezelése attól függ, hogy elsődleges vagy másodlagos hypertoniával állunk szemben, illetve, hogy milyen súlyossági fokú a hypertonia. Tünetmentes felépülés csak azon hypertonia formáknál várható, ahol a hypertoniát kiváltó ok teljes mértékben pl. műtéti úton megszüntethető. Így phaeochromocytoma, coarctatio aortae, primer hyperaldoszteronismus (Conn-szindróma), egyoldali vesebetegség fennállása során műtéti eljárással teljes gyógyulás érhető el. Minden egyéb hypertonia esetén az életmód, étrend megváltoztatásával és gyógyszeres terápiával lehet csak eredményt elérni.

### **Az antihypertensív szerek csoportosítása hatásaik alapján:**

- A. Nátriumürítést fokozó vizelethajtók
- B. A sympathicus izgalmat gátlók
- C. Renin-angiotenzin rendszer működését gátlók
- D. Direkt értágítók
- E. Kalcium antagonisták
- F.  $\beta$ -receptor blokkolók

#### A. Nátriumürítést fokozó vizelethajtók

A vizelethajtók a hypertonia kezelésére általában az elsődlegesen választott gyógyszerek. A diureticumok az enyhe és mérsékelt hypertonia kezelésére alkalmasak önmagukban vagy pedig  $\beta$ -blokkolókkal (B csoport) és ACE-gátlókkal együtt (C csoport). Hatásmechanizmusuk abban nyilvánul meg, hogy a (i)  $\text{Na}^+$  ürítése révén fokozzák a folyadékvesztést, amely a vénás nyomás csökkenéséhez, csökkent perctérfogathoz, és

csökkent artériás nyomáshoz vezet. Másrészt, (ii) tartós adagolás során helyreáll a perctérfogat, de a perifériás ellenállás csökkenés fennmarad, s az érfal  $\text{Na}^+$  -vesztése másodlagosan kalcium vesztést okoz, amely relaxációt eredményez, csökkentve az erek érzékenységét az endogén kontrakciót előidéző anyagok iránt.

A különböző típusú vizelethajtók közül vérnyomáscsökkentő hatás elérése céljából leggyakrabban használatosak a thiazid származékok (szulfonamid analógok):

- hydrochlorothiazid, napi dózisa 6.25-25 mg
- clopamid, napi adagja 20-40 mg
- chlorthalidon, napi adagja 12.5-25 mg

Ezek a készítmények tehát diuretikus hatásukat úgy fejtik ki, hogy a distalis kanyarulat csatornában gátolják a  $\text{Na}^+$  és  $\text{Cl}^-$  reabszorpciót (a  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  symporter bénításával), s így a víz visszaszívódását (vizelethajtók fejezetében részletesen tárgyaljuk a hatás és hatásmechanizmus közötti összefüggést). A thiazidok jelentős mértékű  $\text{K}^+$  vesztést okoznak. Ennek az oka, hogy hatásukra a distalis kanyarulat csatornában magas marad a  $\text{Na}^+$  koncentráció, amely a distalis kanyarulat csatorna későbbi szakaszán fokozott  $\text{Na}^+$  reabszorpcióhoz és következményesen fokozott  $\text{K}^+$  (és  $\text{H}^+$ ) szekrécióhoz vezet (lásd diuretica fejezet).

Hatás: - Vérnyomáscsökkentő hatásukat 2-4 hetes kezelést követően fejtik ki

- Csökkentik a kalcium kiválasztást
- Fokozzák a Mg ürítést
- Gátolják a karboanhidráz enzimet, s így ezen hatás növeli diuretikus hatásukat.
- Növelik a  $\text{Br}^-$  és  $\text{I}^-$  kiürülést

Mellékhatás: (i)  $\text{K}^+$  vesztés, amely szívglükozidokkal kezelt betegeken arrhythmia kialakulását eredményezi. Ezért thiazidok alkalmazása esetén a  $\text{K}^+$  pótlás elengedhetetlen. (ii) Diabetogén hatásúak, tehát növelik a vércukorszintet, azonban ez a hatás független a diuretikus hatástól. A hyperglykaemia kialakulásában valószínűleg a thiazidok okozta  $\text{K}^+$  vesztés a felelős, ugyanis a  $\text{K}^+$  hiány az inzulinválasztást (proinzulin-inzulin) csökkenti. Thiazid kezelés hatására a vér ammóniaszintje emelkedik, ezért (iii) hepaticus comát válthat ki májcirrhosis esetén. Az (iv) intravasculáris térfogat csökkenése következtében szédülés léphet fel.

Alkalmazás:

Vérnyomáscsökkentésre enyhe vagy mérsékelt hypertóniában.

Szívelégtelenség esetén oedema eltávolítására.

Paradox módon csökkentik a vizeletürítést centrális és perifériás diabetes insipidusban.

Hypercalciuria esetén, ha a betegnek kalciumtartalmú vesekőképződése van.

Gyógyszerkölcsonhatás:

- Szteroidok, ösztrogének (fogamzásgátlók) folyadékretenciót okoznak, így antagonizálják a thiazidok hatását.
- Antiarrhythmiaszerek alkalmazásakor a thiazidok súlyos kamrai arrhythmia okozhatnak. Szívglükozidok alkalmazása esetén is fokozódik az arrhythmia hajlam.
- A nem-szteroid gyulladásgátlók csökkentik a thiazidok hatását.

- Indapamid, napi adagja 1.5 mg egy alkalommal, lehetőleg reggel kell alkalmazni. A nátrium reabszorpció gátlása révén a glomerulusok disztális kanyarulat csatornáiban növeli a

vizelet mennyiségét. Kálium veszteséget okoz, ezért a  $K^+$  pótlás elengedhetetlen. A systolés vérnyomást csökkenti, az essentialis hypertonia gyógyszere.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

- +**HYPOTHIAZID** tabl., (25 mg hydrochlorothiazidum).
- +**HYGROTON** tabl., (25 mg vagy 50 mg chlorthalidonum).
- +**BRINALDIX** tabl., (10 mg vagy 20 mg clopamidum).
- +**PRETANIX, APADEX, NARVA SR, RAWEL SR** tabl., (1.5 mg indapamidum).
- +**PRETANIX Komb** tabl., (1.25 mg indapamidum és 4.0 mg perindoprilum). Az indapamid és a perindopril additív szinergizmus révén fokozzák a vérnyomáscsökkentő hatást. A perindopril ACE gátló (lásd később) hatásánál fogva csökkenti a vérnyomást.

### B. Sympathicus izgalmat gátló szerek (sympatholyticumok) (Centrális és perifériás sympathicus tónust csökkentő szerek)

Clonidin és guanfacin: Bonyolult és összetett hatásmechanizmussal rendelkező molekula. Fő hatásmechanizmusuk a vérnyomáscsökkentés szempontjából azzal magyarázható, hogy (i) izgatják a nyúltvelői keringésszabályzó központok  $\alpha_2$  receptorait. Továbbá, centrális támadáspontjaik révén (ii) csökkentik a sympathicus tónust, emelik a vagus tónust, ami gyengíti a keringés baroreceptor-reflexes szabályozását és így a vérnyomás csökken.

Hatás:

- Orthostaticus hypotóniát okoz a szívbe való vénás beáramlás csökkentése révén
- Csökkenti a szívfrekvenciát és a kontraktilitást
- Csökken a plazmában keringő catecholaminok mennyisége
- Csökkenti a renin felszabadító reflexes mechanizmusokat
- Kissé alacsonyabb lesz a plazma összkoleszterin- és trigliceridszintje
- Clonidinnak sedatív, álmosító hatása van, de nincs depressív mellékhatása

Mellékhatás:

- Alvási zavar, nyugtalanság
- Sinus-csomó és az AV csomó betegsége esetén bradycardiát, AV-blokkot okoz
- Parasympathicus bénítás miatt szájnyalvárhártyaszárazságot, gyomorszekréció csökkenését, székrekedést idézhet elő
- Kezelés hirtelen abbahagyásakor elvonási tünetek jelentkeznek (izzadás, fejfájás, tremor, tachycardia, hypertóniás krízis)

Alkalmazás:

Monoterápiában ritkán alkalmazzák, de gyakran használják vizelethajtókkal és értágítókkal kombinálva a hypertonia mérsékelt és súlyos formáiban. A phaeochromocytoma diagnosztizálására is alkalmas. Glaucoma kezelésére ( $\alpha_2$  receptor izgató hatása miatt) 0.125 és 0.25 %-os szemcsepp formájában használják. Migraines rohamok profilaxisára is alkalmas. Dózisa naponta 0.3-1.2 mg. Hypertóniás krízis esetén lassú i.v. injekció formájában adják 0.15-0.30 mg-os adagokban.

Számos, a clonidinhez hasonló szerkezetű és hatású készítményeket állítottak elő (tolonidin, guanfacin, guanabenz) azért, hogy a clonidin nemkívánatos mellékhatásait csökkentsék.

#### Methyldopa:

A methyldopa, hasonlóan a clonidinhez és a guanfacinhoz, centrálisan ható antihypertensív szer. Hatásmechanizmusa kettős: (i) A központi idegrendszerbe bejutva a sympathicus idegvégződésekben dekarboxiláció útján  $\alpha$ -methylnoradrenaliná alakul, amely stimulálja az  $\alpha_2$ -receptorokat, s így vérnyomáscsökkenést okoz. Másrészt (ii) gátolja a catecholaminok szintézisét és a képződött  $\alpha$ -methylnoradrenalin „hamis transzmitterként” elfoglalja, de nem izgatja az  $\alpha_1$ -receptorokat, s így mint  $\alpha_1$ -blokkoló csökkenti a vérnyomást megakadályozva a noradrenalin kötődését a receptorokhoz.

Hatás: Csökkenti a perctérfogatot és a teljes perifériás ellenállást, s így vérnyomáscsökkentő hatása miatt sok esetben orthostaticus collapsus léphet fel, hiszen álló helyzetben nagyobb mértékű a vérnyomáscsökkenés. A methyldopa csökkenti a reninfelszabadulást, a dopamin, noradrenalin, adrenalin, és szerotonin szöveti koncentrációját. Kezdő adagja 250 mg lefekvés előtt, amely szükség esetén napi 2 g-ig növelhető 4 részre elosztva. Az elimináció kétfázisú, felezési ideje az első fázisban 1.5-2 óra, a második fázisban 7-16 óra. Veseelégtelenség esetén az elimináció lassul. Mellékhatás: a mellékhatások a szer farmakológiai hatásának következményeként jönnek létre, így a leggyakoribb mellékhatások: fejfájás, szédülés, alvászavar, memóriazavar, depresszió, parkinsonizmus, bradycardia, orthostaticus hypotonia, hányinger, székrekedés, pozitív májfunkciós tesztek, haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, impotencia, ízületi és izomfájdalmak, láz. Az adagok csökkentése illetve a kezelés átmeneti szüneteltetése után ezen mellékhatások is megszűnnek. A gyógyszeres terápia hirtelen megszakítását követően elvonási (rebound) hypertonia léphet fel. Alkalmazás: a methyldopa középsúlyos és súlyos hypertonia gyógyszere. Elsősorban kombinációban, más vérnyomáscsökkentőkkel együtt alkalmazzák. Terhességi hypertonia gyógyszere (monoterápiaként), ugyanis teratogén hatást alkalmazása során nem tapasztaltak. Ellenjavallt: máj- és veseelégtelenség esetén. Anyatejbe is kiválasztódik és a placentán is átjut. Balesetveszélyes munkahelyen dolgozóknak, gépjárművezetőknek adni tilos.

Gyógyszerinterakció: triciklikus antidepresszív szerek (desipramin, imipramin), sympathicus izgatók gyengítik a methyldopa vérnyomáscsökkentő hatását. Antihypertensív szerekkel együtt adva a vérnyomáscsökkentő hatás fokozódik. MAO-bénítőkkel együtt alkalmazva hypertoniás krízist okozhat. Orális adagolás során vastartalmú készítményekkel együtt a methyldopa felszívódása csökken. A methyldopa fokozza a narcoticumok, digoxin, haloperidol és a lítium toxicitását.

Moxonidin: clonidinhez hasonló hatású készítmény. Hatásmechanizmusa: a centrális  $\alpha_2$ -receptorok és imidazolin receptorok izgatása révén csökken a vasomotor központból kiinduló bulbospinalis (leszálló) pályák aktivitását s így csökken a sympathicus tónus, s így a perifériás rezisztencia. A mellékhatások lényegesen enyhébbeknek bizonyultak a klinikai vizsgálatok során, mint a clonidin és methyldopa esetében (azért, mert kevésbé befolyásolja az  $\alpha_2$ -receptorok működését), így manapság szívesen alkalmazzák az előző kettő készítménnyel szemben.

Reserpin: Indiában honos Rauwolfia serpentina alkaloidja. Hatásmechanizmus: a noradrenalin, dopamin és szerotonin raktárakat kiüríti a szövetekben, így a szívben és központi idegrendszerben is. A vérnyomáscsökkentő hatás azért jön létre mert nem raktározódnak s így

nem is szabadulnak fel a sympathicus izgalmat okozó catecholaminok. Mivel a deplécio időt igényel, ezért a hatás csak hetekkel az adagolást követően alakul ki, de a terápiát abbahagyva még hetekig fenn is marad.

Hatás:

- Csökken a vérnyomás és a szívfrekvencia.
- A hypothalamicus monoamin-deplécio csökkenti az ACTH- és thyroxin-felszabadulást.
- A centrális vagus-tónust fokozó hatás következtében a reserpin fokozza a gyomor aciditását és a gasztrin szekrécióját.

Mellékhatás:

- KIR tünetek jelentkeznek, így depresszió, fáradtság, szédülés, szuicid hajlam.
- pseudoparkinsonismus (gyógyszer indukálta Parkinson szerű tünetek).
- gasztrointesztinális panaszok, hasi görcsök, hasmenés, fokozott savszekréció, ulcus pepticum alakulhat ki.
- thrombocytopeniás purpura.

Alkalmazás: súlyos mellékhatásai miatt egyedül nem alkalmazzák terápiás kezelésre. Enyhe és mérsékelt súlyos hypertoniában thiazid (vizelethajtó) származékokkal együtt adják. Kezdeti adagja naponta 0.5 mg kb. két héten keresztül, s a mellékhatások megjelenésétől kezdve a dózist fokozatosan csökkenteni kell. Korábban a psychosis kezelésére is alkalmazták, de ma már a korszerű antipsychoticus készítmények birtokában kiszorult a gyakorlatból. Szuicid készítés hónapokkal a kezelés abbahagyása után is jelentkezhet. Ellenjavallt: depresszióban, phaeochromocytomában, súlyos szívelégtelenségben, arrhythmiaiban. Alkohol fogyasztása tilos a terápia megkezdésétől. Veszélyes munkahelyen dolgozóknál és gépkocsivezetőknél nem alkalmazható.

Gyógyszerkölsönhatás: reserpint szedő betegek túlérzékennyé válnak adrenalin, noradrenalin, és egyéb sympathicus izgatók iránt, ezért ezeket a készítményeket reserpinnel együtt adni tilos, kivéve akkor, ha a cél a reserpinhatás antagonizálása. Reserpint tilos adni MAO-bénítőkkel. Diuretikumok fokozzák a reserpin hatását, s ezt a terápiában ki is használják.

Rilmenidine: Az imidazolin-1 ( $I_1$ ) receptorok izgatásával (agonista hatás) centrálisan és perifériálisan egyaránt gátolja a sympathicus izgalmat, ezért csökkenti az arteriális vérnyomást. Hosszú hatástartamú készítmény, 1 mg hatóanyag naponta alkalmazva biztosítja a megfelelő vérnyomáscsökkentő hatást. A rilmenidine az essentialis hypertonia gyógyszere.

Urapidil: Perifériás és centrális hatással egyaránt rendelkező vérnyomáscsökkentő. Hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy (i) blokkolja a perifériás  $\alpha_1$ -receptorokat és stimulálja a centrális szerotonin 5-HT<sub>1A</sub>-receptorokat. Alkalmazás: a hypertonia minden formájában és hypertoniás krízisben is hatékony akár monoterápiában, akár pedig kombinációban más vérnyomáscsökkentőkkel együtt. Mellékhatás: enyhe mellékhatások jelentkezhetnek, szédülés, orthostaticus hypotonia, allergiás bőrreakciók alakulhatnak ki alkalmazása során. Ellenjavallt: terhesség, szoptatás során. Intravénásan alkalmazva aortastenosis valamint atriovenosus shunt fennállása esetén nem alkalmazható. Gyógyszerinterakció:  $\beta$ -blokkolókkal, vizelethajtókkal és egyéb vérnyomáscsökkentőkkel az urapidil hatása fokozódik. Orális kezelés során a napi adagja 30 mg amelyet 180 mg-ig szükség esetén emelni lehet. Intravénás injekció alkalmazása esetén a kezdő adag 10-50 mg, majd a terápia folytatásaként infúzióban 9-30 mg/óra. Vese és májfunkciós zavarok esetén az adagot csökkenteni kell.

Perifériás  $\alpha_1$ -receptor blokkoló vérnyomáscsökkentők:



Noradrenalin adását követő vérnyomásválasz az  $\alpha$  és  $\beta$  receptorokon kiváltott hatás következménye. Mind az  $\alpha$ , mind a  $\beta$  receptorokat altípusokra ( $\alpha_1$   $\alpha_2$  és  $\beta_1$   $\beta_2$ ) oszthatjuk. Az  $\alpha_1$  receptorokon belül még elkülönítenek  $\alpha_{1A}$  valamint  $\alpha_{1B}$  típusokat is. A phentolamin sokkal erősebben hat az  $\alpha_{1A}$  receptorokon mint az  $\alpha_{1B}$  típuson.

Phentolamin: sympatholyticus hatása folyamán az  $\alpha_1$  receptorokat blokkolja. Phaeocromocytomában fellépő hirtelen vérnyomásemelkedés esetén injekció formában alkalmazzák. Hypotensio esetén ellenjavallt.

Prazosin: Hatásmechanizmus: az  $\alpha_1$  receptorok valamennyi altípusát gátolja, s vérnyomáscsökkentő hatását a postsynapticusan elhelyezkedő  $\alpha_1$  receptorok blokkolásával fejt ki, megakadályozva a noradrenalin kötődését ezen receptorokhoz. Hatás: pangásos szívelégtelenségben csökkenti a bal kamrai nyomást és a teljes perifériás ellenállást, megnöveli a perctérfogatot, de nem okoz reflex-tachycardiát.

Alkalmazás: 1. Hypertóniában a napi adagja 1-10 mg. Vizelethajtókkal való együttadás esetén 1-2 mg napi adag elegendő. 2. Szívelégtelenség kezelésére napi adagja 1 mg, amely maximum 4 mg-ig emelhető. 3. Raynaud-szindróma esetén napi adagja általában ugyancsak 4 mg. Mellékhatások enyhék, fejfájás, szédülés, hasmenés, impotencia, az első adag alkalmazásakor orthostaticus hypotonia is kialakulhat. Kiválasztódik az anyatejjel, ezért szoptató anyáknak alkalmazása nem javasolt.

Doxazozin: A doxazozin értágító hatását a poszt-szinaptikus alpha-1 adrenoreceptorok blokkolásával azok szelektív gátlásán keresztül fejt ki. Az esszenciális hypertonia gyógyszere, de előnyös hatásokat fejt ki a benignus prostata hyperplasia kezelésekor is. Súlyos koronária betegségben szenvedőknél a nagymértékű vérnyomásesés az angina súlyosbodásához vezet. Egyidejűleg alkalmazott más vérnyomáscsökkentők fokozzák a doxazozin vérnyomáscsökkentő hatását. Maximális napi dózisa 16 mg két részletben elosztva.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**CATAPRES** tabl., és injekció ugyanazt a hatóanyagmennyiséget tartalmazza (0.1 mg clonidinum). Forgalomból kivonták.

+**ESTULIC** tabl., (1 mg guanfacinium hydrochloricum).

+**DOPEGYT** tabl., (250 mg methyldopum).

+**CYNT, MOXONIDIN-RATIO.** tabl., (0.2 mg, 0.3 mg vagy 0.4 mg moxonidinum). A gyógyszer szelektíven hat az agytörzs imidazolin receptoraira ( $I_1$ ), ezért csökken a sympathicus idegrendszer aktivitása és a vérnyomás. A centrálisan elhelyezkedő  $\alpha_2$  receptorokra kevésbé hat, ezért a monoxidin mellékhatásai lényegesen gyengébbek, mint az  $\alpha_2$  receptorokra ható készítmények (az  $\alpha_2$  receptorok felelősek a szedáció és a szájszárazság kialakulásáért). A készítmény ellenjavallt akkor, ha szívritmuszavarok állnak fenn. Maximális napi adagja 0.6 mg.

+**PHYSIOTENS** tabl., (0.2 mg, 0.3 mg vagy 0.4 mg moxonidinum). A hatóanyaga azonos az előző készítménnyel, ezért ugyanúgy fejt ki vérnyomáscsökkentő hatását. Maximális napi adagja 0.6 mg.

+**ERPOZID** (0.1 mg reserpinum és 10 mg hydrochlorothiazidum kombinációja), +**ERPOZID FORTE** (0.25 mg reserpin és 25 mg hydrochlorothiazid kombinációja) tableta. Forgalomból kivonták.

+**EBRANTIL** tabl., (30 mg, 60 mg vagy 90 mg urapidilum), i.v. inj., (25 mg vagy 50 mg urapidilum).

+**MINIPRESS** tabl., (1 mg vagy 2 mg prazosinum), retard capsula (1 mg, 2 mg, 4 mg vagy 6 mg prazosinum). A postsynapticusan elhelyezkedő  $\alpha_1$  receptorok blokkolása révén

meggátolja a noradrenalin által létrejött vérnyomásemelkedést. A hypertonia számos formájában alkalmazható önmagában vagy kombinációban, továbbá a szívelégtelenség kezelésére is alkalmas kiegészítő terápiaként, pl. digitáliszkészítményekkel vagy diureticumokkal együtt. Raynaud betegség kezelésére ugyancsak alkalmasnak bizonyult, hiszen tágítja az ereket. Alkalmazható jóindulatú prostata hyperplasia esetén az obstructio tünetek kezelésére is. A prasosin ellenjavallt olyan szívelégtelenség kezelésére, amelynek oka mechanicus obstructio (aorta stenosis, mitralis stenosis, tüdőembolia). Mellékhatásként az első adagok alkalmazásakor néhány perces eszméletvesztés (orthostaticus hypotensio) előfordulhat 1-2 órán belül, de ez spontán rendeződik az ismételt alkalmazást követően. Gyógyszertúlérzékenység kialakulhat alkalmazása során. Teratogén hatása nincs illetve nem bizonyított, ezért terhéseknek lehetőleg ne adjuk. Maximális napi adagja betegségtől függően 20 mg 3-4 részletben elosztva.

+**CARDURA** tabl., (2 mg vagy 4 mg doxazosinum). +**DOXAZOSIN HEXAL** tabl., (1 mg, 2 mg vagy 4 mg doxazosinum). Az  $\alpha_1$  receptorokat blokkolja így csökkenti a vérnyomást. A hypertonia különféle formáiban alkalmazzák önmagában vagy egyéb antihypertonicumokkal együtt. Mellékhatásként fáradtság, rossz közérzet, szorongás, depressio, rhinitis, testsúlygyarapodás, gynecomastia, hányás előfordulhat. A készítmény napszaktól függetlenül alkalmazható, adagolását kis dózissal kell kezdeni s azt fokozatosan emelni a kívánt terápiás hatás eléréséig, de a maximális napi adagja nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

+**SETEGIS, HYTRIN** tabl., (5 mg vagy 10 mg terazosinum). A perifériás postsynapticus  $\alpha_1$  receptorokat blokkolja, csökkentve a simaizomok tonusát az érfalban és a prostatában egyaránt. Ezért alkalmazható a készítmény hypertonia és prostata hyperplasia (tüneti) kezelésére. A prostata hyperplasia tünetegyüttesét a prostata megnagyobbodása és a hólyagnyak, valamint a prostata simaizomtonusának fokozódása okozza. A terazosin a simaizom relaxációja miatt javítja a vizelet áramlását. Reflexes tachycardiát hosszantartó alkalmazása során sem okoz. Mellékhatásként hypotonia előfordulhat, ezért a napi kezdő adag az 1 mg-ot ne haladja meg, melyet lefekvéskor kell alkalmazni. Látászavar, hányinger, potenciacsökkenés, hát- és ízületi fájdalmak előfordulhatnak. Maximális napi adagja a 20 mg-ot nem haladhatja meg. Amennyiben a terazosin kezelést diureticumokkal vagy egyéb antihypertensiv szerekkel kombináljuk, akkor a maximális napi adag 2 mg lehet.

+**TENAXUM, HYPERLEX** tabl., (1 mg rilmenidinum). Az imidazolin-1 ( $I_1$ ) receptorok izgatásával (agonista hatás) centrálisan és perifériálisan gátolja a sympathicus izgalom okozta vérnyomásemelkedést. A rilmenidine-t az essentialis hypertonia kezelésére alkalmazzák, maximális napi adagja 2 mg.

### C. Renin-angiotensin-aldosteron működést gátlók

A renin-angiotensin-aldosteron rendszer alkotórészei megtalálhatók a plazmában és számos szövetben, így a rendszer általános valamint helyi élettani és patológiai folyamatok szabályozásában is fontos szerepet játszik. A renint (5. ábra) a vese juxtaglomeruláris sejtjei termelik, amely főképp a májban termelődő angiotensinogen polipeptidre fejt ki a hatását. Az angiotensinogen renin hatására angiotensin I-é alakul, s az angiotensin I-ből az angiotensin konvertáló enzim (ACE) két aminosav lehasításával angiotensin II-t hoz létre, amely felelős az érszűkítő hatásért. Az ACE egy proteáz, amely cink-kötő hellyel rendelkezik, s ez a nagy affinitású kötőhely felelős az angiotensin I valamint az ACE gátlók kötődéséért.



5. ábra

Az angiotensin II túlnyomó része, az 5. ábrán látható módon, az angiotensin I-ből képződik ACE hatására. Azonban az angiotensin II képződésének van egy másik útja is, amely független az ACE-től, és a sejtmembránhoz kötött szerin-proteáz következtében jön létre egy kimáz enzim hatására. Természetesen ezen utóbbi mechanizmust az ACE gátlók nem befolyásolják. Angiotensin II okozta simaizom összehúzódás mechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy az angiotensin II megnyitja a simaizom membrán kalcium csatornáit, s ennek következtében az extracelluláris térből a kalcium az intracelluláris térbe jut, ahol kiváltja a simaizom kontrakciót. Az angiotensin II a szívhatásait részben (i) az angiotensin receptorokon keresztül hozza létre, ezért pozitív inotrop válasz figyelhető meg a szívizomban, másrészt (ii) presynapticus  $\alpha_2$ -receptorok blokkolása révén fokozza a noradrenalin felszabadulást, s így megfigyelhetők a sympathicus izgalom tünetei. Az angiotensin receptorok izgalma miatt az erek simaizmai összehúzódnak, a vérnyomás emelkedik.

Az ACE gátlók csökkentik a vérnyomást, mert:

1. a vérben csökkentik az angiotensin II koncentrációját
2. gátolják a szöveti angiotensin II szintézisét
3. stimulálják a nitrogén oxid képződését a szövetekben
4. csökkentik az érszűkítő endothelin képződését
5. gátolják az érszűkítő vasopressin képződését
6. gátolják a noradrenalin felszabadulását a perifériás idegvégződésekből, csökkentve a sympathicus tónust
7. gátolják a vesében a nátrium reabszorpciót a mellékvesekéreg aldosteronszekréciójának csökkentése miatt
8. növelik az érfalban a prostacyclin képződését
9. emelik a plazma bradykinin szintet

Alkalmazás: Az ACE gátlók a legkülönbözőbb típusú hypertoniákban csökkentik mind a systolés, mind a diastolés nyomást. Kiválóan használhatók diabetes mellitusban és chronicus

veseelégtelenségben a nephropathia progressziójának csökkentésére és a veseeredetű hypertoniák kezelésére. Gátolják a bal kamrai hypertrophia (remodeling) kialakulását acut myocardialis infarctust követően. Chronicus-pangásos szívelégtelenségben ugyancsak javítják a szívfunkciókat. Az ACE gátlók a hypertonia kezelésében önmagukban is hatékonyaknak bizonyultak, de egyéb készítményekkel, így vizelethajtókkal, kalcium antagonistákkal és  $\beta$ -blokkolókkal is kombinálhatók.

Mellékhatás: az ACE gátlók azok a gyógyszerkészítmények amelyeket a betegek igen jól tolerálnak, mert kevés és gyenge mellékhatásokkal rendelkeznek. Proteinuria, agranulocytosis, hyperkalaemia, hypotensio, angioneuroticus oedema, nehezen csillapítható száraz köhögés és íz-érzési zavarok azonban megjelenhetnek. Hosszú távú alkalmazás esetén a plazmában renin és angiotensin II emelkedést okoznak (negatív feedback következményeképp).

Kontraindikált alacsony vérnyomás és terhesség esetén.

#### Angiotensin II antagonisták:

Az angiotensin II antagonisták (direkt módon blokkolják az angiotensin receptorokat) közül az első a saralasin volt, amely egy peptidkészítmény, és éppen ezért csak parenterálisan lehetett használni, így klinikai felhasználásra nem kerülhetett sor. Jelenleg a nem-peptid szerkezetű angiotensin II antagonisták vannak fejlesztés alatt, s ezek közül is az angiotensin 1-es receptorokat ( $AT_1$ ) blokkolók, ugyanis az angiotensin 2-es ( $AT_2$ ) receptorok farmakológiai szerepe még nem tisztázott. Ezen csoport ( $AT_1$  antagonista) képviselője a losartan és a valsartan. A losartan és a valsartan gátolja az angiotensin II hatásait az  $AT_1$  receptorokon, s nem okoznak renin valamint angiotensin II emelkedést a plazmában (negatív feedback miatt). Nem váltanak ki köhögést. A losartan csökkenti a plazma koleszterinszintjét is. A losartan napi adagja 25-50 mg, a valsartan maximális adagja pedig napi 160 mg. Az antihypertensiv hatás kb. 2 óra múlva jelentkezik, és 24 órán keresztül is fennáll. A losartan és valsartan antihypertensiv hatása ismételt adagolást követően kb. 2 hetes kezelés után jelentkezik tartósan, s a maximális terápiás hatás pedig 4 hét kezelés után fejlődik ki. A valsartan olyan hypertonia kezelésére alkalmas, mely egyéb hypertoniás terápiára nem reagál. A csoportba tartozik még az eprosartan, az irbesartan, a candesartan és a telmisartan.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ ACE GÁTLÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK:**

- +**CAPTOGAMMA** tabl., (12,5 mg, 25 mg captoprilum)
- +**ACEOMEL** tabl., (12.5 mg, 25 mg vagy 50 mg captoprilum).
- +**CAPIN** tabl., (12.5 mg, 25 mg vagy 50 mg captoprilum).
- +**TENSIOMIN** tabl., (12.5 mg, 25 mg, 50 mg vagy 100 mg captoprilum).
- +**ACEPRIL** tabl., (2.5 mg, 5 mg, 10 mg vagy 20 mg enalaprilum maleinicum).
- +**EDNYT** tabl., (2.5 mg, 5 mg, 10 mg vagy 20 mg enalaprilum maleinicum).
- +**ENALAPRIL** tabl., (2.5 mg, 5 mg, 10 mg vagy 20 mg enalaprilum maleinicum).
- +**ENAP** tabl., ( 5 mg, 10 mg vagy 20 mg enalaprilum maleinicum). +**ENAP** injectio (2.5 mg enalaprilum maleinicum).
- +**RENITEC** tabl., (2.5 mg, 5 mg, 10 mg vagy 20 mg enalaprilum maleinicum).
- +**BERLIPRIL** tabl., (5 mg, 10 mg, vagy 20 mg enalaprilum).
- +**ENAP-HL** tabl., (10 mg enalaprilum maleinicum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja).
- +**CO-RENITEC** tabl., (20 mg enalaprilum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja).
- +**INHIBACE** filmtabl., (0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg vagy 5 mg cilazaprilum).

+**COVEREX** tabl., (4 mg perindoprilum és 1.25 mg indapamidum kombinációja). Az indapamid a thiazid típusú diureticum.

+**COVEREX-AS** tabl. ( 5mg, 10 mg perindoprilum)

+**LOTENSIN** filmtabl., (5 mg, 10 mg vagy 20 mg benazeprilium chloratum).

+**LOTENSIN HCT** filmtabl., (5 mg benazeprilium chloratum és 6.25 mg hydrochlorothiazidum kombinációja).

+**LISOPRESS** tabl., (2.5 mg, 5 mg, 10 mg vagy 20 mg lisinoprilum dihydricum).

+**LISONORM** tabl., (10 mg lisinoprilum és 5 mg amlodipinum kombinációja).

+**MONOPRIL, FOSINOGEN, NOVIFORM** tabl., (10 mg vagy 20 mg fosinoprilium natricum).

+**ACCUPRO, ACUMERK** filmtabl., (5 mg, 10 mg vagy 20 mg quinaprilum).

+**ACCUZIDE** filmtabl., (10 mg vagy 20 mg quinaprilum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja).

+**GOPTEN, TRANDOLAPRIL RATIO** caps., (0.5 mg vagy 2 mg trandoraprilum).

+**QUADROPRIL** tabl., (6 mg spiraprilium chloratum).

+**TRITACE, RAMACE, AMPRILAN** tabl., (1.25 mg, 2.5 mg vagy 5 mg ramiprilum).

+**TRIASYN** filmtabl., (2.5 mg vagy 5 mg ramiprilum és 2.5 mg vagy 5 mg felodipinum kombinációja). A felodipin az érfal simaizomsejtjeire ható szelektív Ca-antagonista.

+**TARKA** caps., (2 mg trandolaprilum és 180 mg verapamilium chloratum kombinációja).

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOKKOLÓK:**

+**COZAAR** tabl., (12.5 mg losartanum). Orálisan adagolható angiotensin II receptor antagonist, mégpedig az angiotensin II-nek az AT<sub>1</sub>-típusú receptorait blokkolja, s ennek következtében nem jön létre az érszűkület. Kombinálható vérnyomáscsökkentés céljából diureticumokkal. Szívelégtelenség kezelésére pedig digitálisszal együtt alkalmazható.

+**HYZAAR, LAVESTRA H, PORTIRON** tabl., (50 mg losartanum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja). Napi maximális adagja 2 tablettá.

+**DIOVAN** caps. (80 mg vagy 160 mg valsartanum). Napi adagja maximum 1 capsula.

+**DIOVAN HCT** tabl., (80 mg valsartanum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja). A kombinált készítmény az antihypertensiv hatást fokozza. Napi maximális adagja 1 tabl. naponta.

+**TEVETEN** tabl., (600 mg eprosartanium mesylicum). Essentialis hypertonia kezelésére használják. Maximális napi adagja 800 mg, melyet egy alkalommal, reggel kell bevenni.

+**APROVEL** tabl., ( 150 mg vagy 300 mg irbesartanum). Különös figyelmet igényel a készítmény alkalmazása hyperkalemia, aorta és mitralis billentyű stenosis, valamint primer adosteronismus fennállása esetén. Hyperkalemia valamint billentyű stenosisok esetén fokozott orvosi megfigyelésre van szükség. Primer aldosteronismusban szenvedő betegek viszont nem reagálnak az irbesartan kezelésre. Naponta egyszer, reggel kell a tablettát bevenni. Maximális napi adagja 300 mg.

+**COAPROVEL** tabl., (150 mg irbesartanum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja). A kombináció olyan essentialis hypertoniában szenvedőknek ajánlott, ahol önmagában sem diureticummal sem pedig az irbesartannal elért vérnyomáscsökkentés nem kielégítő. Naponta egyszer adagolható táplálékfelvétel közben vagy anélkül. Terhességben és szoptatás alatt ellenjavallt. Maximális napi adagja két tablettá.

+**ATACAND** tabl., (8 mg vagy 16 mg candesartanum). Az essentialis hypertonia gyógyszere. A vérnyomáscsökkentő hatás az adagolás kezdetétől számítva 4 hét elteltével fejlődik ki. Maximális napi adagja 16 mg egy alkalommal történő bevitellel. Diuretikummal kombinálható, amennyiben további vérnyomáscsökkentésre van szükség.

+**MICARDIS** tabl., +**PRITOR** tabl., (mindkét készítmény 40 mg vagy 80 mg telmisartanum hatóanyagot tartalmaz). A telmisartan a fentiekhez hasonlóan az essentialis hypertonia gyógyszere, az angiotensin receptorokat blokkolja, s egyszeri napi maximális adagja 80 mg. Enyhe és mérsékelt veseműködési zavar nem indokol dóziscsökkentést, viszont enyhe és mérsékelt májműködési zavar esetén a napi dózis nem haladhatja meg a 40 mg-ot.

+**EXFORGE** tabl., 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg tabl., (amlodipin/valsartan) gyógyszerkombináció az adott számértékek (mg) szerint. Az esszenciális hypertonia gyógyszere. Napi adagja 1 tableta.

#### D. Direkt értágítók

A direkt értágítók, amelyek az erek simaizomzatára direkt relaxáló hatást gyakorolnak, jelentős szerepet töltenek be hypertonia kezelésében. Mielőtt megismerkednénk az ide tartozó készítményekkel, át kell tekinteni a direkt értágító hatás mechanizmusát. Az endothelsejtek, amelyek egyetlen sejtréteggént borítják az erek belső falát, élettani szempontból két jól ismert funkcióval rendelkeznek: (1) az érrendszer simaizomzatának tónusát biológiailag aktív anyagok termelése útján tartják fenn, s szabályozzák az erek átmérőjét, így meghatározzák a vérnyomás nagyságát. (2) Véralvadást és thrombocita aggregációt befolyásoló, fibrinolyticus tulajdonságú anyagok termelése által fenntartják a vér rheológiai tulajdonságait, így a folyékonyságát (fluiditás) és szabályozzák az alvadást. Az endothelsejtek a fiziológiás és patofiziológiás szerepüket úgy töltik be, hogy funkcióikat megváltoztatják a környezetükben (vérben) lejátszódó, végbemenő fizikai, kémiai és biológiai változások hatására. Ezen változásokra az endothelsejtek speciális biológiai hatású faktorok termelésével reagálnak. A fiziológiás és terápiás vérnyomásszabályozás szempontjából három fontos az endothelsejtek által termelt értágító anyag játszik szerepet: (i) a prostacyclin ( $PGI_2$ ), (ii) a nitrogén oxid (NO) és (iii) a hiperpolarizáló faktor (EDHF).

(i) Prostacyclin: Hatásmechanizmus: a trombociták és a simaizomsejtek membránján lévő  $PGI_2$  receptorokhoz kötődve a Gs fehérjék segítségével aktiválja az adenil-cikláz enzimet, s ennek következtében a sejtben emelkedik a cAMP szint, s így létrejön a simaizom relaxáció. Érpályába fecskendezve értágító hatását lokálisan fejt ki és 1 percen belül elveszíti azt, ezért terápiás jelentősége nincs, csak fiziológiás szerepe van az értónus folyamatos fenntartásában. Az érfal közelében lévő trombocyták aggregációját gátolva antithromboticus hatást tart fenn. Stabil prostacyclin származékok (iloprost) előállítására próbálkozások történtek, de jelentős mértékben nem sikerült az értágító hatást meghosszabbítani. Azonban számos esetben sejtvédő (cytoprotectiv) hatást figyeltek meg. Hatásosnak találták Raynaud-kórban és perifériás érszűkületek kezelése során.

#### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:

+**ILOMEDIN inj.**, (20 mcg iloprostum), +**VENTAVIS inhal. old.** (10 mg/ ml iloprostum). Súlyos vérkeringési zavarokban, előrehaladott thrombangitis obliterans (Buerger kór) eseteiben, ahol revascularisatio nem végezhető el.

(ii) Nitrogén oxid: A 70-es években fedezték fel (Furchgott és mtsi.), hogy az acetilkolin által kiváltott simaizom ellazulás endothelsejtek jelenlétéhez kötött. Azt is kimutatták, hogy az acetilkolin az endothelsejtek muszkarin-receptoraihoz kötődve egy biológiailag aktív ismeretlen anyag termelődését fokozza. Ezt az anyagot endotheltől-függő relaxációs faktornak

nevezték el (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) és megállapították, hogy hatását a guanil-cikláz aktivitás fokozása útján váltja ki, ezzel emeli a sejten belüli cGMP szintet, amely a simaizomrelaxációhoz vezet. Későbbi kutatások kiderítették, hogy az EDRF azonos a nitrogén oxid (NO). Az NO bioszintézisében szerepet játszó enzim a nitrogén oxid synthase (NOS). Az NOS az NO-ot az L-arginin aminosav guanidino-csoportjából szintetizálja miközben a reakció során citrullin is képződik. Az NO biológiai hatásainak vizsgálatában fontos szerepet játszanak az NO szintézisét gátló anyagok, mint pl. az L-nitro-arginin-methyl észter (L-NAME).

Kutatások azt is feltárták, hogy háromféle NOS létezik: 1. endothelialis (eNOS), 2. agyi (bNOS), 3. és egy indukálható (iNOS). A három NOS enzim struktúrája hasonló, de három különböző gén terméke, és működésükhöz NADPH, tetrahidro-biopterin (BH4), kalcium-kalmodulin, és oxigén szükséges. Az eNOS a keringés lokális szabályozásában és fenntartásában, a bNOS a neurotranszmissziós folyamatokban vesz részt. Az iNOS pedig a gyulladásos és immunreakciókat közvetítő anyagok (interleukinok, tumor necrosis faktor) hatására termelődik, amely nagy koncentrációban sejtkárosító hatású. Citokinek és endotoxinok az iNOS gén expresszióját stimulálják, ennek következtében növelik az NO termelését.

Az NO biológiai és farmakológiai hatásai:

1. Keringés homeostasisának szabályozása. Az endothelialis NO termelésének csökkenését kimutatták számos betegségben, hipertóniában, anginában, chronicus szívelégtelenségben, valamint arteriosclerosis kialakulása során.
2. Számos keringési betegségben stimulálni kell az NO termelését. Így pl. a nitroglycerin mint koszorúér-tágító, hatását úgy fejt ki, hogy a molekulából a szervezetben NO válik szabaddá, amely tágítja a koronáriákat. NO donorként szolgál még a molsidomine, SIN-1, és a spermin-NO.
3. Az iNOS által folyamatosan termelt NO fontos szerepet játszik az immunreakciók modulálásában és a macrophagok baktericid hatásában. A hirtelen és nagy mennyiségű NO felszabadulás sajnos a szervezet saját sejtjeit is károsítja, így az NO patológiás szerepet játszik chronicus gyulladásos folyamatokban, autoimmun betegségekben (rheumás ízületi gyulladás, sclerosis multiplex). Ezen esetekben ezért az iNOS által termelt NO csökkentése a cél.

(iii) Endothelsejtek által termelt hiperpolarizáló faktor (EDHF): Vizsgálatok szerint az EDHF arachidonsavból a ciklooxygenáz (COX) enzim hatására termelődik, s membrán hiperpolarizációt okoz a kálium-csatornák aktiválása (megnyitása) útján. Tehát az EDHF feltehetően egy endogén K<sup>+</sup>-csatornát aktiváló anyag, amely vasorelaxációt okoz, bár fiziológiai és patofiziológiai jelentőségéről még kevés ismeret áll rendelkezésünkre. Az EDHF feltehetően szerepet játszik a koszorúerek és hajszálerek funkcióinak szabályozásában.

Simaizom ellazítók, mint vérnyomáscsökkentő szerek:

Nitroprussid: hatásmechanizmusa az artériák és vénák simaizomzatának azonnali relaxációjában nyilvánul meg, amely az NO termelés fokozásával magyarázható. Az NO aktiválja a guanil cikláz enzimet s az így képződő cGMP növekedés eredményezi a simaizom relaxációt és a vérnyomáscsökkenést.

Hatás: mérsékelt reflexes tachycardiát okoz és jelentősen csökkenti a szívizom oxigénigényét. A nitroprussid hatása 10-20 másodperc alatt kialakul és 3-4 perc alatt a gyors metabolizáció miatt meg is szűnik. Májban történő metabolizmusa során előbb cianid (CN)

majd sulfocianid (SCN) keletkezik, s ezek felelősek a kialakult mellékhatásokért (fejfájás, fáradtság, hányás). Infúzióban adják 1-7 µg/kg/perc koncentrációban.

Alkalmazás: hypertoniás krízisben különösképpen akkor, ha bal kamrai szívelégtelenség is fennáll, továbbá coronária bypass műtét utáni reaktív hypertonia esetén.

**Dihydralazin:** hatását valószínűleg az NO termelés fokozásával éri el, s így elernyeszti az arteriolák simaizmat. A vénákra nem hat. Közepes és súlyos hypertonia gyógyszere. Orálisan 50-200 mg a napi adagja. Sokszor β-receptor blokkolókkal együtt alkalmazzák a reflex tachycardia csökkentése végett. Legjelentősebb mellékhatása, hogy SLE-t (systemas lupus erythematosus) indukálhat.

**Moxonidin:** a centrálisan elhelyezkedő α<sub>2</sub> receptorok izgatása mellett az ATP-függő kálium-csatornák aktiválása (nyitása) útján is kifejti értágító hatását. Mindemellett az agytörzs imidazolin receptoraira (I<sub>1</sub>) hatva gátolja a sympathicus idegrendszer izgalmát, s így csökkenti a vérnyomást. Adagja maximum napi 0.6 mg. Vesebetegséggel összefüggő magas vérnyomás kezelésére használják olyan esetekben, amikor a diureticumok, β-receptor blokkolók és egyéb vérnyomáscsökkentők sem hatnak. Legfontosabb mellékhatásként jelentkezhet szájszárazság, fejfájás, sedatio, szédülés. Igen ritkán túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés) jelentkezhetnek. A moxonidil fokozza az alkohol és más sedativumok hatásait.

**Diazoxid:** Hatásmechanizmus: az ATP-függő K-csatornákat aktiválja és így a K-kiáramlás fokozásával (hyperpolarizáció) relaxálja az artériák simaizomatát. 0.5-1 mg/kg iv. injekció formájában alkalmazzák, amelyet 10 percenként megismételnek a kívánt hatás eléréséig és fenntartásáig. Egyetlen injekció hatása 3-14 órán keresztül is fennmarad. Mellékhatásként nő a arcszörzet fokozódását okozza, továbbá hyperglycaemia és nátrium/vízretenció alakulhat ki.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**DEPRESSAN** 25 mg tabl., (dihydralazinium sulphuricum).

+**CYNT** tabl., (0.2 mg, 0.3 mg vagy 0.4 mg moxonidinum). A gyógyszerkészítmény az agytörzsben elhelyezkedő imidazolin receptorokra (I<sub>1</sub>) hat, ezért csökkenti a sympathicus idegrendszer aktivitását és a vérnyomást. Az imidazolin receptorok mellett az α<sub>2</sub> receptorokhoz is minimális mértékben kötődik, ezért a moxonidin mellékhatásai lényegesen gyengébbek, mint az α<sub>2</sub> receptorokra ható készítményeknél. Az α<sub>2</sub> receptorok felelősek a sedáció és a szájszárazság kialakulásáért. A készítmény ellenjavallt, ha szívritmuszavarok állnak fenn. Maximális napi adagja 0.6 mg.

+**PHYSIOTENS** tabl., (0.2 mg, 0.3 mg vagy 0.4 mg moxonidinum). A hatóanyaga azonos az előző vérnyomáscsökkentő készítménnyel. Maximális napi adagja 0.6 mg.

+**HYPERSTAT** inj., (diazoxidum). Csak klinikákon és kórházakban alkalmazható állandó orvosi felügyelet mellett. Forgalomból kivonták Magyarországon.

+**NEBILET** tabl., (5 mg nebulolum). Beta receptor blokkoló tulajdonságokkal rendelkezik, de vérnyomáscsökkentő hatását elsősorban a NO képződés (NO – Larginin) stimulálásával fejti ki. Az essentialis hypertoni gyógyszer. Napi adagja 1 tabl., s az antihypertensiv hatás 2 hét után fejlődik ki.

#### **E. Kalcium antagonisták**



Az antiarrhythmias fejezetben is már szó volt ezen gyógyszercsoportról, amelyek hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy a sejtbe történő kalcium beáramlást gátolják (sejtmembránon ható szelektív és nem-szelektív készítmények), vagy a kalcium felszabadulását blokkolják az intracelluláris raktárakból (sarcoplasmic reticulum), vagy a cytosolbeli kalcium hatását gátolják (kalmodulin antagonisták). A simaizom és a szívizom kalcium csatornáit az egyes készítmények eltérő affinitással befolyásolják.

Kémiai szerkezet alapján a kalcium antagonistákat a következő fő csoportokra oszthatjuk: (1) fenilalkilaminok (verapamil, gallopamil, tiapamil, anipamil), (2) difenilalkilaminok (fendilin, bepridil, prenylamin, terodilin), (3) dihidropiridinek (nifedipin, isradipin, nicardipin, nimodipin, felodipin, nisoldipin, nitrendipin, amlodipin, lacidipin), (4) benzothiazepinek (diltiazem), (5) difenilpiperazinok (cinnarizin, flunarizin), (6) indolizinszulfonok (fantofaron), (7) kvaterner nitrogén-tartalmú vegyületek (pinaverin).

Ebben a fejezetben azon kalcium antagonistákról lesz szó, amelyek klinikumban a magas vérnyomás kezelésében terápiás szempontból fontos szerepet játszanak, de a teljesség kedvéért azokat is megemlítjük, amelyek egyéb terápiás célokat szolgálnak. A kalcium antagonisták jelentős értágító hatást fejtenek ki az artériás érszakaszokban és kevésbé érintik a vénák működését, éppen ezért a létrejött vérnyomáscsökkenés az arteriolás rezisztenciaerek tágulatának a következménye.

Alkalmazás: a kalcium antagonisták a hypertonia minden formájában alkalmazhatók önmagukban és kombinációban is. Hypertóniában a leggyakrabban alkalmazott készítmények a dihidropiridinek (nifedipin és származékai). A fenilalkilaminok (verapamil és származékai) és a benzothiazepinek (diltiazem) is alkalmasak vérnyomáscsökkentésre különösképpen akkor, ha a sympathicus tónus fokozott, vagy ha a hypertonia az angina valamely formájával társul.

Kombináció: (1) A dihidropiridinek (nifedipin és származékai) kombinációja  $\beta$ -receptor blokkolókkal is nagyon előnyös, mert a  $\beta$ -receptor blokkolók csökkentik a dihidropiridinek értágító hatása miatt létrejött reflexes tachycardiát, s ezért együttes vérnyomáscsökkentő hatásuk növekszik. (2) A kalcium antagonisták és az ACE gátlók kombinációja is előnyös terápiás szempontból, mert az ACE gátlók csökkentik a kalcium antagonisták által okozott reflexes tachycardiát és oedemát, amelyek a rezisztenciaerek kitágulása miatt alakulhatnak ki.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

- +**ADALAT** 0.01 %-os infúzió és injekció (nifedipinum).
- +**ADALAT GITS** retard filmtabl., (10 mg vagy 20 mg nifedipinum).
- +**CORDAFLEX** tabl., (10 mg vagy 20 mg nifedipinum), spray (20 ml-ben 580 mg nifedipinum).
- +**CORINFAR** draszté (10 mg vagy 20 mg nifedipinum).
- +**CHINOPAMIL R** caps., (120 mg, 180 mg vagy 240 mg verapamilium chloratum).
- +**ISOPTIN** filmtabl., (120mg vagy 240 mg verapamilium hydrochloricum)
- +**VERAPAMIL** tabl., (40 mg verapamilium chloratum), draszté (80 mg verapamilium chloratum).
- +**VERAPAMIL** caps., (120 mg, 180 mg vagy 240 mg verapamilium chloratum).
- +**VERPAMIL** inj., (5 mg verapamilium chloratum).
- +**BAYPRESS** tabl., (20 mg nitrendipinum).
- +**UNIPRES** tabl., (10 mg vagy 20 mg nitrendipinum).
- +**BAYMYCARD** filmtabl., (5 mg vagy 10 mg nisoldipinum).
- +**DICETEL** filmtabl., (50 mg pinaverinum hydrobromicum), epeutak görcseinek enyhítésére, irritábilis colon syndromával történő fájdalmak kezelésére.

+**LACIPIL** filmtabl., (2 mg vagy 4 mg lacidipinum).  
+**LOMIR** tabl., (2.5 mg isradipinum), **LOMIR SRO** (5 mg isradipinum).  
+**NIMOTOP** filmtabl., (30 mg nimodipinum), 0.02%-os infúzió (nimodipinum).  
+**NORVASC, NORMODIPIN** tabl., (5 mg vagy 10 mg amlodipinum). +**CARDILOPIN** tabl., (2.5 mg, 5 mg vagy 10 mg amlodipinum). Alkalmazás: reggel 1 tableta (5 mg vagy 10 mg). Májkárosodás fennállása esetén csak 2.5 mg/nap adható.  
+**LISONORM** tabl., (10 mg lisinoprilum és 5 mg amlodipinum kombinációja).  
+**PLENDIL, FELODIPIN HEXAL** retard filmtabl., (5 mg vagy 10 mg felodipinum).  
+**SIBELIUM** tabl., (10 mg flunarizinum), migrain terápiájára (megelőzésére) alkalmazzák.  
+**STUGERON** tabl., (25 mg cinnarizinum), migrain és tengeri betegség megelőzésére használják.

#### F. $\beta$ -receptor blokkolók

A csoport tagjaival részleteiben foglalkoztunk az antiiszkémiás és antiarrhythmiaszerek fejezetének tárgyalásánál. A csoport tagjai akár szelektív akár pedig nem-szelektív  $\beta$ -blokkoló tulajdonságokkal rendelkeznek, igen jelentős vérnyomáscsökkentő hatással bírnak, amelyeket az enyhe, közepes és súlyos hypertónia kezelésére egyaránt alkalmaznak.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ $\beta$ -BLOKKOLÓ KÉSZÍTMÉNYEK AMELYEKET ELSŐDLEGESEN A MAGAS VÉRNYOMÁS KEZELÉSÉRE ALKALMAZNAK:**

+**LOKREN** filmtabl., (20 mg betaxololum), szelektív és tartós hatású  $\beta_1$  blokkoló. Csökkenti a szívfrekvenciát, de nem antiarrhythmiaszereként alkalmazzák. Elsősorban hypertonia kezelésére és terhelésre fellépő angina pectoris prevenciójára használják. Maximális napi adagja 40 mg.  
+**CONCOR** filmtabl., (5 mg vagy 10 mg bisoprololium fumaricum). +**CONCOR COR** filmtabl., (2.5 mg, 5 mg vagy 10 mg bisoprololium fumaricum). +**CONCOR 5 PLUS** filmtabl., (5 mg bisoprololium fumaricum és 12.5 mg hydrochlorothiazidum kombinációja). A bisoprolol a hypertonia és az angina pectoris és a stable angina kezelésére szolgál. A bisoprolol adagja maximálisan 20 mg naponta.

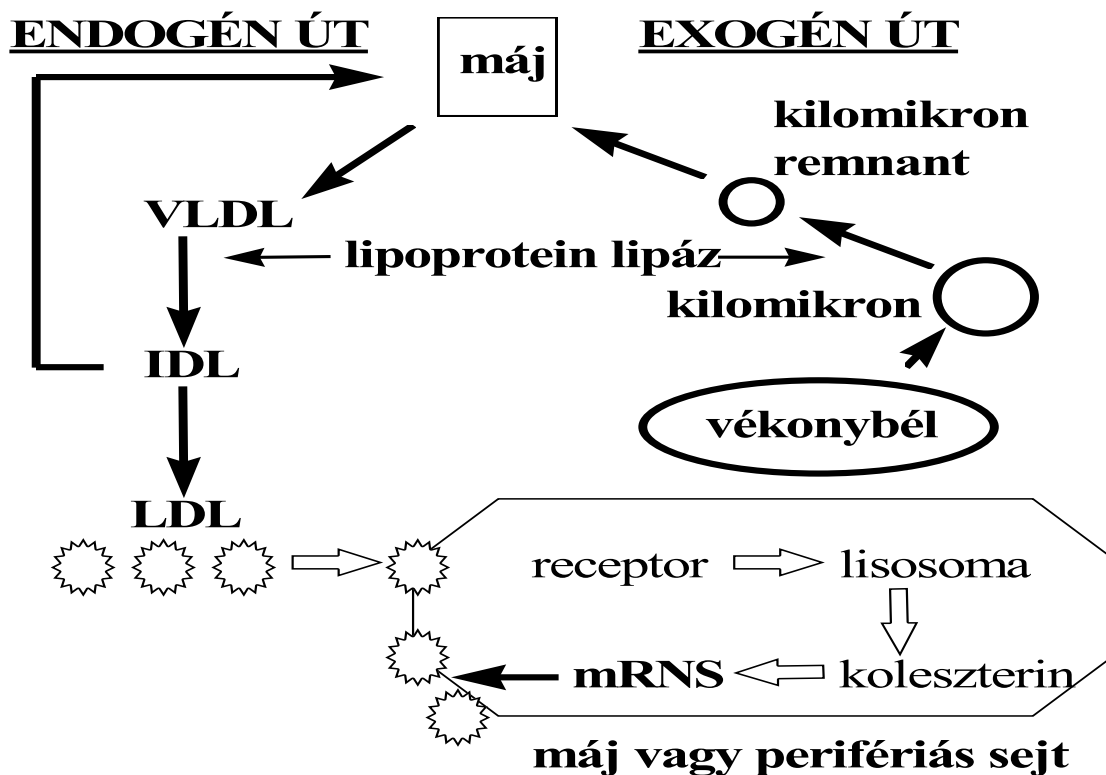
## **V. HYPERLIPIDAEMIA KIALAKULÁSA, KEZELÉSE**

A lipidek (foszfolipidek, trigliceridek, koleszterin, koleszterin-észterek) a vérben keringenek lipoproteinek által strukturált részecskék {kilomikron, VLDL, LDL, IDL, HDL, és Lp(a)} alkotórészeként. A lipoproteinek (lipid + protein) végzik a zsírok (lipidek) transzportját a felhasználó szövetekhez. A lipoproteinek protein összetevői az apoproteinek (apolipoproteinek) a lipidek szállítása mellett receptorkötő, receptoraktiváló, receptorgátló és enzimatis funkciókat is ellátnak.

A lipoproteinek 6 fajtáját különböztetik meg (6. ábra):

- I. Exogén lipoprotein anyagcsere rendszer: (1) kilomikron (apoB-48, apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoC-II, apoC-III és apoE alkotórészeket tartalmaz) és kilomikronremnantok (kilomikron maradék) amelyek kilomikronokból képződnek úgy, hogy a zsírszövet kapillárisaiban lévő lipoprotein-lipáz hatására a trigliceridek hidrolízisével a kilomikronok triglicerideket, foszfolipideket és apoprotein C-ket veszítenek, s így koleszterin-észterben és apoprotein-E-ben gazdag kilomikron maradékok (remnantok) képződnek. Ezen remnantokat a máj sejtjei az apoprotein-E receptorok segítségével felveszik és lebontják.
- II. Endogén lipoprotein anyagcsere rendszer:
- (2) VLDL, very low density lipoprotein (apoB-100, apoC-II, apoC-III és apoE alkotórészek), a májban szintetizálódik
- (3) IDL, intermediate density lipoprotein (apoB-100, apoC-II, apoC-III és apoE alkotórészek), a VLDL-ből képződik a perifériás keringésben
- (4) LDL, low density lipoprotein (apoB-100), az IDL-ből keletkezik a májsejtek felszínén
- (5) HDL, high density lipoprotein (apoA-I, apoA-II, apoC-II és apoC-III alkotórészek), főleg a máj termeli
- (6) Lp(a), lipoprotein(a) {apoB-100 és apoprotein(a) az alkotórésze}, a máj termeli

Az endogén lipoprotein anyagcsere kiindulópontja a VLDL (trigliceridekben gazdag) szintézisével a májban kezdődik (6. ábra). A VLDL képződés mértéke a rendelkezésre álló szabad zsírsavak mennyiségétől és a kilomikronok által a májba jutott trigliceridek mennyiségétől függ. A VLDL molekulákat a keringésbe jutást követően a lipoprotein-lipáz lebontja és IDL (koleszterin-észterben gazdag trigliceridben szegényebb) képződik. Fiziológias körülmények között az IDL fele (i) visszakerül a máj sejtjeibe, a másik fele (ii) pedig LDL-lé alakul amely a szervezet fő koleszterin-észter donorjának tekinthető, amit a perifériás sejtek (és a máj) vesznek fel. A perifériás sejtekben (minden sejttaggal rendelkező sejt képes koleszterint szintetizálni illetve felvenni) az LDL proteinrészei aminosavakra, a lipidek pedig koleszterinné és zsírsavakká alakulnak a lisosomákban. Az így képződött szabad koleszterin a sejt koleszterin-raktárát képezi. A sejtben lévő szabad koleszterin gátolja a koleszterinszintézis enzimjét, a HMG CoA reductáz-t (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzimA), amely így végsősoron az LDL szint csökkenését eredményezi. A szabad koleszterin tartalom (magas) szintje a májban csökkenti az LDL-receptorokat kódoló génszakasz transzkripcióját s ezért redukálja az expresszáldott LDL receptorok számát. Amikor csökken a májsejtek szabad koleszterintartalma, LDL receptorok expresszáldnak, s a májsejtek LDL formájában koleszterint vesznek fel, így csökken a keringő LDL mennyisége.



6. ábra

Az arteriosclerosis betegség fontosságát hangsúlyozza az a tény, hogy a szív- és érrendszeri megbetegedések háttérében az arteriosclerosis áll. Az arteriosclerosis vérellátási zavarokat okoz, s ezért az érintett szervekben, szövetekben súlyos patofiziológiai elváltozások és az adott szervre jellemző funkciózavarok jönnek létre. Elsősorban az életfontosságú szervekben (agy, szív, vese) kialakult arteriosclerosis veszélyezteti az életet.

Az arteriosclerosis oka a zsíryanycsere zavara, ezért mint gyógyszeres terápia a zsíryanycserébe történő beavatkozás játsza az elsődleges szerepet. Az arteriosclerosis háttérében tehát a hyperlipidaemia áll, amely magas plazmakoleszterin (>200 mg/100 ml; >5.2 mmol/liter) és triglicerid (>200 mg/100 ml; >2.3 mmol/liter) szintben nyilvánul meg. Ennek megfelelően a primer betegségek feloszthatók (i) primer hypercholesterinaemiára (magas plazma LDL szint), (ii) primer hypertriglyceridaemiára (magas plazma VLDL és kilomikron szint) valamint (iii) mindkét lipoproteinszint emelkedésével járó kórképekre. A primer hyperlipidaemiák általában genetikusan determináltak (lipidanyagcserét befolyásoló gén hibás változata) és így familiáris jellegűek. A familiáris jelleg azt is jelentheti, hogy az LDL receptorok is hiányozhatnak a sejtekből. Általában a kombinált hyperlipidaemiában (magas koleszterin és triglicerid szint) szenvedő betegek a leginkább veszélyeztetettek, mert ezen egyéneknél jelentkezik leggyakrabban a koronáriaelégtelenségen alapuló ischaemiás szívbetegség és magas vérnyomás.

A másodlagos (secunder) hyperlipidaemiák oka általában más betegségekből vagy életmódból származó metabolizmuszavar (májbetegség, alkoholizmus, diabetes mellitus, hypothyreosis, szükségletet meghaladó táplálékfelvétel illetve kedvezőtlen táplálékösszetétel) vagy pedig gyógyszerek mellékhatásai által kiváltott metabolizmuszavar (ösztrogén tartalmú fogamzásgátlók,  $\beta$ -receptor antagonisták, thiazid diureticumok). Ezen secunder esetekben az

alapbetegség kezelése, az életmódváltás vagy a gyógyszerek elhagyása után visszatér a plazma normál koleszterin és triglicerid szintje.

A hypercholesterinaemia kezelése: Mivel a máj LDL receptorok a legfontosabbak amelyek a plazma LDL szintjét szabályozzák, így a cél a máj LDL receptorok számának és aktivitásának a növelésére irányul. Ezért elsősorban koleszterin és zsírszegény diétát kell alkalmazni (telítetlen zsírsavtartalmú táplálék, szójabab-, napraforgó-, hal- és olívaolaj), gyógyszerként pedig epesav-kötő gyantákat, HMG CoA-reduktáz gátlókat, valamint fibrátokat és probucolt.

A hypertriglyceridaemia kezelése: A plazma trigliceridszint növekedést 200-400 mg/100 ml-ig mérsékeltnek, 400-1000 mg/100 ml-ig közepesen magasnak, 1000 mg/100 ml feletti értéket pedig túlságosan magasnak tartjuk és súlyos hypertriglyceridaemiáról beszélünk. Ezen utóbbi esetben a pancreatitis megelőzése céljából a trigliceridszintet feltétlenül 600 mg/100 ml alatti értékre kell csökkentenünk. A közepesen magas triglyceridaemiát zsírszegény diétával, fizikai aktivitás fokozásával és a súlyfelesleg megszüntetésével lehet kezelni. A súlyos triglyceridaemia kezelésére fibrátokat, nikotinsavat és HMG CoA-reduktáz gátlókat használnak.

#### Gyógyszerek csoportosítása a plazma lipid szintjének a csökkentésére:

Ezeket a gyógyszereket akkor alkalmazzák, ha az arteriosclerosis kockázati tényezőinek kizárására a diéta alkalmazása nem bizonyul elegendőnek. Ezen gyógyszerek alkalmazásakor a hatás kialakulásához általában 6-12 hétre van szükség. Legtöbb esetben gyógyszerkombinációt használnak.

A. Epesav-kötő ioncserélő-gyanták: hatásmechanizmusuk azzal magyarázható, hogy az epesavakat megkötik a béltraktusban csökkentve azok entero-hepaticus körforgását. Mivel az epesavak így nem juthatnak vissza a májba, a májsejtekben több koleszterin fog átalakulni epesavvá, ráadásul a táplálékban levő koleszterin és zsír felszívódása is gátolt. A májsejtek koleszterin koncentrációjának csökkenése a májsejtek LDL receptorszámának emelkedését és így a plazma LDL koncentrációjának a csökkenését okozza. Az epesavkötő gyanták a legbiztonságosabban adagolható gyógyszerkészítmények, ezért fiatal hyperlipidaemiás betegek kezelésére különösképpen javallt, főképp ha a hyperlipidaemia alimentaris (táplálkozási) eredetű.

Ezen gyógyszercsoport képviselői a cholestyramin és a colestipol. A béltraktusból nem szívódnak fel, ezért a mellékhatások felfűvódás, székrekedés formájában jelentkeznek. Mivel anioncserélő tulajdonságuk miatt a Cl<sup>-</sup> ionok felszívódnak, ezért hyperchloraemiás acidosis okozhatnak. Nagy adagokban történő alkalmazásuk steatorrhoeát (zsírtartalmú széklet) indukálhat, gátolva a zsírban oldódó vitaminok felszívódását. A vitaminok mellett számos egyéb gyógyszert is megköthetnek, ezért egyéb készítményekkel együtt történő alkalmazásuk esetén erre figyelemmel kell lenni.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

B. HMG CoA-reduktáz gátlók hatásmechanizmusa a koleszterinszint sejteken belüli szintézisének gátlásában nyilvánul meg. Ezért a sejt felszínén növekszik az expresszáldó LDL receptorok száma, amelyek a plazmából felveszik az LDL részecskéket s így csökken a plazma LDL szintje. Az LDL receptorok fokozott aktivitása a VLDL és az IDL szintjeinek a csökkenését is eredményezi. Ezen készítményeket „statin”-oknak is hívják. A statinok 20-45 %-al képesek csökkenteni az LDL és koleszterin szintet.

Lovastatin: Az LDL szint csökkenése mellett a VLDL szintet is csökkenti, ezért a trigliceridek szintje is csökken. Önmagában képes 45%-al is csökkenteni a koleszterinszintet, de kombinációban alkalmazva nikotinsavval vagy ioncserélő gyantákkal 70 %-os koleszterinszintcsökkenés is elérhető. Familiáris hypercholesterinaemiában a kezelés statinokkal hatástalan, ha ezen betegeknek hiányoznak az LDL receptorok. Mellékhatásként gasztrointesztinális panaszok léphetnek fel, obstipatio, diarrhoea, hepatotoxicitas, dyspepsia, nausea, hasi fájdalmak, fejfájás, álmatlanság alakulhat ki. Myalgia (izomfájdalom) alakulhat ki, mely súlyos esetben rhabdomyolysishez (harántesíktolt izom necrosis) és acut veseelégtelenséghez vezethet a felszabaduló myoglobin tubularis precipitatioja miatt.

Pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin: Minden készítmény hasonlóan a lovastatinhoz, a HMG CoA-reduktáz gátlása révén csökkenti a koleszterin és a plazma LDL szintjét. Valamennyi készítmény biztonságosan adagolható, és mellékhatásaik is hasonlóak a lovastatinéhoz, melyek fentebb kerültek felsorolásra.

### **FORGALOMBAN LEVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+ZOCOR, +ZOCOR FORTE, +ZOCOR Max, +SIMVACOL, +SICOR, +VASILIP** filmtabl., (5, 10 mg, 20 mg, 40 mg vagy 80 mg simvastatinum), napi adagja 10-80 mg, maximális napi adagja 80 mg.

**+INEGY** tabl., (ezetimibum és simvastatinum kombinációban 10/10 mg, 10/20 mg és 10/40 mg). Primer hyperkoleszterolemia homozigóta familiáris formájában és „kevert” hyperlipidemia kezelésére alkalmazzák. Maximális adagja naponta 1 tableta este.

**+LESCOL caps.**, (40 mg fluvastatinum), napi adagja 20-40 mg. **+LESCOL XL, FLUVASTATIN SANDOZ** tabl., (80 mg fluvastatinum).

**+SORTIS, ATORIS, ATORVA-TEVA, DECHOLEST** tabl., (10 mg, 20 mg vagy 40 mg atorvastatinum). Szívbetegben ajánlott a sclerosis kialakulásának lassítására. Maximális napi adagja egy részletben 80 mg.

**+CRESTOR** filmtabletta (10 mg, 20 mg, 40 mg rosuvastatinum). Primer hypercholesterinaemia, kevert dyslipidaemia, homozigóta familiáris hypercholesterinaemia eseteiben alkalmazzák. Napi adagja maximum 40 mg.

C. Fibrátok (bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil) hatása abban áll, hogy csökkentik a trigliceridekben gazdag lipoproteinek plazmakoncentrációját, s így elsősorban a VLDL szintet, valamint emelik a HDL szintet az apoA-I és apoA-II apolipoproteinek fokozott szintézise révén. Azért csökken a VLDL plazmakoncentrációja, mert a készítmények (i) megnövelik a triglicerid hidrolízist katalizáló lipoprotein-lipáz enzim aktivitását és (ii) csökkentik a májban a lipoprotein-lipázt gátló apoC-III szintézisét. A VLDL lebomlása emeli az IDL részecskék számát, s ha a máj kapacitása képes felvenni az IDL részecskéket, akkor az LDL szint nem változik, viszont ha nem képes, akkor a plazma LDL koncentrációja megemelkedhet. A fibrátok 50%-os trigliceridszint csökkenést is képesek elérni. Ezen hatások mellett a fibrátok gátolják a vérlemezkék aggregációját is.

Legfontosabb mellékhatásként epekőképződést válthatnak ki.

### **FORGALOMBAN LEVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+BEZALIP retard** filmtabl., (400 mg bezafibratum) napi adagja 200-400 mg, amely napi 200 mg-ra csökkenthető.

+**INNOGEM** caps., (300 mg gemfibrozilum), tabl. (600 mg gemfibrozil), napi adagja 600-1200 mg két részletben.

+**MINILIP** tabl., (300 mg gemfibrozilum), napi adagja 600-1200 mg két részletben.

+**LIPANTHYL NT** filmtabl., (145 mg fenofibratum), naponta 145 mg adható egy részletben.

+**LIPIDIL 267 M** caps., (267 mg fenofibratum), +**LIPIDIL SUPRA** tabl., (160 mg fenofibratum), naponta 1 tableta vagy 1 capsula adható egy részletben.

+**FENOBRAT** caps., (250 mg fenofibratum).

+**LIPANOR** caps., (100 mg ciprofibratum). A májban gátolja a koleszterin szintézisét. Visszaszorítja az LDL, VLDL, koleszterin, és a triglicerid szinteket. Napi adagja 1 capsula.

#### D. Plazma lipoprotein-lipáz serkentői:

Nikotinsav: A B vitaminok csoportjába tartozik, de lipidszintet csökkentő hatása nem áll kapcsolatban a vitamin funkciókkal. Hatásmechanizmus: Gátolja a zsírsavak lipolízisét, ezáltal (szubsztrát híján) gátolódik a májban a VLDL szintézise és a trigliceridszintézis, s ez vezet a plazma LDL részecskék csökkenéséhez. A hatás viszonylag gyorsan beáll, s az alkalmazást követően 2-3 nappal a plazma trigliceridszintje akár 80%-al is csökkenhet. Az LDL szint csökkenés csak kb. 6 hét után következik be, és mindössze 10% körül van. Az Lp(a) szintjében is kb. 25%-os csökkenés észlelhető nikotinsav adagolás után, ami azért figyelemreméltó, mert más lipidcsökkentő gyógyszer nem rendelkezik ezzel a hatással. A nikotinsav jól felszívódik, napi adagja 2-3 részletben 3-6 g. Mindig kis adagokkal kell kezdeni (0.5 g) és fokozatosan emelni a dózist. Mellékhatásként sárgaságot, májelégtelenséget, gyomorfekélyt okozhat, s az emelkedett húgysavszint miatt köszvényes rohamot provokálhat. Az arcon kipirulást (értágulat) idézhet elő, amely valószínűleg prosztaglandin okozta hatás, ugyanis kis adag acetilszalicilsavval meggátolható. Ritkán szívritmuszavarok is előfordulhatnak. Alkalmazható: hypertriglycerinaemiában valamint familiaris hypercholesterinaemiában. Általában gyógyszer- kombinációkban használják. Magas trigliceridszint esetén alkalmazva a pancreatitis kialakulásának veszélyét is csökkenti. Terhességben nem alkalmazható.

Acipimox: A nikotinsavnál kb. 20-szor hatékonyabb, hosszú ideig tartó lipolízisgátlást fejt ki a zsírszövetben és növeli a lipoprotein-lipáz aktivitását, amelynek következtében a VLDL és LDL szint csökken. A szervezet jól tolerálja, napi adagja 2-3 x 250 mg. Mellékhatásai olyanok lehetnek, mint a nikotinsav esetén. Terhességben nem alkalmazható.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**ACIDUM NICOTINICUM** tabl., (50 mg nikotinsav).

+**OLBETAM** caps., (250 mg acipimox).

#### E. Egyéb mechanizmussal ható szerek:

Probucol: Az LDL plazmakoncentrációját csökkenti, de nem hat a triglicerid szintre. Familiáris hypercholesterinaemiában is csökkenti a koleszterinszintet, mivel az LDL felvételét a májba nem csak az LDL receptorokon keresztül fokozza. Kezdeti hatása 8-10 hét után figyelhető meg, de a hatás az adagolás megszüntetését követően hónapokig is fennmarad. Erős antioxidáns hatással is rendelkezik, ezért hatékony az arteriosclerosis kialakulásának megelőzésében melyet állatkísérletes modellekben sikerrel bizonyítottak. Mellékhatásként szédülés, fejfájás, hányás, hasmenés, torsade des pointes ventricularis arrhythmia előfordulhat. Infarktus és terhesség esetén ne alkalmazzuk. Napi adagja 2 x 0.5 g étkezés közben. Magyarországon ez a készítmény nincsen forgalomban.

Ezetimib (EZETROL): Új hatásmechanizmussal rendelkező készítmény, amely a koleszterin felszívódását elősegítő transzferprotein („Niemann-Pick C1 like 1 proteine”) gátlásával fejt ki a hatását. Egyaránt gátolja a növényi és állati koleszterinek vérbe kerülését olyan módon, hogy nem befolyásolja a zsírolékony vitaminok felszívódását. Amennyiben az ezetimib-et sztatinnal együtt alkalmazzák, akkor a kettős támadáspontú gátlás következtében az LDL szint akár 60%-al is csökkenthető, amely jelentős mértékű a szklerotikus folyamatok kialakulásának meggátolásához. Egyidejűleg a kezeléskor a HDL koleszterin szint emelkedése is megfigyelhető volt.

Az E-vitamin és a  $\beta$ -karotén (az A-vitamin pro-vitaminja) hatása azon alapszik, hogy megakadályozzák az LDL-oxidációját.

Ösztrogén kezelés csökkenti a koleszterinszintet, s így az ischaemiás szívbetegségek alacsonyabb %-ban jelentkeznek. Csökken az össz- valamint az LDL koleszterinszint. Leggyakrabban az ösztradiol tartalmú készítményeket alkalmazzák tapasz vagy tablettá formájában.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ EGYÉB KÉSZÍTMÉNY:**

+**EZETROL filmtabl.**, (ezetimibum). Primer hypercholesterinaemia és homozygota familiáris hypercholesterinaemia eseteiben alkalmazzák. Napi adagja maximum 40 mg.

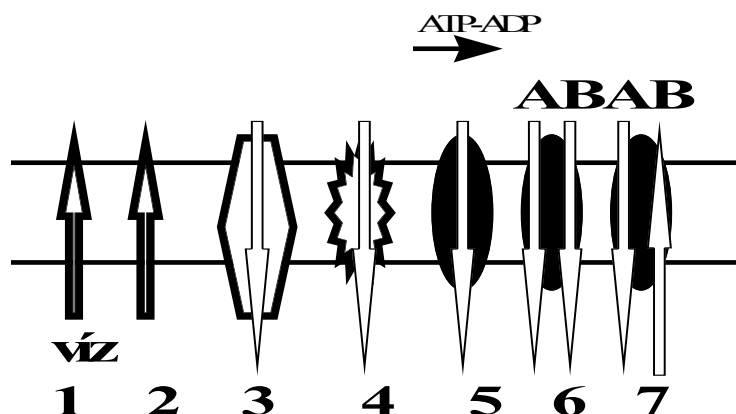


## VI. DIURETICUMOK

Vizelethajtóknak nevezzük, tágabb értelemben, azokat a vegyületeket, amelyek növelik a kiválasztott vizelet mennyiségét. Számos esetben a vizelet növekedett mennyisége valamely gyógyszer farmakológiai mellékhatásaként jelentkezik. Klinikai szempontból, szűkebb értelemben, vizelethajtásra csak azok a készítmények alkalmazhatók amelyek nem csak a kiválasztott vizelet mennyiségét növelik meg, hanem a  $\text{Na}^+$  és  $\text{Cl}^-$  ürítést is fokozzák. Tehát, csak egy só-ürítő gyógyszerkészítmény tekinthető valódi diuretikumnak.

A vesében végbemenő transzportfolyamatoknak különböző útjai vannak (7. ábra):

1. Amennyiben sok víz kerül transzportra, akkor a vízzel együtt a benne oldott anyag is átjut a membránon (dragged transport).
2. Diffúzióval történik a lipofil anyagok transzportja a membránon keresztül.
3. Csatornán keresztül történő transzport.
4. Facilitált diffúzió carrier (hordozómolekula) segítségével.
5. ATP-függő aktív transzport.
6. Aktív „symport” során az egyik anyag (A) transzportját kíséri egy olyan másik anyag (B) egyirányú transzportja, amely máshol ATP függő aktív transzporttal szállítódik (másodlagos aktív transzport). Pl. a Na-glükóz symport a bélhámsejtekben.
7. Aktív „antiport” folyamán az egyik anyag (A) transzportját kíséri egy másik anyag (B) ellenirányú transzportja, amely máshol ATP függő aktív transzporttal szállítódik (másodlagos aktív transzport). Pl. a Na-Ca „exchanger” a cardiomyocytákban.

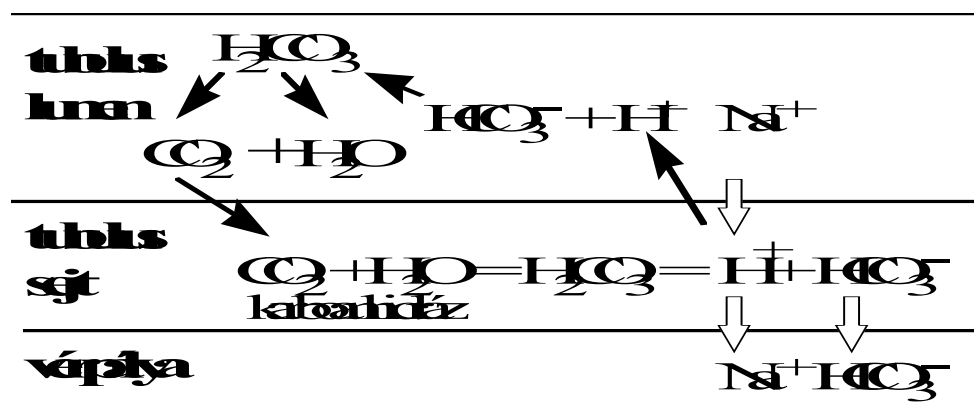


7. ábra

A nátrium transzportja lehet passzív, vagy pedig aktív symport vagy antiport jellegű. Az aktív transzportfolyamathoz az energiát az ATP biztosítja a membránban elhelyezkedő Na-K-függő ATPase révén. A  $\text{Cl}^-$  általában követi a  $\text{Na}^+$  transzportját. A vizelethajtók a tubulusokban a  $\text{Na}^+$  transzportját gátolják, s így fokozzák a vizeletürítést a vesében.

Ahhoz, hogy megértsük a vizelethajtók mechanizmusát, meg kell ismernünk a nephronban (a vese glomerulusból és tubulusból álló funkcionális egysége) lejátszódó folyamatokat. A glomerulusfiltrátum fehérjementes folyadék, mely elektrolitokat és egyéb kis molekulatömegű anyagokat tartalmaz.

**Proximalis tubulus (8. ábra):** A glomerulusfiltrátum 70-80%-a reabszorpcióra kerül a  $\text{Na}^+$  nagy részével, aminosavakkal, oligopeptidekkel, foszfát, citrát, laktát,  $\text{HCO}_3^-$  ionokkal és glükózzal együtt. A filtrált  $\text{HCO}_3^-$  80-85%-ban a proximalis tubulusban visszaszívódik. Ennek a folyamatnak a során (8. ábra) a tubuláris folyadékba  $\text{H}^+$  szekretálódik és  $\text{Na}^+$  is reabszorpcióra kerül a  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -csere mechanizmus útján. A szekretálódott  $\text{H}^+$  a tubuláris folyadékban lévő  $\text{HCO}_3^-$ -al  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -at (szénsav) képez, amely széndioxidra ( $\text{CO}_2$ ) és vízre bomlik (amely a tubulus lumenen keresztül kiürül). A képződött  $\text{CO}_2$  ismét a tubulussejtekbe diffundál és az ott lévő karboanhidráz enzim hatására ismét  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -á alakul, amely  $\text{H}^+$ -ra és  $\text{HCO}_3^-$ -á disszociál, s a keletkezett  $\text{H}^+$  ismét részt vesz a folyamatban. A proximalis tubulus a támadáspontja a karboanhidráz bénító diureticumoknak, melyek tehát eredendően  $\text{NaHCO}_3$  és víz visszavételt gátolnak.



8. ábra

A filtrált anionok ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) 80-90%-ban visszaszívódnak a proximalis tubulusokban. A  $\text{Cl}^-$  reabszorpcióját a koncentráció-gradiens irányába a tubulus membrán  $\text{Cl}^-$  permeabilitása biztosítja.

A proximalis tubulusokban a glomerulusokban filtrálódott  $\text{K}^+$  szinte teljes mértékben reabszorpcióra kerül. Ez a folyamat gyógyszerrel nemigen befolyásolható. A végleges  $\text{K}^+$  ürítés mértékét a disztális tubulusokban és a gyűjtőcsatornáknál történő folyamatok szabják meg.

**Henle-kacs (9. ábra):** A Henle-kacs leszálló szárában a víz passzív reabszorpciója zajlik. Ezen tubulus-szakaszban a vízkilépés az elsődlegesen meghatározó az emlősök veséjében. A Henle-kacs felszálló vastag szárában  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $\text{Cl}^-$  reabszorpció történik másodlagos aktív transzport, symport módon vagy pedig passzív transzportként. A  $\text{Cl}^-$  aktív transzportként kerül reabszorpcióra. Ez a szakasz vízre impermeabilis, s ezen a helyen a  $\text{Na}^+$  transzportot a víz reabszorpciója nem követi. A kalcium és magnézium ugyancsak a Henle-kacs felszálló vastag szárában kerül reabszorpcióra másodlagos aktív transzport formájában.

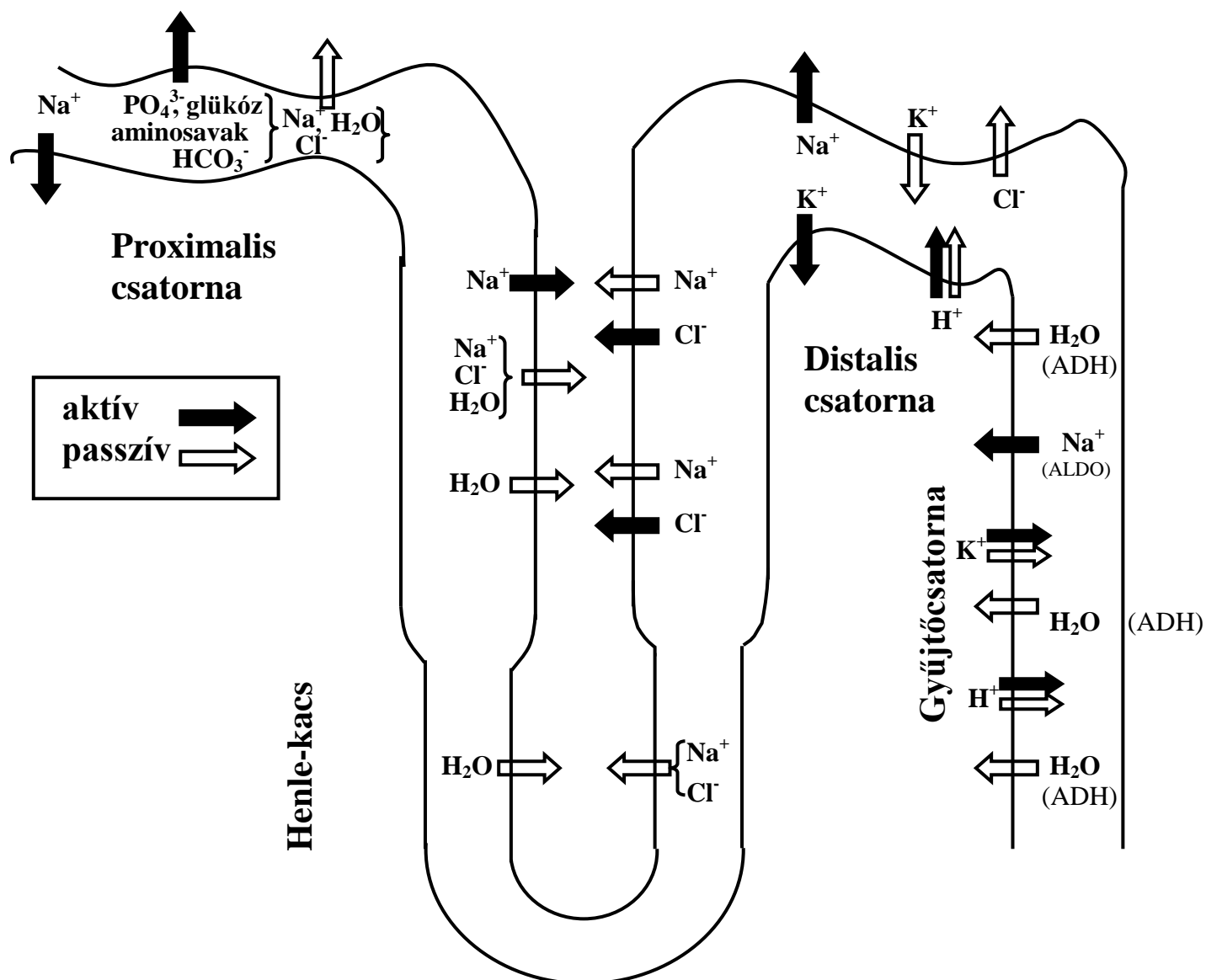
**Distális tubulus (9. ábra):** Ezen tubulusszakaszon folytatódik a  $\text{Na}^+$  aktív visszaszívódása, amelyet a  $\text{Cl}^-$  követ, ez a tubulus szakasz is impermeabilis vízre. A distális csatorna elülső szakaszán a  $\text{K}^+$  is aktív módon reabszorpcióra kerül. A  $\text{K}^+$  viszont a distális tubulus hátsó szakaszán passzívan szekretálódik a lumenbe, amely folyamatot a tubulusban lévő  $\text{Na}^+$  kínálat szab meg.

**Gyűjtőcsatorna (9. ábra):** A gyűjtőcsatorna kérgi (corticalis) szakaszán a  $\text{Na}^+$  aktívan reabszorpcióra kerül, amelyet a  $\text{Cl}^-$  és a víz követ. Az aldosteronérzékeny  $\text{K}^+$  szekréció is ezen a szakaszon valósul meg. Az aldosteron ugyanis fokozza a  $\text{Na}^+$  visszaszívódását s ez a

folyamat  $K^+$  szekréciót eredményez ( $Na^+-K^+$  csere). Fontos megjegyezni, hogy a  $K^+$  kiválasztás (szekréció) ezen a vizeletgyűjtő csatorna szakaszon aldoszteron hiányában is végbemehet.

A gyűjtőcsatorna későbbi (medullaris) szakaszán már nem történik  $Na^+$  reabszorpció, ezen szakasz jelentőségét a tubulumembrán antidiuretikus hormon (ADH) iránti érzékenysége adja. ADH (vasopressin) hatására ugyanis a gyűjtőcsatorna membránjának vízzel szembeni áteresztőképessége megnő, s a víz passzívan reabszorpcióra (visszaszívódás) kerül. ADH hiányában vízvisszaszívódás nem következik be és a vizelet mennyisége megnövekszik.

A proximális kanyarulatos csatorna, Henle-kacs, distalis kanyarulatos csatorna és vizeletgyűjtő csatorna legfontosabb transzportmechanizmusait az alábbi (9. ábra) foglalja össze.



9. ábra

Renin-angiotensin-aldoszteron rendszer: A distalis tubulus kezdeti szakasza érintkezik a glomerulussal, ahol egy specializált sejtcsoport mutatható ki, a macula densa. A macula densa sejtei felelősek az arteria afferens falában lévő juxtaglomeruláris sejtekből történő renin szekréció szabályozásáért, amely a vese eredetű hypertonia kialakulásában játszik fontos

szerepet, s ennek jelentőségét a hypertonia fejezetben már részleteiben tárgyaltuk. A renin felszabadulását a vese vérátáramlásának csökkenése váltja ki (nyugalomban a perctérfogat 25%-a a vesén áramlik keresztül). Renin hatására angiotensin II képződik, mely felelős a kialakult vasoconstrictioért s az így kialakult magas vérnyomásért.

Atrialis nátriuretikus faktor (ANF): A keringő vértérfogat emelkedésekor a jobb pitvar egyes sejtjei ANF-et termelnek. Az ANF hatásai ellentétesek a renin-angiotensin rendszer hatásaival, így gátolja a  $\text{Na}^+$  tubuláris reabszorpcióját s vizeletürítést vált ki, a vérnyomás csökken.

### **A vizeletképződést/ürítést befolyásoló gyógyszerek (A-E-ig diureticumok) csoportosítása:**

- A. Karboanhidráz bénítók
- B. Csúcshatású vagy kacsdiureticumok
- C. Thiazid típusú vizelethajtók
- D. Kálium megtakarító diureticumok és aldosteron antagonisták
- E. Ozmotikus diureticumok,
- F. ADH antagonisták és egyéb vizelethajtók
- G. Antidiureticumok
- H. Nem diuretikus hatású, a vizelet tartást és ürítést befolyásoló szerek

#### A. Karboanhidráz bénítók:

A karboanhidráz enzim különféle izoenzim formájában számos szövetben megtalálható, így pl. a vese proximalis tubulusai mellett megtalálható a vörösvérsejtekben, gyomornyálkahártyában, hasnyálmirigyben, corpus ciliarében és a plexus chorioideusban is. A karboanhidráz bénító diureticumok közül az acetazolamid a legjelentősebb.

Hatásmechanizmus: Gátolják a karboanhidráz enzim működését, így a  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  kicserélődését a proximalis tubulusokban. Ezért csökken a  $\text{H}^+$  kiválasztódása és nő a  $\text{Na}^+$  ürítés. A tubulusban visszamaradt  $\text{Na}^+$  a  $\text{HCO}_3^-$  ionokkal együtt víz kíséretében kiürül.

Hatás: (1) A vizelet  $\text{HCO}_3^-$  szint emelkedés miatt  $\text{H}^+$  retenció (visszatartás) jön létre a szervezetben ami metabolikus acidosist vált ki. A  $\text{HCO}_3^-$  visszaszívódásának gátlása miatt (2) az anionok közül a  $\text{Cl}^-$  visszaszívás fokozódik, s ezért a szervezetben kialakult metabolikus acidosis hyperchloraemiával jár együtt. A kialakult acidosis miatt ( $\text{H}^+$  retenció) a karboanhidráz gátlás felfüggesztése nélkül is megszűnik a diuretikus hatás, ugyanis a kialakult acidosis szolgáltat annyi protont, hogy a  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  csere végbemegy a proximalis tubulusban amely vízvisszaszívódást eredményez, s ezért elmarad a várt diuretikus hatás. Ez a jelenség a gyógyszer tartós alkalmazásakor alakul ki.

A proximalis tubulusban reabszorpcióra nem került  $\text{Na}^+$  a distalis tubulusban a magas  $\text{Na}^+$  kínálat miatt  $\text{K}^+$  csere fokozódást vált ki, a szervezetben  $\text{K}^+$  vesztes következik be, melyet feltétlenül pótolni kell.

Alkalmazás: (i) Vizelethajtás céljából cardialis- és gyógyszerindukálta oedema kialakulása esetén. (ii) A szervezet sav-bázis egyensúly eltolódásának (metabolikus alkalosis) helyreállítása végett. (iii) Glaucoma kezelésében a szem belnyomásának csökkentésére. (iv) Epilepticus rohamok megelőzésére, ugyanis a plexus chorioideus karboanhidrázának bénítása során a liquor  $\text{Na}^+$  szintje és nyomása csökken. Ugyanezen okból alkalmas magaslati betegség (rövid idő alatt nagy magasságra kerülés) kezelésére. Alkalmas az endolympha (belsőfül folyadék) nyomásfokozódásával járó betegségek tüneteinek (szédülés, fülzúgás, hányinger) enyhítésére (Menière-betegség). Napi dózisa 250-1000 mg orálisan.

Mellékhatás: vesekő, agranulocitosis, aplasticus anaemia kifejlődhet, továbbá metabolikus acidosis és  $K^+$  veszteség is létrejön, ezért a  $K^+$  pótlás elengedhetetlen karboanhidráz bénító vizelethajtó alkalmazása során.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**HUMA-ZOLAMID** tabl., (250 mg acetazolamidum)

$K^+$  pótlásra szánt készítmények  $K^+$  veszteséget okozó diureticumok alkalmazása esetén:

**KALIUM-R** tabl., (1 g), 524.4 mg  $K^+$ -ot tartalmaz tablettánként

**KALIUM CHLORATUM** inj., tabl., és 1.0 g-os por

#### B. Csúcshatású vagy kacsdiureticumok:

Ebbe a csoportba a furosemid és annak szerves savszármazékai (piretanid, bumetanid, muzolimin, acidum etacrynicum) tartoznak.

Hatásmechanizmus: A csúcshatású vizelethajtók a Henle-kacs felszálló vastag részén hatnak elsősorban, ahol gátolják a  $Na^+$  és  $Cl^-$  visszaszívódását ( $Na^+-K^+-2Cl^-$  cotransport). Hatásuk folyamán a filtrálódott  $Na^+$  25%-a is kiürülhet. A csúcshatású diureticumok ugyancsak gátolják a  $Ca^{2+}$  és  $Mg^{2+}$  reabszorpcióját ezen a szakaszon, így fokozzák ezen kationok kiürülését is.

Hatás: A csúcshatású diureticumok hatása megjelenik a distalis tubulusokban, ugyanis a distalis tubulus  $Na^+$ -reabszorpció kapacitása limitált és nem tudja biztosítani az idekerülő  $Na^+$  valamint  $Cl^-$  reabszorpcióját. Ezen hatás miatt megemelkedik a  $K^+$  szekréció, amely tartós alkalmazás során hypokalaemiát eredményez, s ezért fontos a szervezet számára a  $K^+$  pótlás.  $Cl^-$  ürítés fokozódása miatt a szervezetben metabolikus alkalosis alakulhat ki. A fokozott  $Mg^{2+}$  és  $Ca^{2+}$  kiválasztás miatt hypomagnesaemia és hypocalcaemia jöhet létre.

Alkalmazás: (i) Acut tüdőödéma esetén és agyödémában intravénásan alkalmazzák. Használják (ii) szív-, máj- valamint veseeredetű ödémák kezelésére is. A hypertonia (iii) mérsékelt formáiban is alkalmazhatók.  $Ca^{2+}$  ürítő tulajdonsága miatt (iv) acut hypercalcaemia kezelésére is használják. Általában napi adagja 20-40 mg, de acut és chronicus veseelégtelenség esetén napi dózisa akár a 2 g-ot is elérheti.

Mellékhatásként sükettség alakulhat ki, ami sokszor irreverzibilis károsodásként megmarad. Ezért, ha hallászavarok jelentkeznek, a kezelést abba kell hagyni, s ilyenkor nem alakul ki a halláskárosodás. Hányási és allergiás tünetek ugyancsak jelentkezhetnek.

Gyógyszerkölsönhatás: A furosemid és etakrinsav a warfarinnal (véralvadásgátló) és a clofibrattal (hyperlipoproteinaemia gyógyszere) azonos helyen kapcsolódnak a plazma-proteinekhez, s emiatt a warfarin és clofibrat toxicus hatásai jelentkezhetnek. Együttadásuk emiatt kerülendő.

### FORGALOMBAN LEVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**FUROSEMID, FURON** tabl., (20 mg furosemidum) és inj., (40 mg furosemidum 2 ml-ben)

+**FUROSEMID** ., (40 mg furosemidum) és inj., (20 mg furosemidum 2 ml-ben)

+**UREGYT** tabl., (50 mg acidum etacrynicum)

#### C. Thiazid típusú vizelethajtók:

Ezen csoport tagjai nevüket kémiai szerkezetük hasonlósága alapján kapták. Terápiában használatos legfontosabb képviselőik a hydrochlorothiazid, chlorthalidon és a clopamid.

Hatásmechanizmus: A distalis kanyarulat csatorna membránjában lévő  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  symporter működését gátolják, s így megakadályozzák a  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  reabszorpciót és vizeletürítést okoznak.

Hatás: (1)  $\text{K}^+$  veszteséget idéznek elő a distalis tubulusban lévő magas  $\text{Na}^+$  kínálat valamint a fokozott aldosteron elválasztás miatt. Chronicus alkalmazás során a thiazidok, más diureticumokkal ellentétben, (2) csökkentik a  $\text{Ca}^{2+}$  kiválasztást, viszont növelik a  $\text{Mg}^{2+}$ -ürítést és ezért hypomagnesaemiát okozhatnak. Gátolják (3) a  $\text{Cl}^-$  visszaszívását a distalis kanyarulat csatorna kezdeti szakaszán, ezért a vizeleten keresztül a  $\text{Cl}^-$  és emellett a  $\text{I}^-$  ürítést is fokozzák, amely jóddepleciót okozhat a szervezetben. Enyhén (4) bénítják a karboanhidráz enzimet a proximális tubulusban, ami tovább növeli diuretikus hatásukat.

Alkalmazás: A thiazidok alkalmazhatók (i) az ödémák levezetésére kardiális decompensációban valamint máj- és veseelégtelenségben. Továbbá (ii) hypertonia kezelésére. Paradox módon (iii) a thiazidok csökkentik a vizeletürítést centrális és perifériás diabetes insipidusban. Napi adagjai általában 25-100 mg között alkalmazható.

Mellékhatás: (i)  $\text{K}^+$  veszteség, amely szívglikozidokkal kezelt betegeken arrhythmia kialakulását eredményezi. Ezért thiazidok alkalmazása esetén a  $\text{K}^+$  pótlás elengedhetetlen. (ii) Diabetogén hatásúak, tehát növelik a vércukorszintet, azonban ez a hatás független a diuretikus hatástól. A hyperglykaemia kialakulásában valószínűleg a thiazidok okozta  $\text{K}^+$  veszteség a felelős, ugyanis a  $\text{K}^+$  hiány az inzulinelválasztást (proinzulin-inzulin) csökkenti. Thiazid kezelés hatására a vér ammóniaszintje emelkedik, ezért (iii) hepaticus comát hozhat létre májcirrhosis esetén. Az (iv) intravascularis térfogat csökkenése következtében szédülés léphet fel. A thiazid kezelés továbbá (v) hypercalcaemiát, (vi) hyperuricaemiát, és (vii) hyperlipidaemiát válthat ki.

## FORGALOMBAN LÉVŐ THIAZID KÉSZÍTMÉNYEK:

+**HYPOTHIAZID** tabl., (25 mg hydrochlorothiazidum)

+**HYGROTON** tabl., (25 mg vagy 50 mg chlorthalidonum)

+**BRINALDIX** tabl., (10 mg vagy 20 mg clopamidum)

### D. Kálium megtakarító diureticumok:

A csoport tagjai (triamteren, amilorid) hatásmechanizmusukat úgy fejtik ki, hogy a distalis tubulusokban és a gyűjtőcsatorna membránjában a  $\text{Na}^+$  csatornákon keresztül gátolják a  $\text{Na}^+$  visszavételét s így fokozzák a vizeletürítést. A  $\text{Na}^+$  visszaszívódás mellett a készítmények gátolják a  $\text{K}^+$  exkréciót (kiválasztás) is.

Alkalmazás: Magas vérnyomás kezelésére és ödémák terápiájára önmagukban ritkán alkalmazzák gyenge  $\text{Na}^+$  ürítő hatásuk miatt.  $\text{K}^+$  ürítő diureticumokkal történő együttadás esetén viszont igen előnyös hatások jelentkeznek, és csökken a  $\text{K}^+$  ürítés mértéke. Amilorid adható  $\text{Li}^+$  okozta nephrogen diabetes insipidusban is. Ezek a  $\text{K}^+$  ürítést csökkentő diureticumok nem adhatók együtt aldosteronantagonistákkal (spironolacton) és ACE gátlókkal, továbbá a  $\text{K}^+$  pótlás is tilos (hyperkalaemia veszélye miatt)!

Mellékhatások közül a legfontosabb a hyperkalaemia, ezenkívül hányás, hasmenés, fejfájás, szédülés előfordulhat.

Az aldosteronantagonisták: A vizeletben kialakuló végső  $\text{Na}^+$  és  $\text{K}^+$  koncentrációt a gyűjtőcsatornában, a mellékvesekéregből felszabaduló aldosteron szabályozza. Az aldosteron a cytoplasmaticus aldosteron-receptorhoz kötődik és együtt fehérjesszintézist indítanak el a sejtmagban, melynek következtében nő a  $\text{K}^+$  exkréció (kiválasztás) és a  $\text{Na}^+$  reabszorpció.

Aldosteronantagonistákkal (spironolacton, canrenoat) gátolni lehet a  $K^+$  szekréciót és a  $Na^+$  reabszorpciót, ami miatt jelentős mennyiségű vizelet ürül aldosteronantagonista alkalmazásakor.

Hatásmechanizmus: A spironolacton az aldosteron-receptorhoz kötődve gátolja a receptorfehérje (mRNA) transcriptióját, s így megakadályozza az aldosteron-receptorhoz kötött  $K^+$  exkréciót és  $Na^+$  reabszorpciót.

Hatás: A spironolacton fokozza a  $Na^+$  és  $Cl^-$  kiválasztást, valamint a  $Ca^{2+}$  ürítést is. Csökkenti a  $K^+$  kiválasztást, ezért  $K^+$  pótlás spironolacton alkalmazásakor tilos!

Alkalmazás: Leggyakoribb alkalmazása oedemák és hypertonia kezelésére thiazidokkal vagy csúcshatású diureticumokkal kombinálva. A spironolacton vizelethajtóként különösen jó hatású refrakter oedemákban, úgy mint májcirrhosisban, nephrosisban és primer hyperaldosteronizmusban (Conn syndroma). Napi adagja 25-200 mg. Primer hyperaldosteronizmusban napi adagja 400 mg is lehet.

Mellékhatás: Központi idegrendszeri tünetek, hyperkalaemia, fejfájás, hasmenés, gyomorvérzés, gastritis, ulcus kialakulása és gynecomastia is előfordul.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ ALDOSTERON ANTAGONISTÁK:**

+**AMILOZID-B** tabl., (5 mg amiloridium chloratum és 50 mg hydrochlorothiazidum kombinációja)

+**VEROSPIRON, SPIRON** tabl., (25 mg spironolactonum), caps., (50 mg vagy 100 mg spironolactonum)

+**HUMA-SPIROTON** tabl., (25 mg vagy 100 mg spironolactonum).

### **E. Ozmotikus diureticumok**

Ozmotikus diureticumoknak nevezzük azokat a vegyületeket amelyek filtrációja szabadon történik a glomerulusokban, s nem vagy csak kismértékben kerülnek reabszorpcióra a tubulusokban. Számos elektrolit rendelkezik ozmotikus vizelethajtó hatással, a terápiában azonban a nem-elektrolit természetű vegyületeket (mannitol, glicerin, sorbitol) alkalmazzák.

Hatásmechanizmusuk lényege a Henle-kacsban a  $Na^+$  és víz visszaszívódásának gátlása, amit a megnövekedett szűrletterfogat miatt felhígult Na-tartalom okoz, és csak másodlagos hatásnak tekinthető a proximális tubulusokban létrejött ozmotikus vízmegkötés.

Hatás: Az ozmotikus diureticumok növelik a  $Na^+$  és ezzel együtt a vizeletürítést, de fokozzák a foszfát és egyéb elektrolitok ürülését is. Csökkentik a vér viszkozitását, növelik a vesén átáramló vér mennyiségét, így gátolják a renin felszabadulását.

Alkalmazás: Az ozmotikus diureticumok elsődleges alkalmazási területe az ödémák kezelése meglévő vagy fenyegető veseelégtelenség esetén (traumás sérülés, szívmitétek, égés, mérgezés). A liquor cerebrospinalis mennyiségének a csökkentésére s így a koponyaűri nyomás enyhítésére, valamint szemmitétek esetén az intraocularis nyomás csökkentésére egyaránt alkalmasak. A mannitolt és a glicerint intravénás infúzióban használják. Vizelet mennyisége 500 ml/óra értéket is elérhet.

### **F. ADH antagonisták és egyéb vizelethajtók**

Az ADH érszűkítő hatása  $V_1$ , antidiureticus hatása pedig  $V_2$  receptoron keresztül mediálódik, mely utóbbi blokkolása elvi lehetőséget jelentett diureticumok kifejlesztésére. A  $V_2$  szelektív ADH analóg peptidok orálisan nem alkalmazhatók (kísérleti jelentőségűek). A nem-peptid jellegű  $V_2$  antagonisták orálisan is adhatók, jelenleg fejlesztés alatt állnak. A

klínikumban jelenleg szűk indikációs területen (pl. ADH termelő tumoros betegek vízretenciójának csökkentése) két nem-specifikus ADH antagonistát használnak, a lítium sóit és a demeclocyclint (tetracyclin-származék).

Az egyéb vizelethajtók csoportjába sorolandók azok a készítmények, melyek más fő gyógyszerhatással rendelkeznek, de mellékhatásuk fokozhatja a diuresist. Így a theophyllin és a theobromin fokozza a vizeletürítést, mert a vese ereinek tágításával fokozzák a glomerulusokban a filtrációt. A dopamin pozitív inotrop hatása mellett a vesében lévő dopamin ( $D_{1A}$ ) receptorokon keresztül megakadályozza az ADH hatás kifejlődését. Ezek a készítmények tehát nem diuretikumként alkalmazhatók, de diuretikus hatásokkal is rendelkeznek.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

**MANNISOL A** és **MANNISOL B**, infúzió 10 és 20%. Maximum 200 g adható naponta.  
**GLICERIN** infúzió, 10%, főként agyödémában használják.

### G. Antidiureticumok

Antidiureticumoknak (vasopressin, desmopressin, ornipressin) hívjuk azokat a vegyületeket, amelyek csökkentik a vizelet termelődését.

A legspecifikusabban ható antidiuretikum a vasopressin (ADH), amely központi szerepet játszik a szervezet vízháztartásának és ozmotikus egyensúlyának a fenntartásában. Az ADH és származékai 9 aminosavból állnak, s az egyes aminosavak cseréjével, a szerkezet megváltoztatásával az ADH hatásai is módosíthatók. ADH hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy a gyűjtőcsatornában fokozza a víz visszaszívódását. Az ADH, ugyanúgy mint az oxytocin, a hypothalamus elülső részében, a nucleus supraopticus és nucleus paraventricularis idegsejtjeiben termelődik és az idegsejtek axonjai révén jut el a hypophysis hátsó lebenyébe, ahol raktározódik. A vér ozmolalitásának már 3%-os emelkedésére a nucleus supraopticus és paraventricularis területén lévő ozmo-receptorok ADH-t szabadítanak fel, s a víz visszaszívása fokozódik a gyűjtőcsatornában. A vér ozmolalitásának csökkenése pedig az ADH szekréció gátlását okozza, melynek következtében fokozódik a vizeletürítés. Dehidrációban, tehát a víztér csökkenésekor, az ADH felszabadulás fokozódik s így a gyűjtőcsatornák fala permeabilissá válik a víz számára és fokozódik a víz passzív visszaszívódása a koncentrációgradiens irányába. Két fő vasopressin receptor ismeretes, a  $V_1$  ( $V_{1a}$  és  $V_{1b}$ ) és  $V_2$ .

A  $V_1$  receptorok stimulálása a G-proteineken keresztül számos foszfolipáz enzimet ( $PLC_\beta$ , PLD,  $PLA_2$ ) aktivál, amelyek az  $IP_3$  szint növekedésén keresztül az intracellulárisan kötött kalciumot felszabadítják melynek eredménye érösszehúzódnás lesz. A  $V_1$  receptorok stimulálása vérlemezke aggregációt, ACTH felszabadulást és a simaizom proliferációt okoz. A  $V_1$  receptorokon keresztül igen erőteljes konstriktó jön létre a pulmonalis artériákban, koronáriákban, pancreasban és a bőrben. Angina pectoris kialakulásában is jelentős szerepet tulajdonítanak a vasopressinnek.

A  $V_2$  receptorok működése a vese gyűjtőcsatornához kötött és az adenil cikláz-cAMP rendszer működésén keresztül valósul meg. A gyűjtőcsatornák sejtjeiben a megnövekedett cAMP szint következtében az aquaporin csatornák transzlokálódnak a tubulus lumenális membránjába, s így az ozmotikus koncentrációgradiensnek megfelelően passzívan történik a víz reabszorpciója (permissív hatás). A vasopressin  $V_2$  receptoron keresztül létrejött hatása már nagyon kicsi koncentrációban (50 fmol/liter) bekövetkezik.

Diabetes insipidusban csökkent vagy hiányzik az ADH szekréció (centrális típus), illetve a gyűjtőcsatornában az ADH receptorok érzékenysége csökkent vagy a cAMP



szignáltranszdukciós mechanizmus károsodott (perifériás, nephrogen típus). Ezért a centrális diabetes insipidus kezelésében az ADH termelést kell fokozni vagy szubsztitúciós terápiaként hormonkészítményt alkalmazni, míg perifériás diabetes insipidus esetén a  $V_2$  receptorok érzékenységét kell növelni, s így a vizelet mennyisége csökkenthető. Paradox módon, a thiazidok (vizelethajtók) diabetes insipidus (centrális és renális) esetén csökkentik a vizelet mennyiségét. Ezen hatásmechanizmus viszont jelenleg ismeretlen.

Vasopressin mellékhatásai: Ezen hatásokért a  $V_1$  receptor izgalom a felelős. Ér és koronária görcsök, gastrointestinalis tünetek jelennek meg. Ezért nem adható anginában, hypertóniában, és szívelégtelenség esetén. Acut veseelégtelenségben sem adhatók.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK

H. Nem diureticus hatású, a vizelet tartást és ürítést befolyásoló szerek

(i) A vizelettartást elősegítő szerek. Ezen gyógyszercsoportba tartoznak az anticholinerg szerek, amelyek a gyakori vizeletürítést megszüntetik. Nálunk, Magyarországon, ilyen célra gyógyszerek nincsenek forgalomban. Azonban az izomra ható spasmolyticumok papaverinhez hasonló hatásukkal ellazítják a hólyag izomzatát, így tovább tartható a vizelet. Ebbe a csoportba tartozik az oxybutynin, amely a papaverinhez hasonló hatás mellett mérsékelten anticholinerg hatással is rendelkezik. Csökkenti a hólyagizomzat kontrakciós erejét és a frekvenciáját. Elsődleges és másodlagos eredetű hyperactiv hólyagműködés esetén alkalmazzák. Napi adagja 10-15 mg.

Itt kell megemlíteni az adrenerg stimuláló szerek közül az ephedrint, amely hólyagizom ellazító hatásánál fogva csökkenti a vizeletürítés gyakoriságát. Adagolása folyamatos vérnyomásellenőrzést igényel, hiszen szimpatomimetikus hatása miatt növeli a vérnyomást. Ezen készítményt hypotonia, collapsus, bronchitis chronica, és asthma bronchialeban is alkalmazzák. Napi adagja 100-150 mg. MAO bénítókkal együttadása tilos.

(ii) A vizeletürítést elősegítő, nem diureticumok csoportja. Ide tartozó készítmények elsősorban akkor kerülnek alkalmazásra, ha jóindulatú prostata-hyperplasia áll fenn. Az extractum sabalis serrulatae a benignus prostata-hyperplasia megelőzésére is alkalmazható. Mint növényi antiandrogén gátolja a testosteront dihydrotestosteronná alakító  $5-\alpha$ -reduktáz enzimet (intracellularis enzim, amely a testosteront az erősebb androgén hatású dihydrotestosteronná alakítja) és a dihydrotestosteron androgénreceptorokhoz való kötődését. Ezért csökken a residuum és a vizelés ideje is. Napi adagja 2 capsula.

Finasterid: Szintetikus szteroid, mely specifikusan gátolja  $5-\alpha$ -reduktáz enzimet, s így elmarad az erősebb androgén hatásokkal rendelkező dihydrotestosteron képződése. A prostata növekedése és a benignus prostata-hyperplasia kifejlődése ugyanis a testosteron-dihydrotestosteron átalakulástól függ. Növeli a vizelet áramlási sebességét és csökkenti a prostata térfogatát, ezért javallott a benignus hyperplasia tüneteinek enyhítésére. Mellékhatásként impotencia előfordulhat. Napi adagja 5 mg. Kizárólag férfiak kezelésére használt gyógyszer!

Pyridostigmin: kolineszteráz-bénító, serkenti a hólyagizom működését abban az esetben, ha hólyagizom gyengeség áll fenn és segíti a vizeletürítést. Alkalmazzák ezenkívül bélatonia, atóniás székrekedés, myasthenia gravis esetén is. Napi adagja 120-720 mg.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**DITROPAN** tabl., (5 mg oxybutyninum), maximum 3x1 tabl. naponta.

+**EPHERIT** tabl., (50 mg ephedrinium chloratum), maximum 3x1 tabl. naponta.

+**SABALLO** kapsz. (320 mg extractum sabalis serrulatae fructus) +**PROSTAMOL UNO** kapsz (320 mg extractum sabalis serrulatae fructus)  
++**PROSCAR**, ++**FINASTERID-TEVA**, ++**PROSTERID** tabl., (5 mg finasteridum), adagja 1 tableta naponta.  
+**MESTINON** draszté (60 mg pyridostigminum), maximum 4x1 draszté naponta.

## VII. A LÉGZŐRENDSZER GYÓGYSZERTANA

- A. Köhögés csillapítására szolgáló készítmények**
- B. Köptető (expectorans) és nyákoldó (mucoliticum) szerek**
- C. Az asthma kezelésére szolgáló készítmények**
- D. A légutak (alsó) fertőző betegségeinek kezelése**

### **A. Köhögés csillapítására szolgáló gyógyszerek**

A köhögés a szervezet egyik védekezési reflexe, melynek feladata a légutak tisztítása, tehát a légutakba bejutott idegen anyagok, valamint a nagy mennyiségben képződött váladék eltávolítása (produktív köhögés). A köhögés tehát hasznos a beteg számára, de csillapítására szükség lehet, pl. postoperatív állapotokban (hasi- és szemműtétek) illetve nem produktív köhögés esetén (bronchus carcinoma). A köhögés csillapítása továbbá indokolt lehet száraz tracheobronchitis, pleuritis, tüdőcarcinoma, chronicus bronchitis és cysticus fibrosis esetén. Az a köhögéscsillapító tekinthető ideálisnak, mely csökkenteni képes a köhögés gyakoriságát anélkül, hogy meggátolná a reflexes mechanizmust mely a légutak öntisztulását eredményezi. A köhögéscsillapítók két fő csoportba sorolhatók, mégpedig a (1) centrális és (2) perifériális támadásponttal rendelkezők csoportjába.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ CENTRÁLIS TÁMADÁSPONTÚ KÖHÖGÉSCSILLAPÍTÓK:**

+**CODERIT N** tabl., (20 mg codeinium chloratum és 20 mg ephedrinium chloratum)  
+**CODERETTA N** tabl., (5 mg codeinium chloratum és 5 mg ephedrinium chloratum). A kodein csökkenti a köhögést és a légzőközpont ingerlékenységét, a sympathicus izgató ephedrin pedig a bronchusok simaizmainak elernyesztésével ( $\beta_2$ -agonizmus) növeli a tüdőben légzésfunkciót és a ventiláció mértékét, továbbá a hörgőhám csillóinak aktivitását (öntisztulás). Alkalmazzák köhögéscsillapításra acut és chronicus bronchitis, laryngitis catarrhalis, tracheitis, pneumonia és emphysema eseteiben. Tilos a készítményt alkalmazni a légzőközpont működési zavarra, chronicus obstipatio, valamint súlyos obstructív légzészavar fennállásakor. A kodeintartalom miatt hozzászokás veszélye áll fenn, ezért tartós alkalmazás esetén orvosi ellenőrzés szükséges, hiszen a készítmény alkalmazásának hirtelen abbahagyásakor elvonási tünetek jelentkezhetnek. Szeszessital fogyasztása tilos a kezelés alatt álló egyéneknek. Mellékhatásként hányinger, székrekedés, nyugtalanság, tremor, tachycardia, thrombocytopenia és álmatlanság kialakulhat. Felnőtteknek a CODERIT N napi maximális adagja 3 x 2 tableta. Gyermekeknek pedig a CODERETTA N tableta napi maximális adagja 4 x 2 tabl.

+**ERIGON** syrup (44 mg codeinium chloratum, 618 mg natrium hypophosphorosum, 2.564 g calcium hypophosphorosum, 6.18 g sulfoguaiacolum üvegenként). Felső légúti megbetegedések esetén kialakult köhögés csillapítására alkalmazzák. Tartós alkalmazás során a kodein már ismertett jellemző mellékhatásai alakulnak ki. Az ERIGON syrup adagolása maximum 3 x 1 evőkanállal naponta felnőtteknek, gyermekeknek pedig 3 x 1 kávéskanállal.

+**SINECOD** csepp (150 mg butamiratum dihydrogencitricum 30 ml oldatban), syrup (300 mg butamiratum dihydrogencitricum 200 ml syrupban), tabl (30 mg butamiratum dihydrogencitricum). Centrális hatású, nem kodein típusú köhögéscsillapító, mely a köhögési ingert csökkenti, s továbbá direkt bronchospasmolyticus hatással is rendelkezik. Erősen

kötődik a plazmafehérjékhez, a vesén keresztül a vizelettel választódik ki. Alkalmazzák elsősorban nem produktív, száraz, görcsös típusú köhögés csillapítására. Mellékhatásként hányás, hasmenés, szédülés kialakulhatnak, melyek a dózis csökkentésekor megszűnnek. Adagja a cseppnek 4 x 25 csepp naponta, a szirupnak 3 x 10-15 ml naponta, a tablettának 3 x 1 tabl naponta.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ PERIFÉRIÁLIS TÁMADÁSPONTÚ KÖHÖGÉSCSILLAPÍTÓK:**

**+LIBEXIN**, tabl., (100 mg prenoxdiazinium chloratum). A prenoxdiazinum a köhögési reflex-receptorok működését gátolja, s köhögéscsillapító hatása 3-4 órán keresztül áll fenn. Légzésdepressziót nem okoz, de a légzőközpontokra is hat. Helyi érzéstelenítő és bronchodilatator hatásokkal is rendelkezik. Alkalmazható elsősorban nem produktív akut és chronicus jellegű köhögés csillapítására. Tilos adni nagy mennyiségű légúti secretioval járó kórképek esetén, pl., inhalációs narkózist követő postoperatív állapotokban a köhögés csillapítására. Mellékhatásként allergiás reakciók, száj- és torokszárazság alakulhat ki. Maximális napi adagja 3 x 3 tableta.

### **B. Köptető (expectorans) és nyákoldó (mucoliticum) szerek**

Olyan készítmények tartoznak ebbe a gyógyszercsoportba melyek elősegítik a légutakból a nyák és szekrétaum eltávolítását. Ez háromféle módon történhet: (i) A gyomornyálkahártya izgatásával vagusreflexen keresztül fokozódik a szekréció a bronchusokban, s ennek révén az expectoratio (emetin). (ii) A mucus disulfidhídjainak felbontásával (N-acetylcystein) vagy más módon (carbocystein) csökken annak viszkozitása. (iii) Fokozódik a mucociliaris aktivitás.

A legtöbb köptető és nyákoldó készítménynek hányingert keltő és hányást okozó hatásai egyaránt vannak. A nyúltvelői köhögési- és hányásközpontok egymáshoz közel találhatók és szoros kapcsolatban vannak, ezért a hányást sokszor köhögés előzi meg, s a hányás pedig sokszor együtt jár köpetürítéssel is. A köptetők és nyákoldók a légutakban lévő nyák összetételét is megváltoztatják, csökkentve a nyák viszkozitását, mely a mucus légutakból történő könnyebb eltávolítását eredményezi.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**ACC 100** (100 mg N-acetylcysteinum 3 g-ban), **ACC 200** (200 mg N-acetylcysteinum 3 g-ban) granulátum, **FLUIMUCIL 100 és 200** (100 vagy 200 mg N-acetylcysteinum 3 g-ban) granulátum, pezsgőtabl., (600 mg acetylcysteinum), szirup (3 g N-acetylcysteinum 60 g-ban), inj. (300 mg N-acetylcysteinum 3 ml-ben), **SOLMUCOL 100, 200** mg granula (100 mg N-acetylcysteinum tasakonként), **SOLMUCOL 100** tabl., (100 mg N-acetylcysteinum), **SPUTOPUR** caps., (200 mg N-acetylcysteinum). Az N-acetylcystein hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy tiol csoportjaik révén a mucus diszulfid hídjait bontják, csökkentve annak viszkozitását. Általában a készítményeket szájon keresztül alkalmazzák fokozott viszkozitású mucus elválasztásával járó betegségekben, így pl., cysticus fibrosis, asthma (körültekintéssel, mert inhalálva a készítmények bronchospasmust okozhatnak), emphysema, akut és chronicus bronchitis, laryngitis, tracheitis, sinusitis, silicotuberculosis eseteiben. Antioxidáns hatásuk miatt a készítmények védik a légutak nyálkahártyáit az endogén oxidánsokkal és cigarettafüsttel szemben. Mellékhatásként hányinger, hányás, fejfájás kialakulhat. A készítményeket tilos adni fekélypanaszok vagy fekélyekben szenvedő

betegeknek. Adagolás: felnőtteknek maximum 6 x 100 mg naponta, gyermekeknek pedig általában a felnőtt adag fele. Újszülötteknek ne alkalmazzuk.

**+AMBROBENE** tabl., (30 mg ambroxolum hydrochloricum), oldat (300 mg vagy 750 mg ambroxolum hydrochloricum 40 ml és 100 ml-ben), caps., (75 mg ambroxolum hydrochloricum), syrup (300 mg ambroxolum hydrochloricum 100 ml-ben), inj., (15 mg ambroxolum hydrochloricum), **+AMBROXOL Q** szirup(15mg/5ml ambroxolum hydrochloricum), és tabl., (30 mg ambroxolum hydrochloricum), **+HALIXOL** tabl., (30 mg ambroxolum hydrochloricum), syrup (300 mg ambroxolum hydrochloricum 100 ml-ben). A gyógyszerkészítmények hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy fokozza a phagocyták lysosoma termelését. A mucopolysaccharid láncok enzimatis hasításával csökken a légúti váladék viszkozitása, s könnyebbé válik az expectoratio. Alkalmazhatók a légutak olyan jellegű megbetegedéseiben, melyek fokozott és viscosus köpettermeléssel, s ebből adódó köhögéssel és nehézlégzéssel járnak (influenza, acut és chronicus bronchitis). Mellékhatásként hányinger, hányás, fejfájás előfordulhat. Tilos adni a hatóanyagra való túlérzékenységek, valamint a terhesség első harmadában. Adagolása felnőtteknek maximum napi 3 x 1 tabl., mely tartós adagolás esetén napi 1 tablettára csökkenthető.

**+PAXIRASOL** tabl., (8 mg bromhexinium chloratum), oldat (120 mg bromhexinium chloratum 60 ml-ben), inj., (4 mg bromhexinium chloratum), inhalációs aerosol (300 mg bromhexinium chloratum palackonként), orrspray (20 mg bromhexinium 10 g vivőanyagban). Hatásmechanizmusa hasonló az ambroxolhoz. Alkalmazzák a nyákoldás elősegítése végett köpettermeléssel együtt járó acut és chronicus obstructiv légúti megbetegedésekben. Így szívesen használják asthma bronchialeban és bronchitisben. A PAXIRASOL-t megelőzés céljából használják a garat, a gége, az orr, és a légcsőnyálkahártya kiszáradásának megakadályozására. Virális eredetű felsőlégúti acut megbetegedések tüneti kezelésére ugyancsak alkalmazható. Mellékhatásként gasztrointestinalis panaszokat okozhat. A készítmény ellenjavallt glaucoma, ulcus, terhesség és szoptatás esetén. Napi adagja felnőtteknek maximum 48 mg, mely gyermekeknek való alkalmazáskor az életkortól függően felére vagy harmadára csökkentendő a kívánt hatás eléréséig.

**MUCOPRONT** caps., (375 mg carbocysteinum), syrup (250 mg carbocysteinum 90 ml vagy 200 ml syrupban), **FENORIN** syrup (6.25 g S-carboxymethyl-L-cysteinum 125 ml syrupban). A carbocystein és az S-carboxymethyl-L-cystein hatásai különböznek az acetylcystein hatásaitól, mert ezek a készítmények a mucus-szekretáló sejtekre hatnak, tehát mucoregulátoroknak tekinthetők, s nem pedig nyákoldó hatással rendelkeznek. A készítmények használhatók nagy mennyiségű köpettermeléssel járó légúti betegségekben. A gyógyszerek ellenjavalltak gastrointestinalis fekélyekben, acut cystitisben, glomerulonephritisben és terhességben. A MUCOPRONT maximális napi adagja felnőtteknek 3 x 2 capsula, 3 x 1 evőkanál syrup, a FENORIN maximális napi adagja felnőtteknek pedig 3 x 10-15 ml. Gyermekeknek történő adagolás esetén a maximális napi adag az életkortól függően csökkentendő.

**DIAPULMON** csepp (chininum anhidricum, camphora, mentholum, aetheroleum eucalypti) formában alkalmazzák bronchitis, bronchopneumonia, laringitis, és rhinitis catarrhalis esetén. Használják még bronchographiás vizsgálatok után a szövődmények kialakulásának megelőzésére. A kombinált készítmény hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy az illóolaj és a chinin kiválasztódik a bronchusokban, s izgató hatásuk révén fokozzák a szekréción, serkentik a csillósörök mozgását, s felületaktív tulajdonságuknál fogva elfolyósítják a nyákot. Terhesség és a komponensekre való túlérzékenység esetén ellenjavallt. Szív és érrendszeri megbetegedésekben szenvedőknél a készítmény csak kellő óvatossággal alkalmazható. Inhalációs alkalmazásakor, felnőtteknek 20-30 cseppet kell forró vízbe

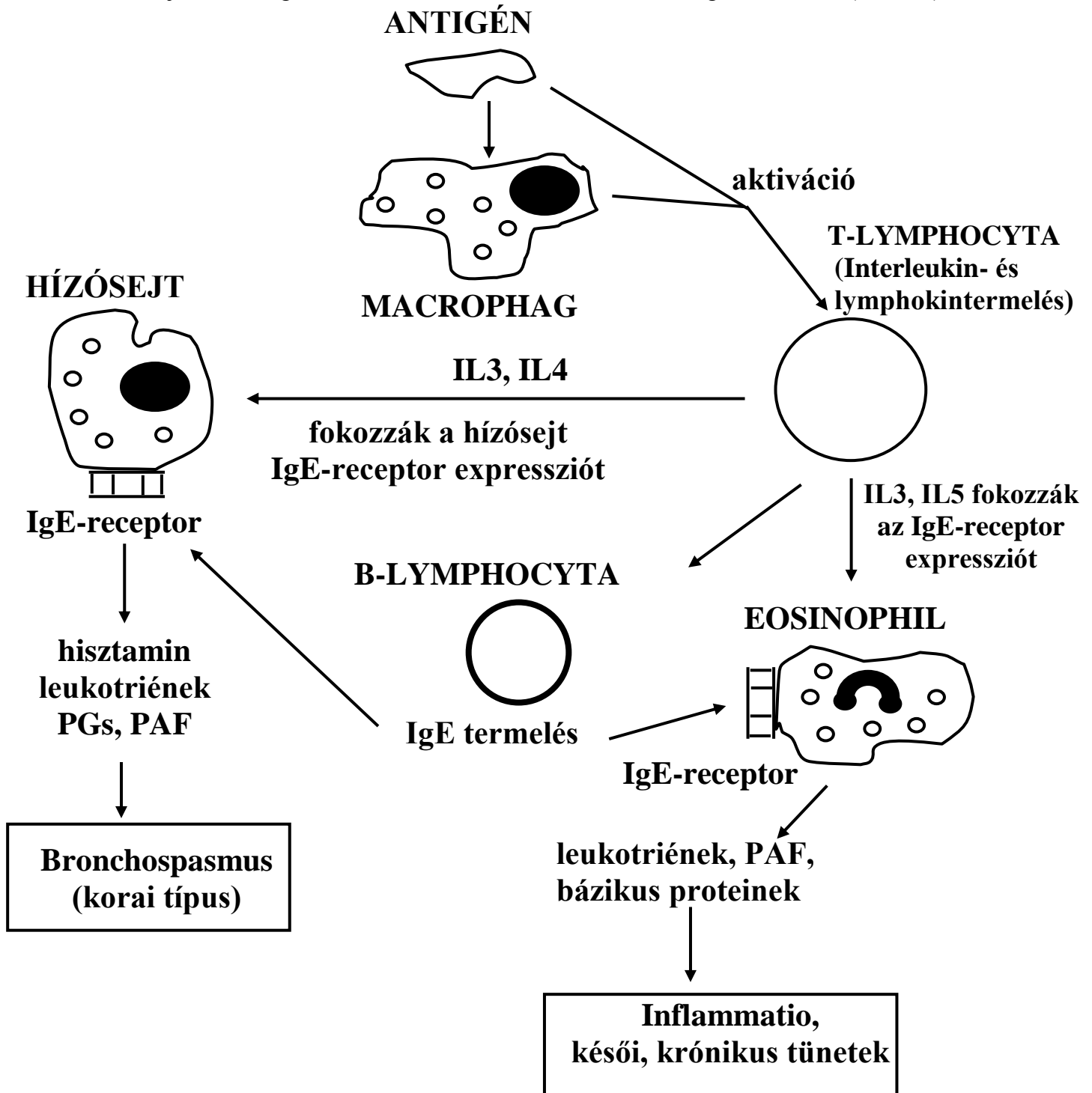
cseppenteni, s azt belélegezni. Gyermeknek és csecsemőknek is alkalmazható a felnőtt adag feles vagy harmados koncentrációkban. Gyógyhatású készítmény.

**FONO készítményei.** expectoransként alkalmazzák az **INFUSUM IPECACUANHAE-t** (Rp. Tincturae ipecacuanhae, Spiritus anisati, Acidi sorbinici). A komponensekhez szükség szerint natrium hidrogénkarbonát, kálium jodid, és efedrin is mint hatóanyagok hozzárendelhetők, s ízesítés céljából pedig syrupok is hozzáadhatók. Az ipecacuanha kis adagokban köptető hatással rendelkezik, nagyobb koncentrációban viszont emeticus hatású, ezért enterálisan történő mérgezésekben is alkalmazható. A készítményhez hatóanyagként hozzáadott jód só tovább fokozza a mucolyticus és expectorans hatást. Az efedrin pedig érszűkítő hatása miatt csökkenti a nyálkahártyaduzzanatot. Magasabb adagok alkalmazásakor gastrointestinalis panaszok és szívritmuszavar jelentkezhet. Adagja maximum 3 x 1 evőkanállal étkezés után.

**SUSPENSIO TERPINI** (Rp. Terpini, Mucilaginis hydroxyaethylcellulosi, Diluendi menthae, Saccharimidi natrici, Solutionis conservantis) nyákfolyósító hatásánál fogva expectoransként alkalmazható. Mellékhatásként hányinger, hányás, és hasi fájdalmak kialakulhatnak. Adagolása naponta 3 x 1 kávéskanállal felnőttnek.

### C. Az asthma bronchiale kezelésére szolgáló készítmények

Az asthma bronchiale és terápiájának tárgyalása egyaránt helyénvaló a keringés farmakológiája és a gyulladás farmakológiája fejezetben is. A gyulladás farmakológiájával azért hozható az asthma összefüggésbe, mert az asthmás roham során olyan gyulladási mediátorok szabadulnak fel, amelyek bronchoconstrictiohoz és hörgőszekrécióhoz vezetnek. Az asthma bronchiale hosszabb-rövidebb ideig tartó rohamokban jelentkező hörgőobstruccio által létrejött nehézlégzés. Pathomechanizmusa az alábbiakban foglalható össze (10. ábra).



## 10. ábra

A fentebbi 10. ábra mutatja, hogy a belélegzett antigén (pl., virágpór, nyúlszőr) a macrophagok közvetítésével kapcsolatba lép a T-lymphocytákkal. Az „aktivált” T-lymphocyták interleukineket (IL) termelnek. Az IL3 és IL4 a hízósejtek, az IL3 és IL5 az eosinophil sejtek, az interferon (IF) pedig a macrophagok IgE-receptor expresszióját fokozzák. Továbbá, a T-lymphocytákból felszabaduló lymphokinek aktiválják a B-lymphocytákat melyek specifikus antitesteket termelnek. A B-lymphocyták IgE-t is termelnek amit az IL4 serkent, az IF pedig gátol. A B-lymphocyták által termelt IgE hozzákötődik a hízósejtek és az eosinophilok IgE receptoraihoz. Az IgE-vel szenzitizált sejtek (hízósejt, eosinophil és basophil granulocyta) a megfelelő antigénnel kapcsolatba kerülve az antigén-antitest kapcsolat következtében a sejtek depolarizálódnak, s az extracelluláris térből  $Ca^{2+}$  áramlik be a sejtekbe, s létrejön a sejtek degranulációja s a constrictor anyagok felszabadulása. Az antigén inhalációt 1-2 perc múlva követi a hízósejtekből felszabaduló bronchoconstrictiot okozó hisztamin, leukotriének, prosztaglandinok és thrombocyta-aktiváló faktor (PAF). Az említett bronchoconstrictiot okozó mediátorok mindazon sejtekből felszabadulnak, amelyek rendelkeznek IgE receptorokkal így pl., az eosinophil sejtekből is. Ez a fentebb említett mechanizmus az azonnali (acut) bronchospasmust hozza létre, mely 1 órán belül akár spontán, mindenféle gyógyszeres beavatkozás nélkül meg is szűnhet.

Az antigén-antitest reakció következtében felszabadulnak kemotaktikus sajátossággal rendelkező mediátorok is, mint pl. a leukotrien-B4 és PAF. Ezek a kemotaktikus hatással rendelkező gyulladási mediátorok a monocytákra, neutrophil és eosinophil sejtekre gyakorolnak kemotaktikus hatást. Így a tüdő szöveteiben összegyűlt monocytákból, neutrophil és eosinophil sejtekből PAF, leukotrién-C4, leukotrién-E4 és leukotrién-D4, és egyéb leukocyta termékek (eosinophil kationos protein, fő bázikus protein) szabadulnak fel, amelyek létrehozzák az allergéninhalációt követő 6-12 óra múlva jelentkező késői fázisú hörgi reakciókat. A késői fázisú hörgi reakciók közé tartozik a gyulladási sejtes infiltráció, oedema, értágulat, spasmus és a mucus-szekréció. Tehát, az így létrejött késői fázisú reakció következménye egy heveny gyulladási reakció.

A fentiekben tárgyalt mechanizmusokból következik, hogy az asthma kezelésében 3 fő irányú terápiás célt kell megvalósítani:

- 1). Az acut rohamot megszüntető, a hörgőspasmus oldására szolgáló gyógyszerkészítmények.
- 2). A hörgőnyálkahártya gyulladásának csökkentésére alkalmas antiinflammatoricus gyógyszerek.
- 3). Profilacticusan megelőzni az asthma létrejöttét.

Az asthma kezelésére szolgáló gyógyszer csoportok a következők:

Bronchodilatatorok:

- a).  $\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerek.
- b). Anticholinerg (antimuscarin) hatású szerek.
- c). Metilxantinok csoportja.

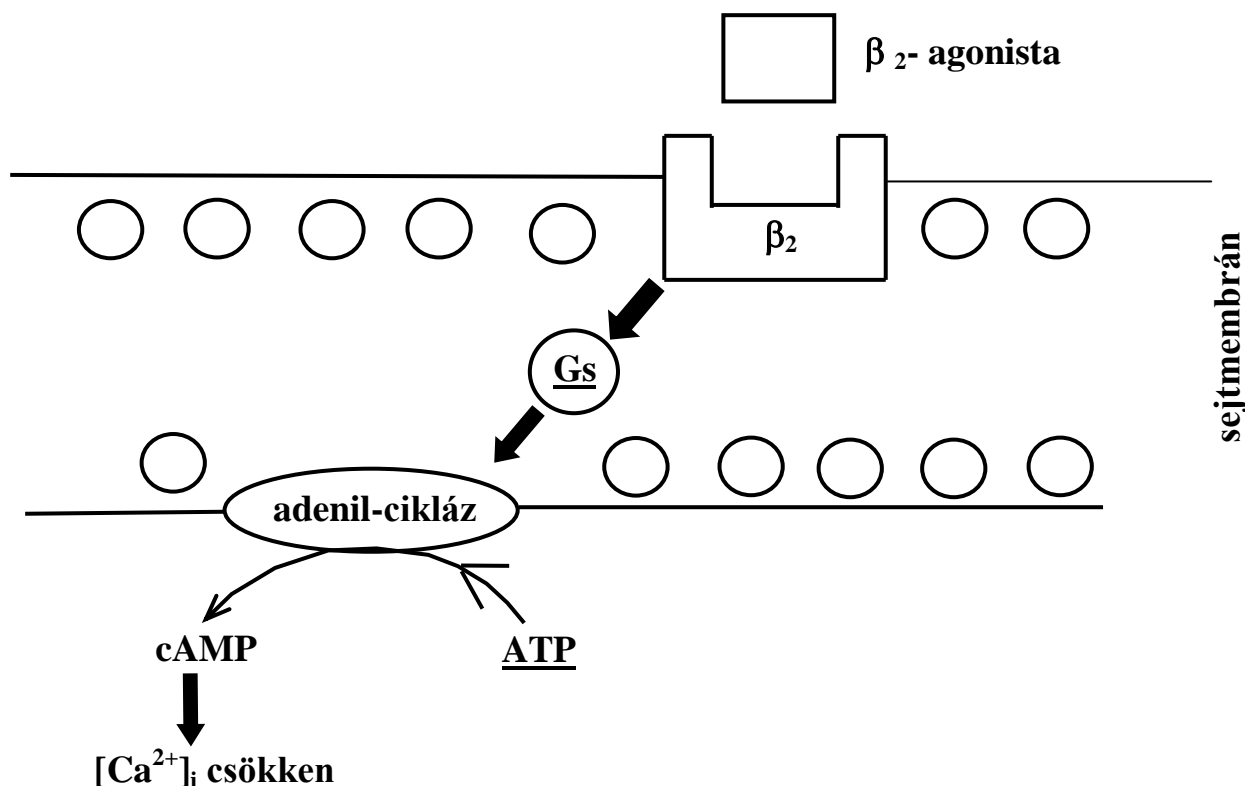
Gyulladásgátlók:

- d). Glucocorticoidok csoportja.
- e). Nátrium kromoglikát és származékai.
- f). Leukotrién blokkolók



### a) $\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerek

A csoport tagjai manapság az elsőként választott hörgőtágítók az asthma bronchiale kezelésében.



### bronchodilatatio

11. ábra

A  $\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerek hatásmechanizmusa (11. ábra) azon alapszik, hogy a gyógyszerek kötődnek a  $\beta_2$ -receptorokhoz, majd a kialakult gyógyszer-receptor komplex kapcsolódik a Gs proteinekhez, melyek stimulálják az adenil-cikláz enzimet. Az adenil-cikláz enzim aktivációja katalizálja az ATP cAMP átalakulást. A képződött cAMP csökkenti a szabad  $Ca^{2+}$  intracelluláris felhalmozódását, mert gátolja a foszfatidilinozitol-4,5-bifoszfát ( $PIP_2$ ) foszfolipáz-C általi hidrolízisét diacilglicerolra (DAG) és inozitol-1,4,5-trifoszfátra ( $IP_3$ ). Az  $IP_3$   $Ca^{2+}$  szabadít fel az intracelluláris raktárakból, s ezért jön létre a bronchoconstrictio. A DAG stimulálja a Ca-érzékeny proteinkináz C-t, amely ugyancsak intracelluláris  $Ca^{2+}$  akumulációhoz és bronchoconstrictióhoz vezet. Amennyiben a cAMP koncentrációjának emelkedése útján meggátoljuk az  $IP_3$  és DAG szintjeinek a növekedését, akkor nem jön létre az  $IP_3$ - és DAG-mediálta  $Ca^{2+}$  által előidézett bronchoconstrictio.

A  $\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerkészítmények a hörgők simaizomzatát azért lazítják el, mert:

- megakadályozzák a macrophagokból, hízósejtekből és eosinophilokból a fentebb említett bronchoconstrictor mediátorok felszabadulását.
- csökkentik a légúti hiperreaktivitást, ha azokat az allergén inhalálása előtt adjuk.

- gátolják a bronchusokban az oedemaképződést.
- az epithelsejtek izgatásával fokozzák a bronchusokban a mucociliaris aktivitást valamint növelik az EDRF (endothel derived relaxing factor, NO) mennyiségét a capillárisok simaizomzatában.
- funkcionális módon (funkcionális antagonizmus) gátolják a cholinerg transzmissziót.

Fontos megjegyezni, hogy a  $\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerek kivédik az antigének által előidézett hörgőspazmust, de nem védik ki a késői típusú asthmás reakciókat. Újabb eredmények szerint viszont vannak olyan elhúzódo hatású  $\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerek, amelyek előnyösek a késői típusú asthmás reakciók enyhítésére is, de teljes mértékben nem akadályozzák azt meg. Az elhúzódo hatású  $\beta_2$ -receptor agonisták esti adagolása megakadályozza az éjszakai hörgőspazmus kialakulását. Hosszan tartó  $\beta_2$ -receptor agonista kezelés megszakitását követően kialakulhat a hiperreaktivitás (rebound hatás) mely hosszabb ideig is eltartó asthmás tünetekben nyilvánul meg. Tolerancia kialakulása általában nem figyelhető meg a  $\beta_2$ -receptor agonista készítmények alkalmazásakor, az asthma hosszútávú kezelésében azonban a sympathomimeticumok hozzászokást okozhatnak, szerepük tehát elsősorban az acut roham oldása.

$\beta_2$ -receptor agonista gyógyszerek mellékhatásai között említendő a tremor (folyamatos további adagolás során automaticusan megszűnik), tachycardia (minimális  $\beta_1$ -receptor izgató hatás miatt), fejfájás és hányinger. A  $\beta_2$ -receptor agonisták indikációi a bronchospasmus oldására alkalmasak, de szülészetben alkalmazzák az idő előtti méhkontrakciók megszüntetésére is.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ $\beta_2$ -RECEPTOR AGONISTA GYÓGYSZEREK:**

Rövid hatású (3-7 óra) készítmények:

+**SALBUTAMOL** tabl., (2 mg salbutamolom). A szív  $\beta_1$  receptoraira kevésbé hat. Főként a tüdőben levő  $\beta_2$  receptorokat izgatja, melynek bronchustágulat az eredménye. Alkalmazzák a gyógyszerformától függően a reverzibilis légúti obstructio kezelésére és megelőzésére asthmában. Acut légúti dyspnoes roham és fizikai terhelés által kiváltott roham kezelésére és megelőzésére. Chronicus bronchitis és emphysema esetén is alkalmazható. Tilos adni terhesség első harmadában, szívelégtelenségben, fokozott arrhythmiaiakészség esetén, hypertoniában, diabetes mellitusban, myocardialis infarctus első heteiben. Mellékhatásként izomremegés, arrhythmia, pulzusszám emelkedése, angina pectorisra jellemző panaszok, fejfájás kialakulhat. A salbutamol tilos együtt adni  $\beta_2$  blokkoló szerekkel (pl. propranolol és egyéb nem szelektív  $\beta$  blokkoló készítmények), mert a salbutamol hatása felfüggesztődik, illetve a hatás meg is fordulhat. Epinefrinnel együtt ugyan csak tilos adni a salbutamol. A salbutamol együtt adása kerülendő teofillinnel, MAO-bénítókkal a keringésre gyakorolt hatásnövekedés miatt. Anticholinerg szerek és xantin-származékok erősítik a salbutamol bronchustágító hatását. Salbutamol adagolása felnőtteknek maximum 3-4 x 2 mg naponta az asthma megelőzésére, illetve acut roham esetén az aerosol 1-2 adagjának (100-200  $\mu$ g) belégzése.

+**VENTOLIN** inhalációs aerosol (100  $\mu$ g salbutamolom adagonként). Kizárólag inhalációs formában a kialakult rohamok megszüntetésére és a rohamok megelőzésére egyaránt alkalmazható. Hatásai, mellékhatásai, adagolása a fentebb említett készítményhez hasonló.

+**BUVENTOL Easyhaler** inhalációs por (100  $\mu$ g vagy 200  $\mu$ g salbutamolom adagonként). Az Easyhaler csak szájon keresztül történő belégzéssel alkalmazható. A készítmény

tulajdonságai és alkalmazása azonos a salbutamol tartalmú készítmények tulajdonságaival és alkalmazásával.

**+BRICANYL** elixír (30 mg terbutalinium sulfuricum 100 ml elixírben), tabl., (2.5 mg terbutalinium sulfuricum), inj., (0.5 mg terbutalinium sulfuricum). Asthma bronchiale, bronchitis chronica, spasticus bronchitis, obstructiv emphysema esetén alkalmazható. A  $\beta_2$  receptorok izgalma miatt ellazítja a méh simaizomzatát, ezért szülészetben fenyegető koraszülés ellen alkalmazzák a korai kontrakciók megszüntetésére. Mellékhatásai és ellenjavallatai az előző készítménynél felsoroltakkal megegyezik. Az injectio maximális adagja 3 ampulla, a tablettáé 3 x 2, az elixiré 3 x 10 ml naponta.

**+BRICANYL TURBUHALER** inhalatios por (0.5 mg terbutalinium sulfuricum adagonként, palackonként 200 mg hajtógáz, vivőanyag, és tartósítószer nélkül). A terbutalin izgatja a  $\beta_2$  receptorokat s így a cAMP szintjének növelésével csökkenti az intracelluláris  $Ca^{2+}$  koncentrációját, így hörgőtágulathoz vezet. A  $\beta_1$  receptorokat csak nagy adagban stimulálja. A terbutalin a hízósejtekből történő mediátorfelszabaduláson túlmenően és a bronchusok relaxációja mellett ellazítja az erek valamint a méh simaizomzatát is. A terbutalin hatástartama általában 4-6 óra, de a retard készítményeivel akár 12 órás is elérhető. A terbutalint elsősorban az egyéb  $\beta_2$ -stimulátorokra nem megfelelően reagáló betegek eseteiben alkalmazzák. Használják asthma bronchiale, chronicus bronchitis, tüdőemphysema kezelésére. Mellékhatásként tachycardia, anginás panaszok, tremor, izomrángások, nyugtalanság jelentkezhethet. Allergiás reakciók (anaphylaxia, gége-oedema, urticaria, exanthema) ugyancsak kialakulhatnak. A terbutalint tilos adni, ha aneurysma, aorta stenosis, hypertonia, hyperthyreosis, tachycardia és phaeochromocytoma áll fenn. Gyógyszerkölsönhatások miatt a terbutalint tilos együtt adni nemszelektív  $\beta$ -blokkolókkal, hiszen a  $\beta_2$  receptorok blokkja miatt a bronchustágító hatás megfordulhat és súlyos asthmás rohamok jelentkezhethetnek. Diureticumok, digitális készítmények, szteroidok hatásait a terbutalin fokozhatja, hiszen csökkenti a szérum  $K^+$  szintjét. Viszont a terbutalin az orális antidiabeticumok hatásait csökkenti. MAO bénítókkal történő együttadás esetén súlyos keringési és központi idegrendszeri zavarok alakulhatnak ki. Halogéntartalmú anaestheticumokkal együtt alkalmazva vérnyomásesés és arrhythmia alakulhat ki. Mivel a  $\beta_2$ -stimulátorok emelik a vércukorszintet, ezért a betegek vércukorszintjét időnként ellenőrizni kell az EKG kontroll mellett. Szoptatás alatti alkalmazása kerülendő, mert a terbutalin átjut az anyatejbe és így a magzatban keringési zavarokat okoz. A terbutalin a  $\beta_2$  receptorok izgalma miatt az asthma kezelésére szolgál, hiszen a fentebb említett mechanizmus miatt bronchustágulatot okoz. A készítmény gátolja az endogén spazmogén mediátorok felszabadulását is. A terbutalin alkalmazása, mellékhatásai, gyógyszerkölsönhatásai megegyeznek az előbbi készítményeknél említettekkel. A szájon keresztül belélegzett terbutalin hatása percek alatt kifejlődik és kb. 5-6 órás hatást biztosít. Az adagja 6 óránként 1 belégzés (0.5 mg) mely szükség esetén 2 belégzésre emelhető.

**+BERODUAL** aerosol inhalatios oldat (15 mg fenoterolium bromatum + 6.3 mg ipratropium bromatum 21 g-os palackonként). Kombinált készítmény, amelyet szájon keresztül kell belélegezni. A fenoterol a  $\beta_2$ -receptorok stimulálásával, az ipratropium bromid pedig az  $M_3$ -receptorok (muszkarin receptorok) blokkolásával, az acetilkolin hatásainak antagonizálásával fejt ki a hatását. Alkalmazzák acut vagy chronicus asthma bronchialeban, emphysemával társuló bronchitisben. Steroidokkal együtt is használható chronicus obstructiv légúti megbetegedésekben. Tilos adni szívhypertrophia és arrhythmia fennállásakor. Mellékhatásként tremor, idegesség, fejfájás, szédülés, palpitatio jelentkezhethet. A  $\beta_2$ -stimulátorok súlyos hypokalaemiát okozhatnak, ezért igen gyakori az arrhythmia kifejlődése

az alkalmazásuk során. Gyógyszerkölsönhatás alakul ki a fenoterol s egyéb sympathomimeticumok, valamint a xanthin származékok között (hatásfokozadás). Nem szelektív  $\beta$ -blokkolókkal együtt alkalmazva potenciálisan csökken a fenoterol hörgőtágító hatása. Az egyidejűleg alkalmazott steroidok és diureticumok súlyosbítják a  $\beta_2$ -agonisták által kiváltott hypokalaemiát, s a kialakuló hypokalaemia miatt megnő a digoxinnal kezelt betegekben az arrhythmia kialakulásának veszélye. MAO gátlók, tricyclikus antidepresszánsok, anaestheticumok (halothan, enfuran) fokozzák a  $\beta_2$ -agonisták kardiovascularis hatásait, ezért a fenoterol kombinációja az említett gyógyszerekkel igen nagy körültekintést igényel. Maximális napi adagja felnőtteknek 4 x 1-2 ml (20-40 csepp), mely fiziológiás sóoldatba csepegtetve szájon keresztül belélegezendő. Gyermekeknél az adag felére vagy harmadára csökkentendő.

**+BEROTEC N** inhalatios aerosol (30 mg fenoterolium bromatum 10 ml adagolószelepes palackonként), inhalatios caps., (0.2 mg fenoterolium bromatum), inhalatios oldat porlasztáshoz (1 mg fenoterolium bromatum 20 ml-es üvegekben). Az acut és chronicus reverzibilis hörgőszűkülettel járó rohamok megszüntetésére egyaránt alkalmas. A készítmények hatása, mellékhatása, alkalmazása és gyógyszerkölsönhatása az előbb említett készítmény fenoterol komponens hatásaihoz hasonló. Az inhalatios aerosol alkalmazásakor felrázást követően szájon keresztül kell 1-2 adagot belélegezni, s ekkor az asthmás roham azonnal enyhül. Az inhalatios capsulákat nem szabad lenyelni, hanem kizárólag az Inhalator Ingelheim belégzőkészülékkel kell belélegezni, maximum 4 x 2 capsulát naponta. A BEROTEC inhalatios oldat javasolt mennyiségét fiziológiás sóoldattal 3-4 ml végtérfogatig kell hígítani, majd porlasztót alkalmazva az oldat teljes mennyiségét be kell lélegezni. Általában 10-20 csepp fenoterolt (0.5-1 ml) kell sóoldattal felhígítani és porlasztóval belélegezni, naponta maximum 2-szer. Rendszeres orvosi ellenőrzés szükséges a kezelés időtartama alatt.

Hosszú hatású  $\beta_2$ -agonista készítmények:

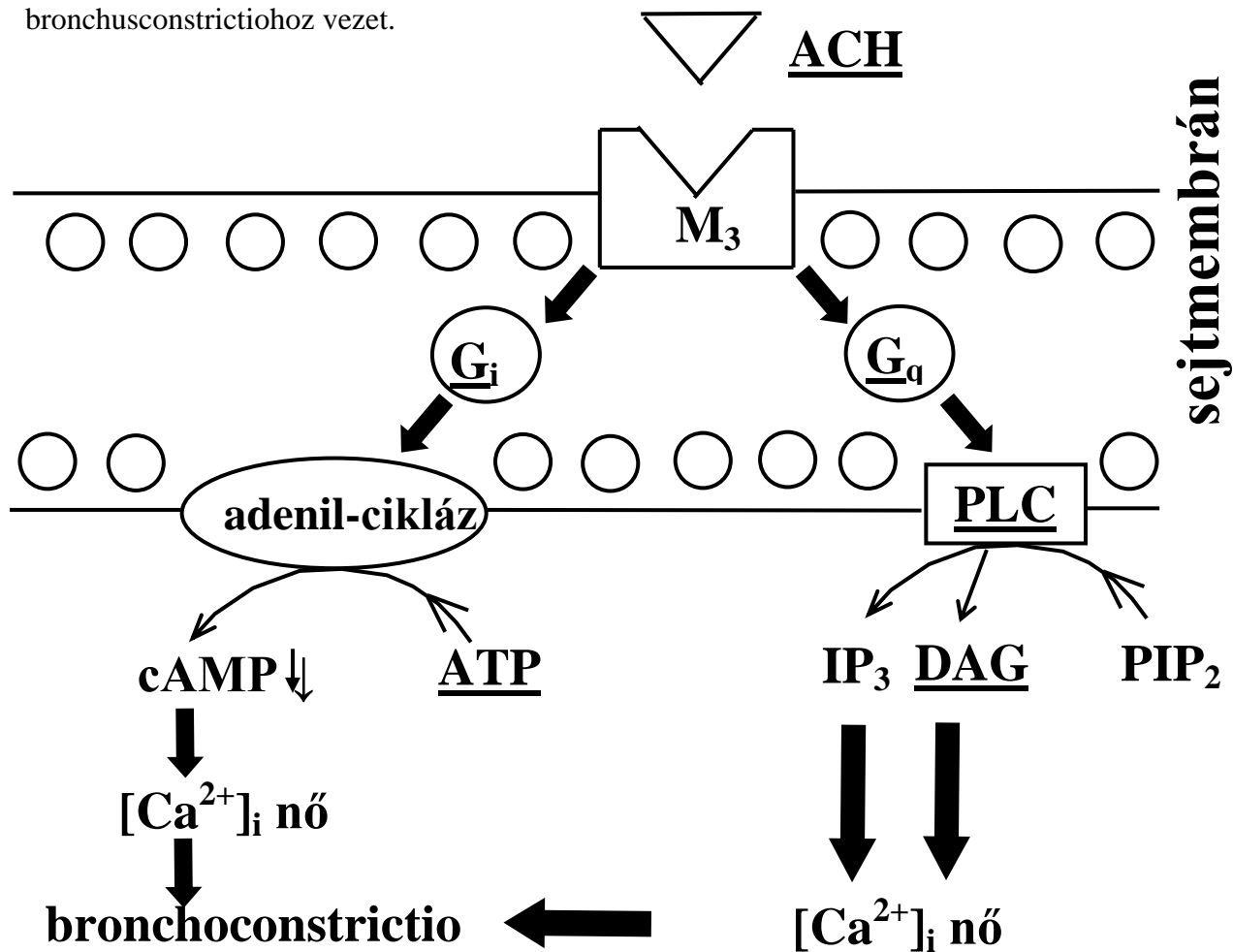
**+SEREVENT EVOHALLER** (25 mcg/ adag salmeterol), **+SEREVENT DISKUS** ( 50  $\mu$ g/adag salmeterolum ) por inhalációhoz. Kizárólag szájon keresztül diskhaler-rel (inhaláló készülék) alkalmazható. Acut asthmás roham kezelésére nem alkalmazható, mert a hatása az alkalmazástól számítva 20 perc múlva kezd kifejlődni, viszont a hatás 12 órán keresztül tart. Asthma megelőzésére és fenntartó kezelésére, valamint chronicus bronchitisben alkalmazható, bár sympathomimeticumok rendszeres használata egyes adatok szerint csökkentheti a  $\beta_2$ -receptormechanizmus érzékenységét. Mellékhatásként arrhythmia, fejfájás, remegés, hypokalaemia kialakulhat. Paradox módon bronchusgörcs is létrejöhet, s ilyenkor azonnal fel kell függeszteni az adagolást. Túlérzékenységi reakciók ugyancsak kifejlődhetnek. A salmeterolt tilos együtt adni nem szelektív  $\beta$ -blokkolóval, mert az utóbbi készítmény antagonizálja a salmeterol bronchodilatator hatását. A salmeterol együttadása kerülendő egyéb  $\beta$ -receptor agonistákkal, MAO-bénítőkkel, és tricyclikus antidepresszánsokkal a kardiovascularis hatás fokozódása miatt. Az inhalációs aerosol és por maximális napi adagja egyaránt 2 x 2 adag (2 x 50  $\mu$ g) belégzése.

**+OXIS TURBUHALER** por inhalációhoz (formoterolum fumaricum). A készülék által adagolt gyógyszer mennyiség 6 és 12  $\mu$ g formoterolt tartalmaz adagonként. A gyógyszert inhaláló készülék segítségével szájon keresztül juttatjuk a légutakba. A hatás a belégzést követően 2-3 perc alatt jelentkezik, és 12 órán keresztül tart. A formoterolt olyan betegeknek alkalmazzuk akiknél folyamatos hörgőtágító terápiára van szükség. Nem alkalmazhatjuk thyreotoxicosisban, obstructiv cardiomyopathiában, szoptatás és terhesség esetén. A

gyógyszer mellékhatásai és gyógyszerkölsönhatásai az egyéb  $\beta_2$ -izgatók hatásaihoz hasonlóak. Maximális adagja reggel és este 2 belégzés.

### b). Anticholinerg (antimuscarin) szerek

Az antimuscarin (atropinhoz hasonló hatású) szerek egyaránt gátolják a parasymphaticus idegvégződésekben praesynapticusan elhelyezkedő  $M_2$  muszkarinreceptorokat és a hörgők simaizomzatában, valamint a nyákmirigyekben elhelyezkedő  $M_3$  receptorokat. Tehát, a hörgők működését cholinerg szempontból az  $M_3$  receptorok szabályozzák. A hörgőtágító hatással rendelkező anticholinerg szerek viszont nem gátolják a ganglionsejtekben elhelyezkedő  $M_1$  és nikotin receptorokat. Az asthmás roham a cholinerg rendszeren keresztül akkor jön létre mikor a parasymphaticus rendszer dominál, ezért az főképpen éjjel jelentkezik. A felszabaduló nagy mennyiségű acetilkolin a hörgőszűkületet két úton hozza létre. Az acetilkolin izgatja az  $M_3$  receptorokat (12. ábra) melyek a  $G_q$  proteineken keresztül: 1). Stimulálják a foszfolipáz C-t (PLC), s ennek következtében a foszfatidilinozitol-4,5-bifoszfátból ( $PIP_2$ ) diacilglicerol (DAG) és inozitol-trifoszfát ( $IP_3$ ) képződik melyek fokozzák az intracelluláris szabad  $Ca^{2+}$  szint emelkedését, amely simaizomkontrakciót eredményez. 2). Az  $M_3$  receptorok stimulálása az inhibitoros G proteineken keresztül gátolják az adenilát cikláz enzimet, amely a cAMP szint csökkenéséhez, s azon keresztül az intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint emelkedéséhez és bronchusconstrictiohoz vezet.



12.ábra

Az atropinszerű hatással rendelkező gyógyszerkészítmények (antimuscarin szerek, az acetilkolin kompetitív antagonistái) tehát az  $M_3$  receptorok működésének gátlásával, illetve az acetilkolin kötődésének megakadályozásával az  $M_3$  receptorokhoz, meggátolják a bronchusgörcs kialakulását. Viszont az atropinszerű hatással rendelkező anyagoknak nincsen terápiás értékük (hatásuk) az egyéb gyulladásos mediátorok, így a hisztamin, szerotonin, prosztaglandinok, leukotriének, vagy az antigének által kiváltott bronchospasmus megelőzésében.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ ANTICHOLINERG (ANTIMUSCARIN) HATÁSÚ GYÓGYSZEREK:**

**+ATROVENT N** inhalációs aeroszol (0.021 mg/ adag ipratropium bromatum). Az ipratropium bromatum a bronchodilatációs hatást a hörgők simaizomzatán lévő  $M_3$  cholinerg receptorok blokkolása útján fejt ki. A nervus vagus efferens impulzusainak bronchoconstrictos hatását is gátolja. Az ipratropium bromatum helyi hatást gyakorol a légutak simaizomzatára, s csak igen kismértékben szívódik fel a tüdő felületéről, ezért keringési mellékhatásai szinte elenyészők, ezért szív és keringési megbetegedésekben nagy biztonsággal alkalmazható. Alkalmazzák reverzibilis bronchospasmussal járó chronicus obstructív légúti megbetegedésekben, mint pl. asthma bronchialeban és tüdőemphysemával járó chronicus bronchitisben a tünetek megelőzésére vagy enyhítésére. Acut esetben is hatékony, a belégzést követően kb. 5 perc múlva jelentkezik a hatás. Az ipratropium bromatumot tilos együtt adni atropinnal és származékaival, illetve azokra kialakult érzékenység esetén, továbbá prostatahyperplasia következtében kialakult vizelet pangásban. Mellékhatásként kialakulhat száj- és torokszárazság, orális candidiasis, fekélyek a szájon és az ajkakon. A szembe kerülve szűkzúgú glaucomában fokozódhat a szembenyomás, ilyenkor pupillaszűkítő szemcseppeket (pl. pilocarpin) kell alkalmazni. Az ATROVENT aeroszol maximális napi adagja 3 x 2 belégzés. Az inhalációs oldat maximális napi adagja felnőtteknek 4 x 2 ml. Az oldatot fiziológiás sóoldattal 3-4 ml végtérfogatra kell hígítani majd porlasztó segítségével szájon keresztül belélegezni a teljes mennyiséget. Az ATROVENT inhalációs capsula kizárólag az Inhalator Ingelheim M típusú belégzőkészülékkel alkalmazható szájon keresztüli belégzésre. A capsulát lenyelni nem szabad. Az ATROVENT mindegyik kiserelési formája  $\beta_2$ -receptor agonistákkal együtt is alkalmazható a hatás fokozása érdekében.

### **c). Metilxantinok**

A metilxantinok növényi eredetű alkaloidok, melyeket több mint 50 éve használnak hörgőtágításra, hiszen a metilxantinok, elsősorban a theophyllin, erőteljesen ellazítja a bronchusok simaizomzatát. Hatásaikat úgy fejtik ki, hogy gátolják a foszfodiészteráz enzimet (a 3-as és 4-es izoenzimet, hiszen a foszfodiészteráz bontja el a cAMP-t) és antagonizálják az adenosin receptorokat (a hörgőkben az  $A_1$ -et). Ezáltal emelik a simaizomsejtekben a cAMP koncentrációját, amely a bronchus simaizomzatában az intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint csökkenéséhez és így bronchustágulathoz vezet. A theophyllin bronchustágító hatásáért felelős még az endogén catecholaminok felszabadításának fokozása és a prosztaglandinok szintézisének gátlása is. A theophyllin etiléndiamin tartalmú kombinációja az aminophillin, amelynek fő indikációs területe az asthma bronchiale, bronchitis spastica, paroxysmalis dyspnoe, cerebrális keringészavarok, claudicatio intermittens. A metilxantinok stimulálják a központi idegrendszert, csökkentik a perifériás rezisztenciát és a vénás nyomást. A készítmények legfontosabb mellékhatása a nem kívánt szívhatások, hiszen a metilxantinok a

cAMP szint emelése miatt a szívben arrhythmákat okoznak, ezért szívinfarktusban szenvedő betegeknél nem adhatók bronchustágítóként. Mellékhatásként nagyobb dózisok alkalmazásakor fejfájás, arc kipirulása, hányinger, idegesség, álmatlanság, gasztrointesztinális zavarok, görcsök, arrhythmák kialakulhatnak. A xantinszármazékok óvatosan adhatók antihypertensiv szerekkkel mivel a vérnyomásesés és az esetleges reflexes tachycardia nagymértékű lehet. Sympaticus izgatókkal együtt alkalmazva a KIR-re gyakorolt toxicus hatások fokozódhatnak.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZEREK:**

**DIAPHYLLIN** tabl., (150 mg aminophyllinum), végbélkúp (150 mg aminophyllinum), **DIAPHYLLIN VENOSUM** inj., (240 mg aminophyllinum). A tableta, kúp és injectio maximális napi adagja az előbbi sorrendben felnőtteknek 600 mg, 2 kúp, és 1 iv. injectio.

+**EGIFILIN** retard caps., (50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg vagy 400 mg theophyllinum). Maximális napi adagja felnőtteknek 600 mg.

+**EUPHYLONG** retard caps., (100 mg, 200 mg, 300 mg vagy 400 mg theophyllinum). Maximális napi adagja felnőtteknek 600-1200 mg. +**EUPHYLONG** iv. inj., (200 mg theophyllinum). Maximális napi adagja felnőtteknek 2 inj.

+**RETAFYLLIN** retard tabl., (200 mg vagy 300 mg theophyllinum). Maximális napi adagja felnőtteknek 600 mg.

+**THEOPHTARD** retard tabl., (150 mg vagy 300 mg theophyllinum). Alkalmazzák az asthma bronchiale, chronicus bronchitis, tüdőemphysema kezelésére. Sikeresen alkalmazható alvási apnoe syndroma, cor pulmonale adjuvans kezelésére. A gyógyszerkészítmény ellenjavallatai, mellékhatásai, gyógyszerkölesönhatásai a theophyllin fentebb leírt hatásaival megegyeznek. Maximális napi adagja felnőtteknek 900 mg.

+**THEOSPIREX** retard tabl., (150 mg vagy 300 mg theophyllinum) inj. (200 mg theophyllinum). Az acut és chronicus bronchospasmussal járó megbetegedések kezelésére alkalmas. Maximális napi adagja felnőtteknek nem haladhatja meg a 900 mg-ot.

### **d). Glucocorticoid antiasthmaticumok**

A glucocorticoidok hatásának létrejöttéhez a hormon-receptor kapcsolat létrejötte alapvető fontosságú. Vannak viszont olyan szteroidok, amelyek kötődnek ugyan a receptorokhoz, de hormonhatást nem váltanak ki. A mellékvesekéregben termelődő szteroidok szteránvázas hormonok melyeknek előanyaga a koleszterin és kisebb mértékben az acetát. A szteroid hormonokat termelő mellékvesekéreg három zónára osztható: 1). a zona glomerulosa (külső zóna): a só- és vízháztartásért felelős mineralocorticoidok; 2). a zona fasciculata (középső zóna): a szénhidrát és fehérje anyagcseréért felelős glucocorticoidok; 3). a zona reticularis (mellékvesekéreg belső zóna): az adrenalis androgén hormonok fő képzési helye.

A mellékvesében képződő glucocorticoidok mennyisége a hypophysis és a hypothalamus által kontrollált, s ezt a feed back mechanizmust az ACTH (adenocorticotropin) szabályozza. A keringésben a glucocorticoidok megemelkedett szintje visszazorítja a hypophysisben termelődő ACTH szintjét, s ez az ACTH csökkenés a mellékvesében csökkent corticosteroidtermelést idéz elő. A mellékvese mineralocorticoid termelésének fő szabályzója viszont végsősoron a szövetek  $\text{Na}^+$  tartalma (a mineralocorticoid termelést közvetlenül az angiotenzin II, az ACTH és a hyperkalaemia serkenti). Ha a táplálékfelvétellel együtt csökken a szervezetbe került  $\text{Na}^+$  mennyisége, vagy fokozódik a  $\text{Na}^+$  ürítése a vizelettel, akkor nő az aldosterontermelés, a fokozott  $\text{Na}^+$  bevitel pedig

csökkent aldosterontermelést vált ki. Az aldosteron és a  $\text{Na}^+$  közötti kölcsönhatás szerepét részletesen a diureticumok fejezete tárgyalja, hiszen az aldosteron és a  $\text{Na}^+$  közötti kölcsönhatás a szervezet só-vízháztartásának a legfőbb szabályozója.

A glucocorticoidok farmakológiai hatásai az alábbiakban foglalhatók össze:

1). A glucocorticoidok, ahogyan az elnevezésben is szerepel, a glukóz felvételét (a sejtekbe) és felhasználását csökkentik. Növelik a gluconeogenesis mértékét, hyperglycaemiát okozva. A vércukorszintemelkedés miatt növekszik az insulinszekréció (anabolikus hatás). A glucocorticoidok hatására csökken a fehérjeszintézis, fokozódik a fehérjelebontás (katabolikus hatás), elsősorban az izmokban.

2). A corticosteroidok immunoszuppresszív és antiinflammatorikus hatásokkal rendelkeznek, s csökkenteni képesek mind a korai, mind pedig a késői gyulladásos tüneteket.

3). A glucocorticoidok hatására a  $\text{Na}^+$  és víz retenciója következik be a vesében, továbbá fokozódik az adrenerg receptorok expressziója az érfalban, mely a norepinephrin vasoconstrictor hatását facilitálja (permissív hatás) és csökkenti az érfal permeabilitását.

4). A szteroidok növelik az ulcus kialakulásának veszélyét. Hypercortisolismusban és Cushing kórban magas az ulceratio veszélye.

5). Csökkentik a  $\text{Ca}^{2+}$  bevitelét a csontokba és fokozzák a  $\text{Ca}^{2+}$  kiürítését onnan, tehát súlyos osteoporosis jön létre, amely irreverzibilis.

6). A tüdőben, amely az asthma terápiája szempontjából fontos, a glucocorticoidok gátolják a foszfolipáz A2-t, s így az arachidonsav termékek (leukotriének, prosztaglandinok) képződését. A PAF termelődését is gátolják. Csökkentik a gyulladásos sejtes elemek migrációját. Növelik a  $\beta_2$  agonisták hatását, a cAMP szintet, de direkt bronchospasmust oldó hatásuk nincs. Gátolják az interleukin és citokinreceptorok expresszióját, és a szenzoros idegvégződésekben a neuropeptidok hatásait. A glucocorticoidok csökkentik a mucus viszkozitását, amely annak könnyebb eltávolítását eredményezi a csillószőrökön keresztül.

A glucocorticoidok mellékhatásai a fentebb említett farmakológiai hatásokból következnek, de ebben a fejezetben azon mellékhatásokat említjük, amelyek akkor fejlődhetnek ki, ha a glucocorticoid tartalmú gyógyszerkészítményeket antiasthmicumként inhalálás formájában alkalmazzák. Így a legfontosabb mellékhatások között említendő a glucocorticoidokkal szembeni túlérzékenység, orr-, száj-, torokszárazság, allergiás bőrreakciók, rekedtség, orális alkalmazáskor a szájban *Candida albicans* fertőzés és soor (torok-candidiasis) kialakulása (ez utóbbi megelőzhető, ha alkalmazás után a szájat vízzel kiöblítjük). *Candida albicans* fertőzés esetén párhuzamosan antimycoticus terápiát is kell alkalmazni. A glucocorticoidok mint antiasthmicumok, a kémiai szerkezettől függően, ellenjavalltak a terhesség első harmadában, de leginkább a terhesség egész periódusa alatt. Amennyiben a glucocorticoidok használata során túlérzékenység jelentkezik, vagy pedig fertőzés következik be, alkalmazásukat azonnal abba kell hagyni.

## FORGALOMBAN LÉVŐ GLUCOCORTICOID ANTI-ASTHMATICUMOK:

**+BUDESONID EASY** inhalatios aerosol (0.1, 0.2 és 0,4 mg budesonidum adagonként). Nem halogénezett glucocorticoid, mely helyi hatásokkal rendelkezik szisztémás mellékhatás nélkül, de a kezdeti hatás, mint általában a glucocorticoidok esetén, kb. 6 óra múlva kezdődik, és a teljes hatás kifejlődéséhez néhány napra van szükség. Maximális napi adagja felnőtteknek 4 x 2 belégzés.

**++PULMICORT, MIFLONIDE, AEROX** adapteres inhalatios aerosol (10.5 mg vagy 22 mg budesonidum 14.7 g vagy 7.7 g szuszpenziós palackonként), **++PULMICORT**



**TULBUHALER** por inhalatiohoz (100 µg/adag, 200 µg/adag vagy 400 µg/adag budesonidum).

+**FLIXOTIDE EVOHALER** inhalatios aerosol (50 µg, 125 µg vagy 250 µg fluticasonum propionicum adagonként, adogolószelepes palackokban), +**FLIXOTIDE Diskus** por inhalatiohoz (100 µg, 250 µg vagy 500 µg fluticasonum propionicum adagonként, a rotadisk 4 adagot tartalmazó aluminium korong).

#### e). Nátrium kromoglikát és származékai

A kromoglikát nem rendelkezik hörgőtágító hatásokkal, hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy a hízósejtek membránjának stabilizálásával megakadályozza a hízósejtek degranulációját, s így a bronchusszűkítő gyulladási mediátorok (hisztamin, leukotriének) hízósejtekből történő felszabadulását. Az említett hatásmechanizmussal összefüggésben a kromoglikát csökkenteni képes az intracelluláris  $Ca^{2+}$  koncentrációt, a gyulladásokban szerepet játszó sejtek (neutrophil, eosinophil, hízósejt, macrophag) kemotaxisát, gátolja a foszfodiészteráz enzimet és a vagus-reflexet. Preventív gyógyszerként alkalmazható asthmában, elsősorban antigénnel kiváltott korai és késői bronchitisekben, terhelésre, ipari anyagok által kiváltott és aspirin okozta hörgőkonstrikcióban. Megakadályozza a késői típusú asthmás rohamok kialakulását. Nem alkalmas viszont asthmás rohamok akut kezelésére. Ellenjavallt a terhesség első három hónapjában és gyógyszer-túlérzékenység esetén (ritkán fordul elő). Mellékhatásként dermatitis, myosis és gastroenteritis kialakulhat. A szervezetben a nátrium kromoglikát nem bomlik le, hanem változatlan formában kiürül az epével és a vizelettel.

#### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

A teljesség kedvéért kell megemlíteni a forgalomban lévő natrium kromoglikátos szemcseppeket és orrcseppeket, amelyeket természetesen nem asthma kezelésére, hanem allergiás conjunctivitis és rhinitis kezelésére használnak, hiszen a hatóanyag meggátolja a hízósejtek degranulációját a sejtmembrán stabilizálásával, s így elmarad a hisztamin és egyéb gyulladási mediátorok felszabadulása.

+**LECROLYN** szemcsepp, (20 mg/ml vagy 40 mg/ml natrium cromoglicicum), maximális napi adagja 4 x 2 csepp.

+**OPTICROM** szemcsepp, (200 mg natrium cromoglicicum 10 ml oldatban). Alkalmazható keratoconjunctivitis vernalis, idült conjunctivitis allergica, és szénanáthához társuló conjunctivitis allergica eseteiben. Maximális adagja naponta 4 x 2 csepp a kötőhártyára cseppentve.

+**TALEUM** szemcsepp, (200 mg natrium cromoglicicum 10 ml oldatban), orrspray, (330 mg natrium cromoglicicum 15 ml oldatban), a szemcsepp az allergiás conjunctivitis, az orrspray pedig az allergiás rhinitis megelőzésére szolgál. A szemcsepp maximális adagja naponta maximum 4 x 2 csepp, az orrspray adagja pedig 6 x 1 adag az adagolószerkezettel az orrba fecskendezve.

#### f). Leukotrién blokkolók

A leukotrién blokkolóknak jelentős szerepe van az asthma bronchiale gyulladós folyamatai okozta bronchoconstrictio megelőzésében, a légúti oedema kialakulásának mérséklésében és a sejt-események (pl. eosinophil) tüdőszövetbe történő migrációjának meggátolásában. A leukotrién blokkolók (kompetitív antagonisták) hatásaikat specifikusan a

leukotrién receptorokon fejtik ki. A leukotrién blokkolók elsősorban a leukotrién C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> és E<sub>4</sub> hatását gátolják, megakadályozva így a kapillárisok permeabilitásának fokozódását. A készítmények hatásosak a fizikai terhelés, a levegőszennyeződésben található SO<sub>2</sub>, parlagfű, nyúlszőr, macskaszőr és kevert antigének által okozott korai és késői légúti gyulladás intenzitásának csökkentésére. β<sub>2</sub> receptor izgatókkal történő együttadása az antiasthmaticus hatás fokozódását váltja ki, melyet terápiásan is kihasználnak. A leukotrién blokkolókat májbetegség, terhesség és szoptatás alatt nem ajánlatos alkalmazni. A készítmények felezési ideje kb. 10 óra, ezért maximum reggel és este 1 tabl. alkalmazható.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**ACCOLATE** tabl., (20 mg vagy 40 mg zafirlukastum). A zafirlukast orálisan adható, szelektív kompetitív antagonistája a leukotrién C<sub>4</sub>-nek, D<sub>4</sub>-nek és E<sub>4</sub>-nek melyek az SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis komponensei). Adagja naponta maximum 2 x 40 mg.  
+**SINGULAIR** tabl., (10 mg montelukastum) +**SINGULAIR Junior** rágótabletta (5 mg montelukastum). Adagja naponta általában 1 tablettá.

#### **D. Légutak (alsó) fertőző betegségeinek kezelése**

Klinikai szempontból a légutak acut és chronicus gyulladásai különböztethetők meg. Az acut kórképek közé sorolhatók a pneumoniák (az alveolusok acut gyulladása röntgenfelvételen infiltrátummal) és az acut bronchitisek. A pneumoniák tovább oszthatók aszerint, hogy közösségben vagy pedig kórházakban szerzett pneumoniáról beszélünk, vagy pedig atípusos, aspirációs, immunrendszerrel összefüggő (immunhiányos), vagy pedig recidiváló tüdőgyulladással állunk szemben. A chronicus elváltozások közé sorolhatók a chronicus bronchitisek és a bronchiectasiák.

A közösségben szerzett pneumonia kórokozói elsősorban a Streptococcus pneumoniae, a Hemophilus influenzae, és a Mycoplasma. Ezen baktériumok ellen cephalosporinok, ampicillin és amoxicillin származékok, valamint makrolidok a hatásos készítmények. Idős korban a kísérőbetegségként fellépő pneumoniákban a Hemophilus influenzae és Streptococcus pneumoniae mellett egyéb Gram-negatív baktériumok is oki szerepet játszanak, amelyek kezelése elsősorban a már említett cephalosporinokkal és ampicillin-származékokkal történik. Az atípusos pneumoniák kórokozói Legionella és Mycoplasma lehetnek, melyek terápiája makrolidok, tetracyclinek és quinolonok segítségével történik. A pneumoniák kezelésének kezdetén a betegség tüneteinek megszüntetése a fontos, a későbbi fázisban a gyógyulás szempontjából az infiltrátum felszívódásának követése a meghatározó. A forgalomban lévő pneumonia kezelésére szolgáló készítmények részleteiben az antibiotikumok tárgyalásánál kerülnek felsorolásra.

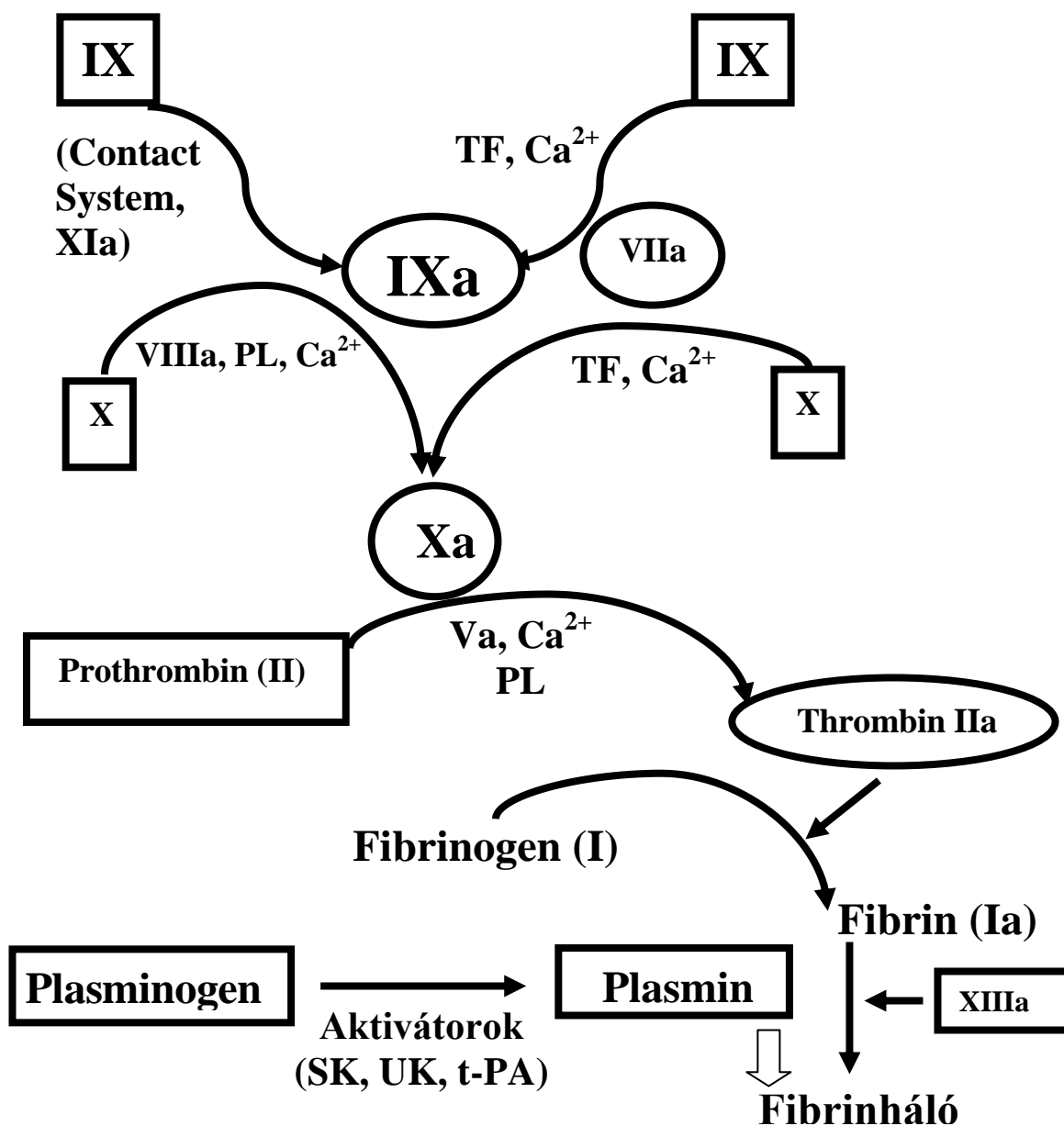
A bronchitisek csoportjában az acut bronchitis kezelése során általában viszonylag gyorsan következik be a javulás. A chronicus bronchitiseknek két fő csoportja van, az egyikben a légúti gyulladások dominálnak, a másik formánál pedig a gyulladás következtében létrejött légzőfelületcsökkenés miatti fulladás, illetve az obstructív bronchitis a jellemző. Ezekben általában hosszadalmas (hónapokig tartó) terápiára kell számítani. Az alsó légutak baktériumok okozta gyulladásos bronchitiseit Gram negatív és pozitív kórokozók egyaránt kiválthatják. A kórokozók penicillinekkal szembeni rezisztenciája egyre inkább növekszik, ami sajnálatos módon gyakran más antibiotikumok iránti érzékenységszűküléssel szövődik (multirezisztencia).

A pneumoniák és bronchitisek elsődleges kórokozója általában a Hemophilus influenzae, ezért a kezelést ennek megfelelően kell megválasztani és cephalosporinok adása

indokolt, bár a fertőzést okozó kórokozók megállapításához váladékból történő baktérium-tenyésztés adhat pontos iránymutatást.

## VIII: A VÉR ÉS VÉRALVADÁS GYÓGYSZERTANA

A haemostasis a vér jellemző és legfontosabb tulajdonsága, mely segítségével a vér a vascularis rendszerben folyékony marad, de onnan kikerülve megalvad s megakadályozza a további vérvéztést. A haemostasis kórosnak tekintendő, ha a vér az érpályán belül megalvad (thrombosis), vagy pedig a vér az érpályát elhagyva sem alvad meg (haemorrhagiás diathesis). A vér tulajdonságait fiziológias körülmények között az erek belső falának sejtrétege, az endothel biztosítja, szoros kölcsönhatásban állva a vér alakos elemeivel (vérlemezke, vörösvértest, fehérvérsejt). Az érpálya sérülésekor az első válasz az érösszehúzódás, mely a véráramlás csökkenését eredményezi a sérült területen, s ez elősegíti a vérlemezkek (thrombocytá vagy 'platelet') érfalon történő megtapadását (adhesio). A vérlemezkékből felszabaduló anyagok és a sérült szövetek egyes molekuláinak ('tissue factor') hatására a plazma megalvad (coagulatio).



13. ábra. A véralvadás mechanizmusa

PL: Phospholipid, TF: tissue factor (szöveti faktor); Va, VIIa, IXa és Xa: V-ös, VII-es, IX-es és X-es aktivált faktorok; SK: streptokinase, UK: urokinase; t-PA: tissue plasminogen activator (szöveti plasminogen aktivátor).

Az ismert alvadási faktorok többsége a folyékony vérben inaktív (zymogen) formában keringő proteáz, melyek közül a XII-es (intrinsic út, 'contact system') és a VII-es (extrinsic út) külső behatásra aktiválódni képes. Az aktív XIIa és VIIa kaszkádszerűen aktiválják a többi faktort felhasználva nem-proteáz típusú faktorokat is (kalcium, vérlemezke phospholipid: PL, szöveti faktor: TF), ahogyan a 13. ábra is mutatja. A coagulatio központi lépése a prothrombin-thrombin átalakulás. A két végső lépés a fibrinogen(monomer)-fibrin(polymer) átalakulás. Ezt a fibrinogen thrombin általi limitált proteolysise teszi lehetővé, illetve a fibrinszálak hálózáttá alakítása, melyet a thrombin által aktivált XIIIa (Laki-Lóránd) faktor végez el.

A vérben természetesen alvadásgátló molekulák is jelen vannak, mint pl. a prostacyclin, thrombomodulin, heparin, nitrogén oxid, melyek vasodilatációs és antithromboticus tulajdonságokkal egyaránt rendelkeznek. A plasmában természetesen a legkülönbözőbb inhibitorok is keringenek, melyek csökkent aktivitása a veleszületett thrombosis-hajlam oka. Ilyen természetes anticoagulánsok pl., a szerin-proteáz inhibitorok (szerpinek és az antithrombin III <ATIII>), melyek a IXa, Xa, XIa, XIIa és a thrombin hatásait közömbösítik, így akadályozva a véralvadás folyamatát. A fibrinolyticumok pedig a már kialakult fibrin illetve thrombus feloldását segítik elő.

**A vér gyógyszerterapeutikáját és a vérrre ható készítményeket az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:**

### **I. Véralvadásgátlók**

A). Az alvadási folyamat megindulását gátló készítmények (FVIIa/TF komplex, TF, FVIIa gátlása).

B). Thrombinképződés gátlása, az alvadási folyamat megszakítása (FIXa antitest, heparin és kismolekulás fragmentjei, K-vitamin antagonistá cumarinok, anticoaguláns aktivitás fokozása protein C-vel és thrombomodulinokkal)

C). Thrombin inhibitorok (hirudin és származékai)

### **II. Thrombocyta aggregációgátlók**

A). Vérlemezke-endothel kölcsönhatás (adhesio) gátlók

B). Aggregációgátlók

1). Receptorantagonisták

2). Thrombocytákban intracellulárisan ható gátlószerek

3). Egyéb thrombocyta aggregációgátlók

C). Procoaguláns aktivitást gátlók

### **III. Thrombolyticumok és fibrinolyticumok**

### **IV. Véralvadásgátló készítmények (vérzéscsillapítók)**

### **V. Vérképzésre ható (fokozó) készítmények**

1). Növekedési faktorok

2). Ásványi anyagok

3). Vitaminok

### **IA. Az alvadási folyamat megindulását gátló készítmények.**

A véralvadás kezdetét az FVIIa/TF (a VIIa alvadási faktor és tissue factor <TF> complexe) aktiválódása indítja el. Tehát, a szöveti faktor gátlásával az alvadási folyamat extrinsic útjának további lépéseire nem kerül sor. Az aktív helyén gátolt FVIIa (FVIIai) kompetitív módon gátolja az FVIIa kötődését a TF-hez. Hazánkban jelenleg ebbe a csoportba tartozó készítmények még nincsenek forgalomban.

### **IB. Thrombinképződés gátlása, az alvadási folyamat megszakítása**

A csoportba sorolhatók IXa faktor gátlók, antitestek, az endogén antikoaguláns aktivátorok, a glucosaminoglycánok (heparin, „low molecular weight heparin <LMWH>, K vitamin antagonisták, pl. cumarinok).

Heparin: A hízósejtek granulumaiban raktározódik, kémiaileg változó molekulatömegű (5-30 kDa), glucosaminoglycan szerkezetű molekula, mely 3 alegységből épül fel: (i) D-glukuronsavból, (ii) D-iduronsavból, és (iii) N-acetil-glukozaminból. A heparin hatását úgy fejt ki, hogy az antithrombin III (ATIII, egy proteáz gátló) komplexképződési sebességét az alvadási folyamatban részt vevő thrombinnal és IXa, Xa XIIa faktorokkal kb. 3500-szorosára növeli. A képződött komplexben a proteáz faktor inaktíválódik, a heparin molekula azonban a komplexből kiválva újra katalizál. A nagy molekulatömegű heparin (HMWH) elsősorban a IIa/ATIII, a kismolekulatömegű (LMWH) viszont főleg a Xa/ATIII komplex kialakulását segíti elő, elvonva ezzel az adott alvadási faktort a coagulációban való részvételtől. A heparin nem hat az alvadékba zárt thrombinra és más faktorokra. Az esetlegesen túladagolt heparin hatását protamin szulfáttal tudjuk felfüggeszteni. Érdeemes megemlíteni, hogy az eredetileg Na-só formájában létező heparint (melyet i.v. alkalmazhatunk) Ca-hoz kötve, a heparin subcutan is gyorsan felszívódó lesz, sőt az SNAC (módosított heparin Na-sója) orálisan és inhalálás útján is alkalmazhatóvá válik. A heparint viszont általában i.v. vagy pedig subcutan alkalmazzuk. Intramuscularisan tilos adni, mert haematomát okozhat. A heparint alkalmazzák vénás thromboemboliában, instabil anginában, pulmonalis emboliában és restenosis megelőzésére. Mélyvénás thrombosis kezelésére az LMWH-t alkalmazzuk. Az adagolást infúzióban, 1000 egység/óra sebességgel hajtják végre. Ritkábban 5000 egység/alkalom injectio formában történő adagolás is lehetséges. Profilaxisként veleszületett vagy szerzett thrombophilia kezelésére alkalmazható. A heparin és a LMWH nem jut át a placentán, ezért terhesség során is alkalmazható. Heparin adása tilos életet veszélyeztető vérzésekben és vérzékenységben szenvedőknél. Bázikus vegyületekkel az erősen savas heparin komplexeket képez, ezért hatása csökken, ez az alapja a protamin-szulfáttal történő közömbösítésnek is. A triciclicus antidepressánsok is közömbösíteni képesek a heparin hatását. A fehérjekötésekből a heparint leesorítják a nem-szteroid gyulladásgátlók és a béta-blokkolók, s ezért a szabadabbá váló heparin fokozza a vérzékenységet (hatásfokozódás). Mellékhatásként allergiás reakciókat, pl. autoimmun thrombocytopeniát okozhat. A heparin adagolásának hirtelen abbahagyása trombózis kialakulását eredményezheti, ezért fokozatosan, csökkentett dózisos alkalmazásával kell a heparin kezelést elhagyni. A kis molekulatömegű heparinokat főképp subcutan alkalmazzák injectio formájában.

Cumarinok (K-vitamin antagonisták): A cumarinok kis molekulatömegű zsírolékony gyógyszermolekulák. Hatásaikat a K-vitamintól függő alvadási tényezők (II, VII, IX, X faktorok, protein C és S) szintézisének gátlásával fejtik ki. A K-vitamin a májban a microsomalis gamma-karboxiláz kofaktora, amely enzim hatására gamma-karboxiláció jön

létre az említett alvadást befolyásoló fehérjék megfelelő glutaminsav-oldalláncain. A cumarinok a K-vitamin redukálódását gátolják az alvadási faktorok gamma-karboxylációja során, így megakadályozzák funkcióképes faktorok keletkezését. Orálisan alkalmazható készítmények, az adagolás megkezdése előtt azonban 1 napig heparint kell adni, majd 2-3 napig (amíg a cumarinaok anticoagulans hatása kialakul) heparinnal együtt javasolt adagolni. Alkalmazzák a készítményeket mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia recidiva megelőzésére. A cumarinok maximális dózisa 2-4 mg naponta. A cumarinokat előfordul, hogy éveken keresztül kell alkalmazni pl., műbillentyűs műtéteket követően. Ellenjavallt az adagolásuk vérzékenységekben, aktív nyombél és gyomorfekélyben, továbbá terhesség alatt, mivel átjutnak a placentán és embryopathiát, idegrendszeri rendellenességet, vérzéseket, spontán vetélést és koraszülést okozhatnak. Ritkán cumarin rezisztencia is kifejlődhet. Gyógyszerkölsönhatásba lépnek antibiotikumokkal és nem szteroid gyulladásgátlókkal, ezért együttes alkalmazásuk nagy körültekintést igényel. Érdekességként megemlítendő, hogy patkányirtószerként is alkalmazzák a cumarinokat. Túladagolás vagy mérgezés esetén K-vitamint kell alkalmazni (5 mg) és plazmacserét végrehajtani. Megemlítendő, ha valaki cumarin kezelés alatt áll, és foghúzást vagy egyéb kisebb műtétet szükséges az egyéni végrehajtani, akkor a műtét előtt 4-5 nappal le kell állítani a cumarin adagolását. A műtét után a cumarin adagolás megkezdése előtt 1 napig heparinkezelést kell alkalmazni, majd 2-3 napig együtt adandó a két anticoagulans.

### **IC. Thrombin gátlók (inhibitorok)**

A hirudin a *Hirudo medicinalis*-ban (orvosi pióca) található 65 aminosavból álló polipeptid mely a máig ismert legaktívabb thrombininhibitor. A thrombininhibitorok kötődhetnek a thrombin (i) aktív centrumához, az (ii) anionos kötőhelyhez, és az (iii) apoláros régióhoz. A hirudin mindhárom kötőhelyhez egyidejűleg kapcsolódik. A hirudint és hirudinhoz hasonló tulajdonságokkal rendelkező thrombininhibitor származékokat (hivaluridin, hirugen, argatroban, efegatran). Magyarországon ezeket a hirudin-készítményeket jelenleg nem alkalmazzák alvadástgátlóként.

Megemlítendők a thrombininhibitorok között a Xa inhibitorok, mint új típusú antikoagulánsok. Ide sorolandó a (i) kullancs (tick) antikoaguláns peptid (TAP), a (ii) mexikói nádalyban található antistasin (rATS), és a (iii) rekombináns mutáns Xa faktor. A Xa faktor inhibitorok klinikai fejlesztés fázisaiban vannak. A „tissue factor pathway inhibitor” (38 kDa polipeptid lipoprotein), mely az endothelsejtekből szabadul fel, a Xa faktor mellett gátolja a VIIa szöveti faktor aktivációját is.

Antithrombin III: Előállítása emberi plazmából történik liofilizáció útján, s felhasználás előtt kell közvetlenül feloldani injectióhoz való desztillált vízben. Mélyvénás thrombosis kialakulásának a megelőzésére alkalmas, mint thrombininhibitor. Kezdeti „telítő” dózisa 50 mg/kg/nap (1500 IU), majd a „fenntartó” adagja 30 mg/kg/nap (800-900 IU). Heparinnal együtt adva hatásfokozódás jön létre. Számos formája ennek a készítménynek Magyarországon forgalomban van.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ IA (Magyarországon nincs forgalomban), IB és IC CSOPORTBA TARTOZÓ (véralvadást gátló) KÉSZÍTMÉNYEK:**

#### ***IB. Heparin csoport véralvadás gátlói:***

**+HEPARIBENE-Na inj.**, (25000 IU heparinium natricum).

**+HEPARIBENE-Ca inj.**, (20000 IU heparinium calcicum).

**HEPARIN AL** gél (30000 IU heparinium natricum).

**DOLOBENE-ratio** gél (25000 IU heparinium natricum).

**+CONTRACTUBEX** gél (120 IU/mg heparinium natricum). Kombinált készítmény, allantoint (0.2 g 20 g kenőcsben) és vöröshagymakivonatot (extractum capae 2g, 20 g kenőcsben) is tartalmaz. Az allantoin keratolyticus tulajdonsággal a vöröshagymakivonat pedig puhító tulajdonsággal rendelkezik. Hegek és traumás inak contracturája ellen alkalmazható.

**LIOTON** gél (100000 IU heparinium natrium).

**+FRAGMIN** inj., (2500 IU, 5000 IU, 7500 IU, 10000 IU, 12500 IU, 15000 IU vagy 18000 IU anti-Xa dalteparinium natricum). Kis molekulatömegű heparin, s alkalmazása megegyezik a SANDOPARINnal.

**+CLEXANE** inj., (20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg vagy 100 mg anti-Xa enoxaparinium natricum mely megfelel 2000 IU, 4000 IU, 6000 IU, 8000 IU illetve 10000 IU heparin aktivitásnak). Az enoxaparin kis molekulatömegű (4500 Dalton) heparin. Mélyvénás thrombózisok kezelésére és megelőzésére alkalmazzák subcutan injectio formájában naponta egyszeri alkalommal. A **+CLEXANE Forte** injectio pedig 120 mg vagy 150 mg enoxaparinium sodiumot tartalmaz.

**+FRAXIPARINE** inj., (1900 IU, 2850 IU, 3800 IU, 5700 IU, 7600 IU, 9500 IU, 47500 IU vagy 142500 IU anti-Xa nadroparinium calcium), **+FRAXODI** inj., (11400 IU, 15200 IU vagy 19000 IU nadroparinium calcium).Valamennyi kis molekulatömegű heparinhoz hasonlóan a nadroparinium calcium is anti-Xa faktor hatással rendelkezik. Subcutan injectio formájában alkalmazzák, mint a többi kis molekulatömegű heparint.

**+FLUXUM** inj., (3200 IU, 4250 IU vagy 6400 IU anti-Xa faktor aktivitású parnaparinium sodium).

**+VESSEL Due F** inj., (600 ULS=lipasema egység sulodexidum). Glucosaminoglycan származék, melynek komponense 80%-ban heparin, s a Xa faktor működését blokkolja. Napi egyszeri alkalommal iv. vagy im. injectio formájában alkalmazzák thrombózis megelőzésére vagy kezelésére.

#### *K-vitamin antagonisták:*

**+SYNCUMAR** tabl., (2 mg acenocumarolum) és **+SYNCUMAR MITE** tabl., (1 mg acenocumarolum). Fő alkalmazási területe a mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia kezelése és megelőzése. Továbbá műbillentyűk beültetését és egyéb műtéti beavatkozásokat követő thrombosisveszély csökkentése. Az acenocumarol kezelés kis adag szalicilsavval kiegészíthető. Az acenocumarol hatása lassan fejlődik ki (5-7 nap), de lassan is szűnik meg az adagolás abbahagyását követően. A készítmény ellenjavallt, ha bármiféle belső vérzés veszélye fennáll. A vérképet és vesefunkciót a kezelés során ellenőrizni kell. A gyógyszerkészítmény túladagolása esetén (i) K-vitamint kell antidotumként alkalmazni orálisan vagy iv. (5 mg/alkalom), s ilyen módon az acenocumarol hatása 1 nap alatt felfüggeszthető, (ii) továbbá friss plazmát kell adni, mely tartalmazza a II-es, VII-es IX-es és X-es alvadási faktorokat. Az acenocumarol maximális napi adagja 2 mg, de az adagolást úgy kell megválasztani, hogy az INR (International Normalized Ratio = prothrombin ratio = a beteg prothrombin ideje / a kontroll prothrombin ideje, ez a hányados pedig felemelve egy készítményenként változó ISI kitevőre) 2-3 között legyen.

**+MARFARIN** tabl., (1 mg, 3 mg vagy 5 mg warfarinum). Vénás trombózis és tüdőembólia megelőzésére alkalmazzák. Napi dózisa individuális, de annak mennyisége a 10 mg-ot semmiképpen sem haladhatja meg.



### **I. C csoport:**

+**REFLUDAN** por inj-hoz vagy inf-hoz (50 mg lepirudinum). Élesztősejtekkel termeltetett rekombináns származéka a hirudinnak. Alkalmazzák heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT) II-es típusában és thromboemboliás betegségekben. A diagnózist minden esetben heparin-indukálta vérlemezke aktivációs analízissel (HIPAA) alá kell támasztani. 0.4 mg/kg iv injectio bolusban naponta, vagy 0.15 mg/kg/óra infúzióban 10-15 napon keresztül.

+**ANTITHROMBIN III** Immuno inj., +**ATENATIV** por infúzióhoz, +**KYBERNIN P** inj., (500 IU antithrombinum). Alkalmazzák thrombosis megelőzésére. Napi kezdő adagja 1500 IU, a fenntartó adag 800-900 IU/nap.

## **II. Thrombocyta aggregatiót gátlók**

**II A). Vérlemezke-endothel kölcsönhatás (adhesio) gátlók:** A csoportba tartozó gyógyszermolekulák jelenleg klinikai vizsgálati fázisokban vannak, s ezért egyértelmű, hogy jelenleg nincsenek forgalomba gyógyászati felhasználás céljából. A von Willebrand faktort (vWF) gátlóit és a kollagént semlegesítő anyagokat alkalmazzák az adhézió gátlására, ezért nem tudnak a vérlemezkek kitapadni illetve kölcsönhatásba lépni az endotheliummal, s így elmarad a thrombusképződéshez fontos szerepet játszó érfal stimuláció. A csoport készítményei akut thrombosisban nem hatékonyak, csak lassan kifejlődő (chronicus) thrombosis esetén gátolják annak kifejlődését.

**II B). Aggregatiót gátlók:** A csoport tagjai a vérlemezkek (platelet) összekapcsolódását (aggregatio) akadályozzák, meggátolva így a különféle véralvadási faktorok aktivációját és a thrombus kialakulását. Az aggregatiót gátlókat három fő csoportra oszthatjuk, melyek az alábbiak:

- 1). *Receptorantagonisták (clopidogrel, ticlopidin)*
- 2). *Thrombocytákban (intracellulárisan) ható gátlószerek (acetylsalicylsav)*
- 3). *Egyéb thrombocyta aggregatiót gátlók*

1). *A receptorantagonisták csoportjából jelenleg csak az (a) ADP-receptor gátlók (clopidogrel és a ticlopidin) vannak forgalomban. A gyógyszerkészítmények az ADP aggregatiót kiváltó P2Y1 receptorokat és a fibrinogént kötő GPIIb/IIIa receptorok expresszióját gátolják. Végeredményképpen az ADP-indukálta aggregatio nem jön létre, s így az alvadási folyamat gátlódik. A terápiás hatás az alkalmazást követően 5-6 nap alatt alakul ki. A clopidogrel és ticlopidin alkalmazási területe a myocardialis infarctus és ischaemiás stroke prevenciója. A készítmények túlادagolása esetén specifikus antidótum nem áll rendelkezésre, de amennyiben szükséges, a hatásuk 1 mg/kg methylprednisolonnal felfüggeszthető. A (b) thrombin receptor gátlók jelenleg nincsenek klinikai forgalomban, fejlesztés alatt állnak, melyek képviselői a PAR-1 gátlók csoportjába tartoznak. A (c) fibrinogén receptort (GPIIb/IIIa) gátlók (antagonisták) irreverzibilisen gátolják a thrombocyták aggregációját a receptor-komplex konformációváltozásával. A csoport tagjai klinikai kipróbálás alatt vannak, de az eredmények nem egyértelműen biztatóak, hiszen szignifikáns mértékben nőtt alkalmazásuk során a vérzéses szövődmények száma. Forgalomban jelenleg nincsenek. A receptorantagonisták negyedik csoportjába (d) tartoznak a PAF (platelet activating factor) receptor antagonisták, melyek jelenleg ugyancsak nincsenek forgalomban mint aggregatiót gátló készítmények.*

2). *Thrombocytákban (intracellulárisan) ható gátlószerek* klasszikus képviselője az acetilsalicylsav, mely gyulladásgátló hatása mellett gátolja az aggregatiót. A nem-szteroid gyulladásgátlók fejezetben is tárgyaltuk az acetilsalicylsav tulajdonságait. Hatásmechanizmusa a COX (cyclooxygenase) enzim 1-es és 2-es izotípusának gátlásával magyarázható. A COX-1 jelenlétében a sejtmembránban található arachidonsavból endoperoxidok (PGG<sub>2</sub> és PGH<sub>2</sub>) képződnek, melyek a thromboxan synthase enzim segítségével thromboxan A<sub>2</sub>-vé (TXA<sub>2</sub>) alakulnak, mely aggregatiót vált ki. Mivel az acetilsalicylsav gátolja a COX-1 enzimet, ezért a TXA<sub>2</sub> képződés elmarad és az aggregációs hajlam csökken. A gátlás irreverzibilis, mert a thrombocyták magnélküli sejtek lévén nem szintetizálnak újabb enzimeket, az acetilsalicylsav pedig irreverzibilis enzimgátló. A vérlemezké életideje 6-9-nap, az acetilsalicylsav „féléletideje” a szervezetben 4 nap, a hatás tehát egyszeri dózis bevitelét követően kb. 10 nap múlva, a régi thrombocyta-populáció lecserélődésével szűnik meg. Azért nevezhető tehát az acetilsalicylsav által kifejlődő gátlás irreverzibilisnek, mert a thrombocyták egész „élete” folyamán tart. A thrombocita aggregatiót gátló hatásért a COX-1 gátlása felelős, mely már kis dózisú acetilsalicylsav esetén kifejlődik. A COX-2 gátlás a gyulladáscsökkentő hatásért felelős, s nagy dózisok alkalmazásakor alakul ki. Az acetilsalicylsavat alkalmazzák mint aggregatiót gátlót (i) instabil anginában, (ii) infarctusban, (iii) műbillentyű beültetését követően a thrombusképződés megakadályozására, (iv) mélyvénás thrombosis létrejöttének megakadályozására cumarin kezeléssel kiegészítve és (v) stroke prevenciójára. Legfontosabb mellékhatásai gastrointestinalis vérzések a nyálkahártyán és bronchospasmus kialakulása. Kialakulhat aspirintolerancia is az alkalmazás során, ilyenkor ugyanazon hatás eléréséhez egyre nagyobb adagok szükségesek. Fiatal egyéneknél Reye-szindróma (májelégtelenséggel és encephalopathiával járó acetilsalicylsav-indukálta betegség) alakulhat ki, ezért 6 éves kor alatt lehetőleg ne alkalmazzuk. Tilos adni ulcusban, asthmában és terhesség első harmadában.

3). *Egyéb thrombocyta aggregatiót gátlók* között kell megemlíteni a pentoxifyllint, az amrinont, a dipyridamolt, a calcium dobesilatot és a sulfinpyrazont. Ezeknek a készítményeknek nem a fő hatásuk a thrombocyta aggregatio gátlás, de ilyen jellegű hatással is rendelkeznek, ami „hasznos mellékhatás” akkor, ha az említett készítményeket egyéb terápiás céllal alkalmazzák, de az adott betegségben a thrombusképződés is veszélyt jelent.

A pentoxifyllin tartalmú készítményeket anatómiai szűkület (sclerosis) okozta keringészavarok esetén alkalmazzák. Használják a pentoxifyllint a szem, az agy és a belsőfül kerengési zavarainak megelőzésére illetve javítására, pl. szédülés és fülzúgás kezelésére is alkalmas. Az aggregatiót gátló hatás kifejlődésében szerepe van a phosphodiesterase (III-as típus) gátlásnak. A molekula képes növelni a vörösvértestek flexibilitását, csökkenti a vér viszkozitását és mérsékelni képes a fibrinogén szintet.

A dipyridamolt kombinációban alkalmazzák acetilsalicylsavval. A dipyridamol thrombocytagátló hatása a cAMP szint növekedésén keresztül valósul meg (adenylcyclase aktivitás fokozása). Ugyanakkor a dipyridamol képes gátolni a vörösvértestek és az endotheliumi sejtek adenosin-felvételét is, mely hozzájárul a thrombocytaaggregatio gátlásához. A dipyridamol alkalmazási területe az ischémiás cerebrovascularis keringési zavarok javítása és az átmeneti ischémiás rohamok (TIA = transient ischaemic attack) kialakulásának a megelőzése.

A calcium dobesilatot alkalmazzák microangiopathiák, retinopathia diabetica, alsó végtagi chronicus vénás insufficiencia, thrombophlebitis és aranyeres panaszok kezelésére. Megelőzi a capillarissok falának károsodását és így alkalmas a lábszárfekély és a bokatáji duzzanatok kezelésére.

**II C). Prokoaguláns aktivitást gátlók:** Az alvadási folyamat aktiválásához a vérlemezkéknek szükséges a phospholipid 3 (PF3). Szelektív PF3 gátlót jelenleg nem ismerünk, így forgalomban sem található ilyen készítmény. Viszont az acetylsalicylsavnak és a hirudinnak (orvosi piócában található peptid) van ilyen prokoaguláns gátló hatása is.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ THROMBOCYTA AGGREGATIÓT GÁTLÓK (II A. B. C):**

+**APLATIC** tabl., +**IPATON** tabl., +**TICLID**, +**TICLOGAL** tabl., A felsorolt készítmények valamennyien 250 mg ticlopidinium chloratum-ot tartalmaznak tablettánként. A ticlopidint tartalmazó készítmények maximális napi adagja 500 mg.

+**PLAVIX** tabl., (75 mg clopidogrelum). Az adagolást az első nap 300 mg-al kell mint telítő dózissal kezdeni, majd ezt követően naponta 75 mg a maximális adagja.

+**ASASANTIN** caps., (25 mg acidum acetylsalicylicum és 200 mg dipyridamolum kombinációja). A készítményt nem fájdalomcsillapításra, hanem ischémias cerebrovascularis károsodások másodlagos prevenciójára alkalmazzák. Adagja napi 2 capsula.

**ASTRIX** caps., (100 mg acidum acetylsalicylicum). Ugyanúgy mint az ASASANTIN-t thromboemboliás kórképek megelőzésére alkalmazzák cerebrovasculáris keringésvizavarokban és myocardialis infarctusban. Gyermekeknek hűléses megfázásainak kezelésére ugyancsak használatos. Napi adagja maximum 20 capsula.

+**MIGPRIV** por oldathoz (900 mg acidum acetylsalicylicum és 10 mg metoclopramidium chloratum kombinációja), ezt a készítményt a migrane kezelésére használják. Az acidum acetylsalicylicum tartalmú készítmények fő alkalmazási területe: hűléses megbetegedések tüneteinek, láz, izom és ízületi fájdalmak, hátfájás, fejfájás, menstruációs fájdalmak csillapítására. Thrombocita aggregatio gátlására instabil angina és acut myocardialis infarctusban. Ellenjavallt: szalicilsav túlérzékenység, fokozott vérzékenység, gyomor- és nyombélfekély, terhesség utolsó harmada, 2 éves kor alatt. Nagy körültekintéssel alkalmazható: asthma bronchialeban, antikoagulánsokkal történő egyidejű kezeléskor (vérzékenység fokozódik), súlyos vese- és májkárosodásban, ischémias stroke-ban. Az acetylsalicylsav gyógyszerkölcsonhatásba lép antikoagulánsokkal, egyéb nem szteroid gyulladásgátlókkal, barbiturátokkal, digoxinnal, szulfonamidokkal, és valproinsavval. Maximális napi adagja az acetylsalicylsavnak felnőtteknek nem haladhatja meg a 3 grammot.

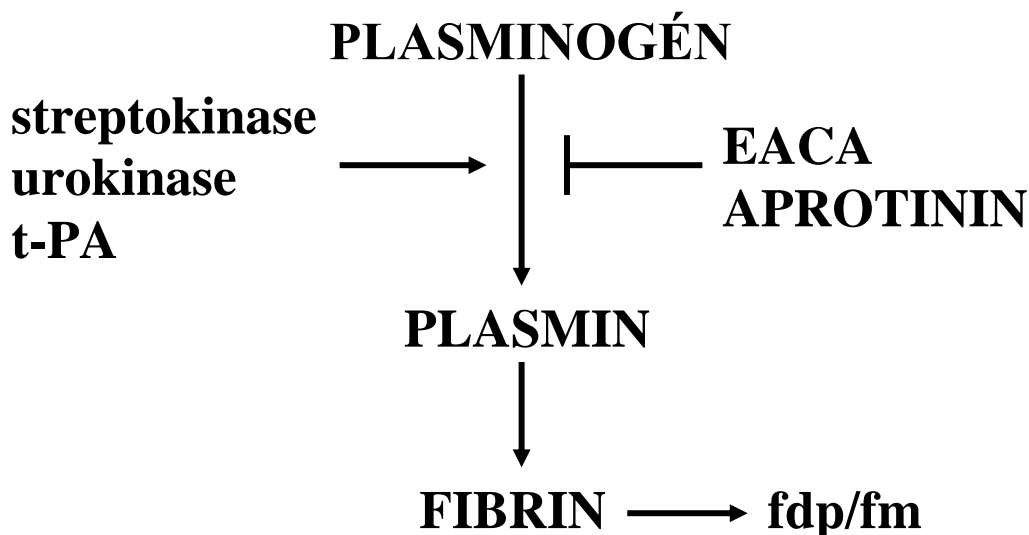
+**PENTOXYL-EP** tabl., (400 mg pentoxifyllinum), +**CHINOTAL** draszté (400 mg pentoxifyllinum), inj., (100 mg pentoxifyllinum). +**TRENTAL** draszté (400 mg pentoxifyllinum) és inj. (100 mg pentoxifyllinum) A pentoxifyllin tartalmú készítmények maximális napi adagja 1200 mg.

+**DOXILEK** caps., (500 mg dobesylicum monohidricum), +**DOXIPROCT OM** kenőcs (40 mg dobesylicum monohydricum és 20 mg lidocainium chloratum), +**DOXIPROCT PLUS OM** kenőcs (40 mg dobesylicum monohydricum, 20 mg lidocainium chloratum és 0.25 mg dexamethasonum kombinációja), +**DOXIUM** tabl., (250 mg dobesylicum monohydricum) caps., (500 mg dobesylicum monohydricum).

### **III. Thrombolyticumok és fibrinolyticumok**

A fibrinolyticus folyamat (14. ábra) aktiválódásának folyamán egy olyan szerin-proteáz komplex képződik, mely proteolyticusan hasítja a már kialakult fibrint. A fibrinolysisben a kiindulási fehérje az inaktív plasminogén, melyből limitált proteolysisel plasmin képződik. A képződött plasmin pedig felelős a fibrin feloldásáért, mely fibrin

degradációs termékhez (fdp) és fibrin monomerhez (fm) vezet. A plasminogén-plasmin átalakulást t-PA (tissue plasminogen activator), urokinase és streptokinase alkalmazásával stimulálni tudjuk (14. ábra). Megjegyzendő, hogy a plasminogén-plasmin átalakulás gátlása is lehetséges epsilon-aminocaprov-savval (EACA) vagy aprotininnel, s ilyenkor nem jön létre a fibrin feloldódása, tehát a fibrinolysis folyamata.



14. ábra. A fibrinolysis mechanizmusa

A **plasminogén aktivátorai** között a legfontosabbak a (i) streptokinase, az (ii) „anisoylated plasminogen streptokinase activator complex” (APSAC), az (iii) urokinase, és a (iv) „recombinant humane tissue plasminogen activator” (rt-PA). Manapság a legszélesebb körben a streptokinase készítményeket (i és ii) alkalmazzák mint „alvadékkoldó”-t terápiás célra, melyet a Lancefield-C baktériumcsoportba tartozó beta-haemolyticus *Streptomyces* törzs tenyészetéből állítják elő. A streptokinase tisztításával jutnak el egy 47 kD fehérjéhez, mely a plasminogénnel komplexet képez s azt aktív plasminná alakítja, s a plasmin megkötöti és hasítja a fibrinogént. A streptokinase másik fontos hatása, hogy védi a plasmint az alpha2-antiplasminnal szemben. Az urokinase-t (iii) a vese sejtjei termelik mint „egyláncú” molekulát (single chain plasminogen activator = scu-PA), melynek a fibrinhez való affinitása nagyobb, mint a streptokinasé, mert az urokinase aktiválódása in vivo körülmények között fibrin hatására következik be. Az rt-PA (iv) az endothelsejtek terméke, mely fiziológiás thrombolyticumnak tekinthető és specifikusan kötődik a fibrinhez. Az rt-PA endothelsejtekből történő felszabadulását az adrenalin, a thrombin, és a proteoglikánok fokozzák.

A fibrinolyticumok mellékhatásai közül (fehérje természetüknél fogva) a legfontosabbak az (i) allergiás reakciók és a kifejlődő anaphylaxiás shock, (ii) vérzéshajlam, mely bőr, nyálkahártya és fatális kimenetelű cerebrális bevezésekben nyilvánulhat meg. A fibrinolyticumok alkalmazására főképp tüdőembolia, a szív koszorúerei és a „nagy erek” thrombosisa (mélyvénás thrombosis) esetén kerül sor. Ellenjavallt minden olyan esetben, amikor a vérzékenységből adódó veszély nagyobb, mint a „lysis”-től várható előny (pl. baleseti sérülés, súlyos hypertonia, cerebrovascularis vérzések, colitis ulcerosa, ulcus pepticus, véralvadási zavarok). A fibrinolyticumok adagolására jellemző a nagyobb telítő adag (250.000 IU – 300.000 IU), majd pedig a kisebb (100.000 IU – 200.000 IU) fenntartó adag

alkalmazása. Nagyon fontos megjegyezni, hogy a fibrinolyticus terápiát heparinkezelésnek kell követnie.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ THROMBOLYTICUMOK ÉS FIBRINOLYTICUMOK:**

### **Enzimek:**

+**STREPTASE** inj., (1.500.000 IU streptokinase).

+**ACTILYSE** por iv. injectiohoz (50 mg alteplase, rt-PA). Maximális napi adagja 50 mg.

+**RHEOTROMB** inj., (500.000 IU urokinase).

### **IV. Véralvadást fokozó (vérzéscsillapító) készítmények:**

A véralvadást fokozó készítményeket 7 fő csoportra oszthatjuk, melyek az alábbiak:

- a). Plasmakészítmények
- b). Thrombocytá koncentrátumok
- c). Desmopressin acetát (deamino-dearginin-vasopressin)
- d) Fibrinolytic gátlók
- e). K-vitamin csoport
- f). Konjugált oestrogenek
- g). Egyéb vérzéscsillapítók

#### a). Plasmakészítmények

A véralvadási faktorok hiánya vagy csökkent működése vérzékenységet okoz. A véralvadási faktorok (külön-külön vagy együttes) csökkent működése esetén csak akkor alakul ki vérzékenység, ha a faktorszint jóval kisebb, mint a normál érték (pl. FVIII, FIX, FX < 25%; FXIII < 2%; amennyiben 100% a normál plasmakoncentráció. A korábbi évtizedekben kizárólag csak friss fagyasztott plazmát alkalmazták a véralvadás fokozására, ma viszont már nagy tisztaságú faktorkoncentrátumokkal biztosítják a véralvadás folyamatát.

A friss fagyasztott plazma (fresh-frozen plasma, FFP) az összes alvadási faktort (II, V, VII, X, XI, XIII, ATIII, C1-esterase, protein C, S, fibrinogen) tartalmazza. Azonnali vérzéscsillapításra súlyos faktorhiányban és cumarin túladagolás esetében alkalmazzák.

A cryoprecipitatum-ban található a XIII-as faktor (Laki-Lóránd faktor) nagy része, valamint VIII-as faktor és fibrinogén is. Akkor jöttek erre rá, amikor lassan olvasztották ki a fagyasztott plazmát. A korábbi években haemophilia, von Willebrand (vW) betegség kezelésére és fibrinogén pótlására (DIC-ben = disseminált intravasculáris coagulatio = diffúz alvadás az erekben) alkalmazták a cryoprecipitatumot. Ma a cryoprecipitatumokat további koncentrátumok (VIII:C/vWF, fibrinogén, fibronectin, XIII) előállítására használják.

A faktorkoncentrátumok közepesen tiszta, igen tiszta, nagy tisztaságú valamint rekombináns technikával előállított készítményekre oszthatjuk fel. Ezek közül a legjelentősebbek a *FVIII:C* koncentrátumok, melyek közül a nagy tisztaságú fajlagos aktivitása a 3000 U/mg fehérjeegységet is eléri. A haemophilia-A (VIII-as faktor hiány) kezelésére szolgáló faktorkoncentrátum hazánkban az 1990-es évek elejétől vált általánossá, melyre egy magyar készítményt, Humafactor 8-at alkalmaznak. Az *FIX:C* komplexkoncentrátumot a haemophilia-B (IX-es faktor hiány) kezelésére az 1960-as évektől alkalmazzák, ha nagy mennyiségű tartós faktorpótlásra van szükség, de ekkor már nagymértékben növekszik a thrombosis rizikóveszélye is. Faktorpótlást akkor alkalmazunk, ha azonnali vérzés vagy vérzésveszély kivédéséről van szó. A kezelés során arra kell

vigyáznunk, hogy a VIII:C koncentrációja soha ne essen 1-2% alá, azaz ne kerüljön a súlyos haemophilia kategóriájába.

A fibrinogén koncentrátumokat a fibrinogén hiánya esetén alkalmazzuk, mint pl. májbetegségekben a csökkent fibrinogén képződés miatt, vagy DIC-ben a fokozott fibrinogén felhasználás miatt.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ VÉRALVADÁST FOKOZÓ PLAZMAKÉSZÍTMÉNYEK:**

*II, VII, IX, és X koagulációs faktorkombinációk:*

+**BERIPLEX PN** inj., (500 IU II, VII, IX és X alvadási faktorok).

+**PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4** inj., (600 IU II-es prothrombin, VII-es, IX-es Christmas, és X-es Stuart Prower faktor, 250 IU heparin, és 15-30 IU antithrombin kombinációja). Alkalmazzák az összetételben szereplő alvadási faktorok veleszületett vagy szerzett hiánya esetén, K-vitamin hiánnyal járó vérzési állapotokban, orális cumarinszármazékokkal kezelt betegek vérzékenységében, műtéti vérzések esetén.

*VIII-as koagulációs faktor készítményei:*

+**REFACTO** por inj.-hoz (250 IU, 500 IU vagy 1000 IU moroctocog alpha = rekombináns VIII-as alvadási faktor). A készítményt haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány vagy klasszikus haemophilia) szenvedő betegek vérzéseinek megelőzésére és kezelésére alkalmazzák. A REFACTO nem tartalmaz von Willebrand faktort, ezért alkalmazása nem alkalmas von Willebrand betegségben.

+**BERIATE P** inj., ( 500 IU humán VIII-as faktor koncentrátum), +**FANHDI** por inj., (250 IU, 500 IU vagy 1000 IU humán VIII-as faktor koncentrátum), +**HAEMOCTIN SDH** (250 IU, 500 IU vagy 1000 IU humán VIII-as faktor koncentratum), +**HUMAFACOR-8** inj., (250 IU, 500 IU vagy 1000 IU humán VIII-as faktor koncentratum), +**IMMUNATE S/D** inj., (250 IU, 500 IU vagy 1000 IU humán VIII-as faktor koncentratum), +**KOGENATE Bayer** inj., (500 IU recombináns VIII-as faktor koncentratum), +**OCTANATE** inj., (250 IU, 500 IU vagy 1000 IU humán VIII-as faktor koncentratum). A készítményeket haemophilia-A esetén alkalmazzák.

*Von Willebrand factor és VIII-as factor kombináció:*

+**HAEMATE P** inj., ( 500 IU vagy 1000 IU humán VIII-as factor és von Willebrand factor koncentratum). A készítményeket haemophilia-A és von Willebrand betegség esetén alkalmazzák. A készítményekben lévő VIII-as faktor molekula két fő alegységből áll: FVIII:C és vWF:RiCof. Az FVIII:C felelős a secunder haemostasis hatásért, hiszen az aktivált IX-es faktorról és calcium ionokkal együtt katalizálja a X-es faktor aktivációját. A von Willebrand faktor segíti a vascularis endothelhez történő thrombocytá adhesiót és a thrombocytá aggregatiót.

*IX-es koagulációs faktor készítményei:*

+**HUMAFACOR IX** inj., (300 IU, 600 IU vagy 1200 IU IX-es faktor aktivitású humán plasmafrakció), +

*Fibrinogén készítmény:*

**+HAEMOCOMPLETTAN P** por infúzióhoz (1 g fibrinogen). Humán eredetű nagy tisztasági fokú fibrinogén, melyben idegen fehérje nem mutatható ki. Alkalmazzák veleszületett hypo-, dys- vagy afibrinogenaemiában. Tilos adni kialakult infarctus és thrombosis eseteiben.

b). Thrombocyta koncentrátumok

A thrombocyta koncentrátumot („pooled”= szűrt) teljes vérből nyerik, mely egységenként  $10^{10}$  –  $10^{11}$  thrombocytát tartalmaz. Fehérvérsejt tartalma nem számottevő. Alkalmazzák a készítményt műtétek, transzplantációk megkezdése előtt súlyos thrombocytopeniában és thrombocyta-funkció zavarban, így pl. cytostaticus kezelésekben és leukémiák különféle változataiban. A cytomegalovirussal való iatrogen infectio kiküszöbölhető ezzel a „szűrt” készítménnyel. Mellékhatásként egyéb vérrel terjedő vírusok és más fertőzések átvitele, anaphylaxiás reakciók (fehérje bevitele miatt) nem küszöbölhetők ki teljes mértékben. A legsúlyosabb mellékhatása a szűrt thrombocyta koncentrátumnak a „transfusio-related acute lung injury”, mely tüdővizényővel, lázzal járó életveszélyes állapot, melynek oka az alloantitestek és a fehérvérsejtek reakciója.

c). Desmopressin acetát (deamino-dearginin-vasopressin)

A desmopressin az arginin-vasopressin (természetes hormon) analógja. A desmopressin nem hat számottevően a simaizmokra, de antidiureticus hatása erősebb, mint az arginin-vasopressinnek. A desmopressin hatását úgy fejt ki, hogy (i) emeli az FVIII:C aktivitását, (ii) növeli a vWF felszabadulását és szintjét, továbbá (iii) felszabadítja a tPA-t (ez utóbbi a vérzeshajlamot fokozza). A 3-as hatásmechanizmusból egyértelműen látható, hogy a desmopressinnek a haemostasisra egyidejűleg ellentétes hatásai vannak. A készítményt 2-3 alkalomnál ne adjuk többször a betegnek vérzéscsillapítóként, mert többszöri adás esetén előtérbe kerül a vérzékenységet fokozó hatás (tPA felszabadítás). Alkalmazzák a desmopressint enyhe haemophilia A-ban, von Willebrand betegségben (IIb és III-as altípus kivételével, hiszen itt nincs mit felszabadítani) vérzések megállítására, fogászatban vérzéscsillapításra.

**FORGALOMBAN LÉVŐ VÉRALVADÁST FOKOZÓ DESMOPRESSIN KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+MINIRIN** inj., (4 µg desmopressinium aceticum), orrspray (0.1 mg desmopressinium aceticum), tabl., (0.1 vagy 0.2 mg desmopressinium aceticum). Az elsődleges alkalmazási területe a centralis eredetű diabetes insipidus. Természetesen, ahogyan említettük, van véralvadást segítő hatása, de kimondottan erre a célra ritkábban alkalmazzák, mint a fentebb felsorolt, kizárólag vérzéscsillapításra szolgáló készítményeket.

**+NOCUTIL** orrspray (0.1 mg desmopressinium aceticum). Orron keresztül használatos a diabetes insipidus centralis kezelésére. Dózisa általában 20-30 µg hetente.

**+OCTOSTIM** inj., (15 µg desmopressinium aceticum). Alkalmazzák sc injectióban vérzés megelőzésére műtétek során, von Willebrand betegségben (kivéve a IIb és III-as típusú), és enyhe hemophylia-A-ban.

d). Fibrinolysist gátlók (antifibrinolyticumok)

Az érpályában keletkezett vérrögöt a fibrinolyticus rendszer feladata feloldani. Természetesen ez a fibrinolyticus rendszer kóros módon is aktiválódhat. A leggyakrabban

használt antifibrinolyticumok hatása azon alapszik, hogy a plasminogén és a plasmin fibrinhez való kötődése a plasminogén és a plasmin lizin-kötő helyein keresztül valósul meg. A lizin származékok elfoglalják ezeket a kötőhelyeket és így antifibrinolyticus hatást fejtenek ki. Tehát, a plasminogén-plasmin átalakulás zavartalan, viszont a fibrinolysis elmarad. Olyan betegségek kezelésére alkalmazzák az antifibrinolyticumokat, melyekben a kórosan fokozott fibrinolysis a vérzékenység okozója. Egyes daganatok nagy mennyiségben termelnek plasminogén-aktivátorokat melyek vérzékenységet okoznak, s ilyenkor az antifibrinolyticumok megszüntetik a vérzékenységet. Prostatarák okozta vérzéscsillapításra is használatosak. Az antifibrinolyticumok használhatók akkor is, ha a plasminogén aktivátorok (streptokinase, urokinase, tPA) alkalmazása folyamán súlyos vérzékenység lép fel.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ VÉRALVADÁST FOKOZÓ ANTIFIBRINOLYTICUMOK:**

### *Aminosavak:*

+**ACEPRAMIN** granulátum (90 gramm acidum aminocaproicum), inj., (4 gramm acidum aminocaproicum). Vérzéscsillapító. Lehetőleg orálisan alkalmazzuk, napi adagja 4 g iv. alkalmazva.

+**EXACYL** tabl., (500 mg acidum tranexamicum) inj., (500 mg acidum tranexamicum), ivóoldat (1000 mg acidum tranexamicum). Fokozott fibrinolysis következtében kialakult vérzéscsillapításra alkalmazzák (gastrointestinalis haemorrhagia, fül-orr-gégészeti műtétek, tonsillectomia, adenoidectomia). Napi adagja maximum 4 gramm acidum tranexamicum.

### *Proteinase inhibitorok:*

+**GORDOX** inj., (100,000 IU aprotininum). +**TRASYLOL** infusio (500,000 IU aprotininum). Gátolja az alvadási folyamatot. Kallikrein inaktivátor, s így gátolja a proteolyticus enzimek működését, a kallidinogenázt, a trypsin, a plasmin és plasminogén aktivátorokat, elősegítve az alvadás folyamatát. Elsődleges hyperfibrinolyticus vérzések kezelésére alkalmazzák, pancreas és szív-műtéteknél. Napi adagja minimum 1,000,000 IU, csak fekvő helyzetben adagolható.

### *C1-inhibitor:*

+**BERINERT P** inj., (300 IU, 600 IU, 1200 IU human IX-es faktor aktivitású C1 esterase inaktivátor). A IX-es faktor aktivitás mellett antifibrinolyticus tulajdonsággal is rendelkezik, így vérzéscsillapító hatású ízületi, izom-, has- és mellüregi vérzésekben. Intravénásan alkalmazható vérzéscsillapító haemophilia-B kezelésére. Gyermeknek és felnőtteknek egyaránt a maximális adagja 1200 IU/nap.

### e). K-vitamin csoport

A K-vitamin (két természetes formája: K1 = phytonadione, K2 = menaquinone) zsíroléköny vitamin, mely a II, VII, XI, X alvadási faktorok és a protein C és S működéséhez szükséges. Hatásuk kezdetéig az alkalmazást követően 6-8 óra elteltéig szükséges, s maximális hatásuk 24-28 óra múlva fejlődik ki. Alkalmazzák alacsony prothrombin (II-es faktor) vagy VII-es faktor szinttel járó vérzések kezelésére és cumarinok túladagolása esetén vérzéscsillapításra. A vízoldéköny K3 vitamin (menadione) ineffektív a cumarin túladagolás kezelésére. A K-vitaminból tehát csak a K1 forma a választandó készítmény. A K-vitamin túladagolásakor thrombosis léphet fel.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ K-VITAMIN KÉSZÍTMÉNYEK:**



+**KONAKION** rágódrazsé, (10 mg phytomenadionum). Maximális napi adagja 20 mg.  
+**KONAKION MM** inj., (10 mg phytomenadionum). MM = mixed micelles, kevert micellás injekcióhoz való oldatot jelent.  
+**KONAKION MM PAEDIATRIC** inj., (2 mg phytomenadionum). Alkalmazása morbus haemorrhagicus neonatorum (újszülöttkori vérzéshajlam) kivédésére. Születéskor egyszeri 2 mg az adagja, majd hét nap múlva ismét 2 mg.

f). Konjugált oestrogenek

Az oestrogének hormonhatásaik mellett a vérzési időt lerövidítik. Vérzéscsillapításra viszont ritkán alkalmazzák, hiszen sokkal specifikusabb vérzéscsillapítók állnak rendelkezésre. A konjugált oestrogenek csökkentik a csontok resorpcióját és csökkentik vagy megakadályozzák a postmenopausalis csontvesztést. A készítmény postmenopausalis nőkben emeli a szérumban HDL-koleszterin és csökkenti az LDL-koleszterin szintet. Hypoöstenizmusban alkalmazzák. A készítményeket equin oestrogeneknek is nevezik, mivel kezdetben terhes lovak vizeletéből izolálták.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KONJUGÁLT OESTROGEN KÉSZÍTMÉNY:**

g). Egyéb vérzéscsillapítók

A csoport tagjai a humán rekombináns erythropoetin-alpha és az etamsylate. Az erythropoetint (EPO) relatív vagy abszolút szérumban eritropoetin-hiány pótlására alkalmazzák veseelégtelenség miatt fellépő anaemia kezelésére (nem-daganatos betegekben), haemodialysisben vagy peritoneális dialysisben, vörösvértestképződés serkentésére. Az etamsylate erősen vascularisált szövetek vérzéscsillapítására használható, pl. kapillárisvérzések megelőzésére és kezelésére haematuriaiban (vérvizelés), metorrhagiában (erős méhből jövő vérzés).

### **FORGALOMBAN LÉVŐ EGYÉB VÉRZÉSCSILLAPÍTÓK:**

+**EPREX** inj., (1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU vagy 10000 IU human recombinans epoetinum alpha). Adagolása 50-100 IU/kg hetente 3 alkalommal intravénásan, majd négy hét múlva 25-50 IU/kg heti 3 alkalommal.  
+**DICYNONE** tabl., (250 mg etamsylatum), inj., (250 mg etamsylatum). Adagja 250 mg 4-6 óránként mindaddig, míg a vérzésveszély fennáll.

### **VÉRKÉPZÉSRE HATÓ GYÓGYSZEREK**

A vér alakos elemeinek képzését haemopoiesisnek hívjuk. Naponta a haemopoiesis során kb. 2-6 milliárd alakos elem képződik (ugyanennyi el is hal). Ebből is látható, hogy a szervezetben egy rendkívül intenzív fiziológiai folyamatról van szó. Az alakos elemek képződése bonyolult humorális sejt-sejt közötti kölcsönhatások eredménye. A vérképzés a pluripotens őssejtekből (stem cells) indul, melyek differenciálódnak. A differenciálódást különféle faktorok irányítják, mint az őssejt faktor (stem cell factor), interleukin-3 és a granulocita/macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF). Egyetlen őssejtből több ezer sejt képződhet különféle sejtvonalak irányába, melyek közül az alábbi három lépés az alapvető: 1) Lymphocita progenitorok leválása, 2) a pluripotens haemopoieticus őssejt (CFU-GEMM) a GM-CSF és interleukin-3 és -11 hatására erythroid (CFU-E), megakaryo- (CFU-Meg) és macrophag/granulocita- (CFU-GM) progenitor irányba differenciálódik, s ezt követően 3)

alakulnak ki a GM-CSF, G-CSF, M-CSF, erythropoetin és thrombopoetin hatására a megfelelő sejtek.

**A vérképzésre ható gyógyszerkészítmények 3 nagy csoportra oszthatók, melyek az alábbiak:**

**A). Növekedési faktorok (hormonok)**

- (i). *Vörösvértestképzést elősegítő faktorok (erythropoietin)*
- (ii). *Fehérvérsejtképzésre ható faktorok (koloniasztimuláló faktor)*
- (iii). *Vérlemezkeképzést elősegítő faktorok (thrombopoietin)*

**B). Ásványi anyagok (fémek)**

**C). Vitaminok és Folsav**

**A). Növekedési faktorok (hormonok)**

(i): *Vörösvértestképzést elősegítő faktorok:* Az erythropoietin (EPO) egy glykoprotein származék, mely a vesekéregben termelődik, s elégtelen képződése anaemia kialakulásához vezet. Az EPO termelődésének szabályozásában egy hypoxia inducible factor (HIF-1) játszik döntő szerepet. Az EPO speciális receptorokon keresztül fokozza az erythroid alakok élettartamát, proliferációját és érését. Az EPO-t alkalmazzák veseelégtelenségben (amelyben az uraemia fokával korreláló anaemia fejlődik ki), rheumatoid arthritishez társuló anaemiában, továbbá hasznos lehet egyéb myelodysplasiás (a vörös csontvelő elégtelen működése) állapotban (pl. rosszindulatú daganatos betegek esetében).

**FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+**EPREX** inj., (1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU vagy 10000 IU human recombinans epoetinum alpha). Vérzéscsillapító hatása mellett vértképző hatású készítmény is, veseeredetű anaemiák kezelésére alkalmazzák. Adagolása 50-100 IU/kg hetente 3 alkalommal intravénásan, majd négy hét múlva a dózis 25-50 IU/kg heti 3 alkalommal történő beadásra csökkenthető.

(ii): *Fehérvérsejtképzésre ható faktorok:* Az őssejtek fehérvérsejtek irányába történő differenciálódását a G-CSF és a GM-CSF glikioproteinek befolyásolják. Alkalmazzák a kemoszenzitív daganatok kezelésére, így acut lymphoid leukémiában, non-Hodgkin és Hodgkin lymphomában, valamint „hajás-sejtes” leukaemiában. Aplasticus anaemiában nem alkalmazhatók.

**FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

++**NEUPOGEN** inj., (30 millió IU vagy 48 millió IU filgrastimum). A human granulocytakolonia stimuláló faktor (G-CSF) glycoproteint rekombináns technikával állítják elő, s az érett neutrofil granulocyták termelődését és csontvelőből történő kiáramlását segíti az alkalmazást követő 1 nap múlva, s a hatás 1 hétig tart. Alkalmazzák a neutropenia (a fehérvérsejtszám kisebb, mint 500 db/μl) kezelésére. Mellékhatásként csont és izomfájdalom, dysuria, hasmenés előfordul. Napi adagja cytotoxicus kemoterápiával együtt alkalmazva 0.5 millió IU/kg.

(iii). *Vérlemezkeképzést elősegítő faktorok:* A csökkent thrombocytaképződés vérzékenység kialakulásához vezet. A thrombopoietin kétféleképp kerül klinikai felhasználásra: (1)

glycosilált rekombináns human thrombopoietin (rhTPO), és (2) pegylált formában (elnyújtott hatóanyag-felszabadulás), az úgynevezett „pegylated recombinant human megakaryocyt growth and development factor” (PEG-rHuMGDF) alakban. Mindkét forma multipotens, ami azt jelenti, hogy nem csak a megakaryopoesisre hat. Elsősorban daganat kemoterápia okozta thrombocytopeniában alkalmazzák. A kezelés eredménye már egyszeri dózis bevitele után jelentős, s a készítményeket maximum 3-4 alkalommal lehet hetente ismételt adagolni. A betegek jól tolerálják, és számottevő mellékhatást nem sikerült kimutatni.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+**EPREX** inj., (1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU vagy 10000 IU human recombinans epoetinum alpha). Vérzéscsillapító hatása mellett vérképző hatású készítmény, transzfúziót igénylő veseeredetű anaemiák kezelésére alkalmazzák. Használják továbbá non-myeloid daganatos betegek anaemiájának kezelésére és megelőzésére. Adagolása 50-100 IU/kg hetente 3 alkalommal intravénásan, majd négy hét múlva a dózis 25-50 IU/kg heti 3 alkalomra történő beadásra csökkenthető.

## **B). Ásványi anyagok (fémek)**

Az ásványi anyagok közül a vérképzésre gyakorolt hatás alapján a vasnak kiemelkedő szerep jut, hiszen a haemoglobin alkotórészeként az oxigén transzportban betöltött szerepe létfontosságú a szervezet fiziológiás anyagcseréje szempontjából. A haemoglobin „hemje” egy kétértékű vasiont köt meg, melyhez 2 molekula oxigén kapcsolódhat. A szervezet teljes vaskészlete kb. 4 gramm, melyből naponta mindössze 1 milligramm távozik, s ebből következik, hogy a szervezet napi vasigénye 1 mg. Természetesen terhességben ez az érték (1 mg) emelkedett, 4 mg/nap. Csak a 2-értékű vas (ferro vas) képes felszívódni a duodenumból és a jejunumból. A keringésbe került vasat az apotransferrin köti meg, s az így keletkezett apotransferrin transferrinné alakulva szállítja a vasat a szervek, szövetek receptoraihoz, ahonnan endocytosisal kerül be a vas a sejt plazmába, ahol a fel nem használt vas apoferritinhez kötődik, s így ferritinként raktározódik.

A vashiány 4 fő okra vezethető vissza, melyek: (1) csökkent vasbevitel a helytelen táplálkozás miatt, (2) valamilyen oknál fogva a vas nem képes felszívódni, (3) a szervezetben megnőtt vas-szükségletet a napi vas-felvétel nem képes biztosítani (terhesség, menstruáció, szoptatás), (4) különféle betegségek miatt nagy a vasvesztés (fokozott vérvesztés, daganatos betegségek, colitis ulcerosa, fekélybetegségek, aranyér).

Vaspótláskor törekedni kell az orális alkalmazásra, hiszen a vasat a gyomor HCl tartalma 2-értékű vassá alakítja, mely felszívódásra alkalmassá válik a vékonybélben (duodenum és jejunum). A vasraktárak feltöltése lassan történik, de általában napi 100 mg vas adagolása 3 héten keresztül biztosítja a szervezet vasraktárainak feltöltődését. A vas adagolása indokolt alkoholizmusban, tartós haemodialysisben, szoptatás alatt, terhességben, anaemia perniciosaiban, amikor B-12 vitamin alkalmazásakor hirtelen beindul a vérképzés és nagy mennyiségű vasra van szüksége a szervezetnek. A vastartalmú készítmények ellenjavallata a vörösvértestek vagy a vörösvértestképzés betegsége, mint pl. a haemolyticus anaemia és az aplasticus anaemia. Vas túladagolásakor desferoxamin alkalmazása indokolt, mely a vasat komplexként megköti, s nem jön létre a vasmérgezés tünet együttese (bélpanaszok, székletürítési zavarok, vérnyomásesés, láz, görcsök, anaphylachiás shock). A vasmérgezés tünetei felnőttekben csak parenterális adás mellett jelentkeznek, gyermekben azonban a felesleges vas felszívódása nem gátolt, így vastartalmú készítményt csak előírás szerűen szabad alkalmazni. A vas más gyógyszerekkel (tetracyclin, penicillamin,

cimetidin, antacidok) komplexképző tulajdonsága miatt interakciókat alakít ki, mely a vas és az adott gyógyszer hatását is csökkenti.

A vas mellett a réz is megemlítendő, mint vérképzésre ható nyomelem. Néhány esetben rézhiányos anaemia fejlődik ki, de a szervezet 100 mg össz-rézkészlete viszonylag gyorsan fedezhető. Napi 2 mg réz-szulfát 3 napon át per os vagy infúzió formában rendezzi a szervezet rézszükségletét.

## FORGALOMBAN LÉVŐ VAS KÉSZÍTMÉNYEK:

*Vas II készítmények:*

**AKTIFERRIN** csepp, (1.416 g ferrosum sulfuricum); caps., (113.85 mg ferrosum sulfuricum); syrup (3.42 g ferrosum sulfuricum). A capsula maximális adagja 3 capsula/nap, a cseppé 3 x 30 csepp, a syrupé pedig 3 x 1 kávéskanál.

+**FERRO-GRADUMET** tabl., (325 mg ferrosum sulfuricum siccatum). Maximális adagja 2x1 tabl/nap.

+**SORBIFER DURULES** tabl., (320 mg ferrosum sulfuricum siccatum). Maximális adagja 2x1 tabl/nap.

**TARDYFERON** draszté (256.3 mg ferrosum sulfuricum sesquihydricum). Maximális adagja 2x1 draszté/nap.

*Vas III készítmények:*

**MALTOFER** csepp (50 mg ferrum hydroxydatum ml-enként), rágótabl., (100 mg ferrum hydroxydatum); syrup (10 mg ferrum hydroxydatum ml-enként). A capsula maximális adagja 3 capsula/nap, a cseppé 3 x 30 csepp, a syrupé pedig 3 x 1 kávéskanál.

**MALTOFER FOL** rágótabl., (100 mg ferrum hydroxydatum és 0.35 mg acidum folicum kombinációja). Maximális adagja 2x1 tabl/nap.

+**VENOFER** inj., (100 mg ferrum hydroxydatum). Maximális adagja 2 injectio/nap intravénásan.

+**FERRLECIT** inj., (62.5 mg ferricum sodium gluconicum). Maximális adagja 2 injectio/nap intravénásan.

*Vas és kombinációi (folsav, B-12 vitamin):*

+**FERROGRAD FOLIC** tabl., (325 mg ferrosum sulfuricum siccatum és 0.35 mg acidum folicum). Maximális adagja 2x1 tabl/nap.

+**NEO-FERRO-FOLGAMMA** tabl. (114mg ferrosum sulfuricum siccatum és 0,8 mg acidum folicum)

+**TARDYFERON FOL** draszté (256.3 mg ferrosum sulfuricum sesquihydricum és 0.35 mg acidum folicum kombinációja). Maximális adagja 2x1 draszté/nap.

## C). Vitaminok és folsav

A vitaminok közül a B-12 vitamin alapvető fontosságú szerepet játszik a vérképzésben. Porfirinhez hasonló szerkezetű, cianidot és kobalt iont is tartalmaz, ezért cyanocobalamin-nak hívják. A legtöbb B-12 vitamint az élelmiszerek közül a borjú- és marhamáj tartalmazza (80 µg/100g), napi szükségletünk mindössze 3 µg. A B-12 vitamin az RNS és DNS szintézishez nélkülözhetetlen, ezért hiányában először a leggyorsabban osztódó csontvelői sejtek károsodnak (megaloblastos anaemia). Természetesen egyéb sejtek is (pl. idegsejtek) jelentős mértékben károsodnak B-12 vitamin hiánya esetén. B-12 vitamin

hiányában a DNS-szintézis és a sejtosztódás zavart szenved, s csökkent funkciójú megaloblastok keletkeznek. A B-12 vitaminhiány a funkcionálisan aktív folsav hiányát okozza a vérképzésben, ezért folsav adásával a B-12 vitaminhiány haematológiai tünetei rendezhetők. Fontos azonban, hogy eközben az idegrendszeri károsodás (demyelinisatio) tovább progrediál, ezért nem tisztázott eredetű anaemiában folsav adása önmagában tilos (a tünetek elfedése miatt). A B-12 vitaminhiány tünetei: anaemia, gyomor-bélrendszer nyálkahártya atrophia, továbbá érzészavar, izomspaszticitás, ataxia, mely neurológiai tünetek hátterében idegsejt-demyelinisatio és idegsejtoedema áll. Anaemia perniciosában intramuscularisan napi 1000 µg-ot alkalmazunk 2-3 napon keresztül, majd fenntartóadagként havi 300 µg-ot. Hasonló adagolásmód alkalmazható a többi B-12 vitaminhiányos állapot kezelésében is.

Pyridoxine (B-6 vitamin) hiányában a domináns bőrtünetek mellett a haemoglobinszintézis is zavart szenved. Ennek oka, hogy a hem szintézisét végző egyik enzim (DALA-szintetáz) kofaktorként igényli a B-6 vitamint. Hem hiányában nincs, ami leállítja a vas felvételét a vörösvértest-előalakokba, ezért többlet vas rakódik le a sejtekbe, amelyekből úgynevezett gyűrűs sideroblastok (a még magvas vörösvértest előalakok magja körül gyűrűvel övezett vaslerakódás) képződnek. A perifériás vérben sideroblastos anaemiát tapasztalunk, mely B-6 vitamin adására tökéletesen rendeződik.

Sideroblastos anaemia alakul ki a hemszintézis más okokból bekövetkező zavara esetén is. Az örökletes formában a DALA-szintetáz X kromoszómához kötött genetikai defektusáról van szó. Az öröklésment recesszív, így (hasonlóan a haemophilia-A-hoz) döntően férfiakon jelennek meg a tünetek. Az idiopathiás forma időskori myelodysplasiás betegség, jellemzően a vörösvértestképző őssejteknek csak egy részét érinti (együtt fordulnak elő a vérben a normál és a kóros alakok). A szekunder forma rosszindulatú daganatokhoz, egyes gyógyszerek (izonikotinsav hidrazin) és toxikus anyagok (etanol, ólom) tartós expozíciójához társul. B-6 vitamin adása (50-500 mg/nap) javulást hozhat létre, különösen a szekunder formánál.

A folsav pteroilglutaminsav származék (a B-vitaminok csoportjába tartozik), melynek a tetrahydrofolsav az aktív komponense. A folsav legnagyobb részét a marhamájban és zöldségfélékben fordul elő, s a felszívódást követően alakul át tetrahydrofolsavvá. Napi folsav szükségletünk 300 µg. Folsavhiány esetén megaloblastos anaemia fejlődik ki, de mindemellett aminosav-anyagcsere-zavar és idegrendszeri tünetek (melyek enyhébbek, mint B-12 hiányban) is kialakulnak. Alkalmazzák profilaktikusan terhességben, szoptatás alatt, gyógyszer okozta folsavhiány megelőzésére. B-12 vitaminnal parenterálisan együtt adjuk. Antiepilepticumok tartós szedése is folsavhiányt okoz.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ B-12 VITAMIN ÉS FOLSAV KÉSZÍTMÉNYEK:**

A B-12, B-6 vitaminok és a folsav számtalan összetett gyógyszerkészítmény alkotórésze. Az alábbiakban csak a csoport fő képviselőit soroljuk fel.

**+VITAMIN B-12** inj., (300 µg vagy 1000 µg cyanocobalaminum). Napi adagja maximum 1 mg néhány héten keresztül.

**VITAMIN-B-6** inj., (50 mg pyridoxinium chloratum); tabl., (20 mg pyridoxinium chloratum). Napi maximális adagja 200 mg.

**Béres-B6** tabl., (20 mg pyridoxinium chloratum). Napi maximális adagja 200 mg.

**+FOLSAV** tabl., (3 mg acidum folicum). Maximális napi adagja 4x1 tableta.

**+HUMA-FOLACID** tabl., (5 mg acidum folicum). Maximális napi adagja 10-15 mg.

# A KÖZPONTI IDEGRENSZER GYÓGYSZERTANA

## I. Általános érzéstelenítők (anaestheticumok, narcoticumok)

Narkózis: az idegrendszer működésének reverzibilis bénítása az életfontosságú nyúltvelői központok funkciójának nagyfokú megkímélésével. A narkózis célja az (i) öntudat, az (ii) izomtónus, (iii) az elhárító reflexek és a (iv) fájdalomérzés kikapcsolása a szükséges beavatkozások időtartamára. Tágabb értelemben a narkózis egy olyan depresszív hatás kifejlődése, amely nem csak az idegrendszerben, hanem a szervezet minden élő szövetében (pl. az sima és harántcsíktolt izmokban) kiváltható. A különböző szövetek azonban nem egyformán érzékenyek az általános érzéstelenítőkre. Kevésbé érzékenyek anaestheticumokra a nyúltagyi légző- és vasomotorcentrumok. A szövetek szelektív érzékenysége teszi lehetővé azt, hogy narkózist tudunk előidézni a légzés és keringés veszélyeztetése nélkül.

Azokat a készítményeket, amelyek a narkózis valamely formájának kiváltására alkalmasak, narcoticumoknak vagy általános anaestheticumoknak (általános érzéstelenítőknak) nevezzük. Érdeemes megjegyezni, hogy az angol nyelvű szakirodalomban narcoticumok alatt kizárólag a kábító fájdalomcsillapítók csoportjába tartozó (morfin és származékai) készítményeket értik. Napjainkban a gyakorlatban a sebészi narkózist az esetek többségében nem egyetlen készítménnyel, hanem az anaestheticumok kombinációjával érik el.

**A narkózis stádiumai:** Az egyes stádiumok elkülönítésének alapja azért lehetséges, mert az egyes neuronok anaestheticumokkal szembeni érzékenysége különböző mértékű. Ez teszi lehetővé a sebészi beavatkozások elvégzését.

**I. Stadium analgesiae** (bódultság szaka). A narkózis megkezdésétől az öntudat elvesztéséig tart. A beteg tehát kapcsolatban van a külvilággal, érzékeli azt, ami körülötte történik. A fájdalomreakció nagymértékben csökken, majd meg is szűnik. A bőr kipirul, a pupillák normál tágasságúak és fényre jól reagálnak. A szívfrekvencia kissé fokozódik, amely az anaestheticumok izgató hatásával magyarázható. Ebben a stádiumban kisebb sebészi műtétek elvégezhetők.

**II. Stadium excitationis** (izgalmi szak). Az öntudat elvesztésétől a nyugodt egyenletes légzés kialakulásáig tart. Az érzéstelenítő hatás kiterjed az egész agykéregre, s így megszűnik az agykéreg gátló hatása a kéreg alatti központokra. Az öntudatát elvesztett beteg a legkisebb ingerekre is hevesen reagál, menekülési reakciók, összefüggéstelen beszéd, hallucinációk jelentkeznek. Fokozódik az izomtónus, a légzés és a szívfrekvencia szaporává válik. A pupillák tágak, fényre jól reagálnak, irreguláris szemgolyómozgások figyelhetők meg. Ebben a stádiumban gyakori a hányás.

Az izgalmi szak nagyon megviseli a beteget, ezért célszerű gyorsan túljutni rajta, amelyet az anaestheticum gyors további adagolásával és a narkózis szakszerű előkezelésével (premedikáció) lehet megoldani. Igen viharos lehet ez a szak chronicus alkoholistáknál, hyperthyreosisos betegeknél és narkomániásoknál.

**III. Stadium tolerantiae** (sebészi beavatkozás szaka). Ezen stádium további 4 alstádiumra osztható.

III/1. Szabályos egyenletes légzés a jellemző, szemgolyók irreguláris mozgása megtartott, a pupillák szűkek vagy közepesen tágak, fényre reagálnak. A conjunctiva-reflex

viszont már nem váltható ki. Gyengül a nyelés, hányás és köhögés reflex. Fokozódik a könnyelválasztás.

III/2. Az irreguláris szemmozgás megszűnik, és a mellkasi légzés is jelentősen csökken. A pupillák közepesen tágak, de fényre reagálnak. A cornea-reflex megszűnik, csökken a légzésterfogás és frekvencia. A vázizmok tónusa csökken, a fej ellenállás nélkül dönthető. A legalkalmasabb a sebészi beavatkozásra.

III.3. A mellkasi légzés megszűnik, s a rekeszi légzés veszi át a szerepét. Kialakul a 3-fázisú légzés (belégzés - szünet - kilégzés). A pupillák tágak, fényre alig reagálnak, a könnyelválasztás megszűnik. Ilyenkor már az anaestheticum adagolását csökkenteni kell azért, hogy a mellkasi légzés is visszaálljon. Ebben a szakban megszűnik a reflexes glottis-zárás, s ezért fokozódik a aspiráció veszélye. A simaizmok tónusa csökken, az intubálás relaxánsok alkalmazása nélkül is elvégezhető.

III.4. A bordaközi izmok bénulásától a légzésmegállásig tart. A bordaközi izmok működése teljesen leáll, csak a rekeszizom tart fenn egészen felületes légzést. A pupillák fénymerővé válnak, és tágak. A szívfrekvencia fokozott, könnyen elnyomható. A vérnyomás süllyed, a beteg cianotikus, kialakul a keringés súlyos zavara.

**IV. Stadium paralyticum** (túlaltatás vagy hűdéses szak). Túlaltatás folyamán kerülhet a beteg ebbe az állapotba. Még a legnagyobb elővigyázatosság esetén is előfordulhat az anaesthesia során gyors átcsapás ebbe a szakba (narkózis kockázat). A beteg tekintete üveges, a pupillák tágak, fényre nem reagálnak. Teljes légzésbénulás majd szívmegállás következik be. Az altatószer adagolást azonnal abba kell hagyni, 100%-os oxigén belélegeztetést kell alkalmazni, szívmegállás esetén pedig cardiopulmonalis resuscitatio-t kell elvégezni.

A fent említett stádiumok a klasszikus éter narkózis alkalmazásakor jól észlelhetők, de a kombinált narkózisformák esetén csak részben figyelhetők meg, mert az egyes állapotok kimaradnak, elmosódnak, vagy túlságosan rövid ideig tartanak. Ezért az általános érzéstelenítés csak kizárólag fekvőbeteg intézetekben, nagy elővigyázatosság mellett és előkészítést követően végezhető.

**Az anaestheticumokat két nagy csoportra oszthatjuk: I. inhalációs (illékony folyadékok gőzei és gázok) és II. intravénás anaestheticumok csoportjára.**

## **I. Inhalációs anaestheticumok**

Az inhalációs anaestheticumok hatásmódja: a hatás az adott narcoticumra (illetve szerkezeti analógjaira) specifikus receptorhoz általában nem köthető, ugyanakkor számos receptor, pl. Na- és Ca-csatornák működése érintett. Az inhalációs anaestheticumok támadáspontja a felszálló aktivációs polysynapticus pályarendszer, a formatio reticularis gátlása, amely nagy szerepet játszik az öntudat és az ébrenlét fenntartásában, folyamatosan stimuláló impulzusokat küldve az agykéreghez. A következő teóriák alakultak ki az anaestheticumok hatásainak magyarázatára:

**A. lipidteória:** Kidolgozása Meyer (1899) és Overton (1901) nevéhez fűződik. Az anaestheticumok hatáserőssége jó korrelációt mutat lipidoldékonyságukkal, melyet az olaj/víz megoszlási hányados értéke mutat. A hányados értéke minél nagyobb, annál lipidoldékonyabb az anaestheticum. Hatásait az anaestheticum e szerint úgy fejt ki, hogy a készítmény a lipidekben gazdag idegszövet sejtmembránjában felhalmozódik s az ioncsatornák deformálásával meggátolja az ioncserét (Na-K-Ca).

**B. Proteinteória:** Az anaestheticumok a membránfehérjék ioncsatornáival (receptorok) kölcsönhatásba lépnek, s megváltoztatva azok permeabilitását gátolják a normál membránmechanizmusokat, elsősorban az ionok mozgását.

**C. Pauling-féle teória:** Anaestheticumok hatására úgynevezett víz-mikrokristályok képződnek, amelyek magukba zárják az anaestheticumok molekuláit, és általános érzéstelenítő hatást hoznak létre. A Pauling elmélet tehát a szövet víztartalmával hozza összefüggésbe az anaestheticumok hatásait.

Az említett teóriák alapján általános az egyetértés abban, hogy az anaestheticumok elsősorban a synapticus transzmissziót gátolják, csökkentve az excitátoros postsynapticus potenciált. Az ingerületvezetés gátlásában fontos szerepet játszik még a gátló transzmitterek (GABA) felszabadulásának fokozása is.

A folyékony inhalációs anaestheticumokat felhasználás előtt először gőzzé kell alakítani az egyensúlyi állapot beálltáig, amikor ugyanannyi molekula jut a folyadékfázisból a gőzfázisba, mint amennyi a gőzfázisból visszalép a folyadékfázisba. A gőz nyomást gyakorol a folyadék felületére, melyet gőznyomásnak neveznek. Azt a koncentráció értéket, mely akkor mérhető a folyadéktér felett, amikor a légtér telítetté válik, telítettségi koncentrációnak nevezzük.

Az inhalációs anaestheticum koncentrációját a vérben és a központi idegrendszerben a következő tényezők határozzák meg:

1. Az anaestheticum parciális nyomása a belélegzett keverékben. Az inhalációs anaestheticumokat a klinikumban nem önmagukban, hanem keverék formájában (levegő, oxigén, nitrogén oxgydul) alkalmazzák. Az összenyomást az egyes komponensek parciális nyomásainak összege adja. Minél nagyobb az anaestheticum parciális nyomása az alveolusban, annál nagyobb lesz az anaestheticum egyensúlyi koncentrációja a vérben (egyenes arányosság, Henry törvénye).

2. Az anaestheticum vér/gáz megoszlási hányadosa. Ez az anaestheticum alveoláris légtérbeli és vérbeli standard kémiai potenciáljától függ, melyek különbsége meghatározza az anaestheticum egyensúlyi koncentrációinak arányát a vérben és az alveoláris gázban. Minél nagyobb a vér/gáz megoszlási hányados, annál véroldékonyabb az anaestheticum, így annál nagyobb mennyiségben oldódik bele a tüdőkapillárisok vérebe időegység alatt. Ezzel összefüggésben azonban a vér nagy befogadókapacitású a nagy véroldékonyosságú anaestheticumok számára, amely kapacitást először megfelelő mértékben telíteni kell, mielőtt az anaestheticum számottevő mennyiségben átléphetne célszervébe, a központi idegrendszerbe. Így, noha a véroldékony anaestheticum szállítása nagy intenzitású (elég néhány százalékban tartalmaznia az inhalált gázkeveréknek), a narkózis indukciója (elalvás) elhúzódó lesz. Ennek megfelelően, mivel a szervezet víztereiben a nagy vér/gáz megoszlási hányadosú anaestheticumok nagy mennyiségben halmozódnak fel az altatás alatt, később az ébredés is lassú lesz. Ezzel szemben, a kis véroldékonyosságú anaestheticumok gyorsan telítik a vér számukra szűkebb szállítókapacitását. Ezáltal az anaestheticum leadása az agyba is hamar kezdődik meg, így az elalvás (és az ébredés is) gyors lesz.

3. Az alveolaris ventiláció mértéke. A nagyobb alveolaris ventiláció elsősorban a nagy véroldékonyosságú anaestheticumokkal végzett altatást (illetve az ébredést) gyorsítja, mivel ezek nagy mennyiségben képesek a vérbe beoldódni (illetve onnan visszalépni).



4. A tüdőn átáramló vér mennyisége. Mivel a kisvérkörön a perctérfogat teljes mennyisége átáramlik, ezt a perctérfogattal jellemezhetjük. A perctérfogat növelése elsősorban a kis véroldékonyságú anaestheticumok hatásának (illetve eliminációjának) sebességét növeli, mivel ezek egyensúlya hamar kialakul a tüdőben és a gyorsabb vércsere révén időegység alatt több anaestheticum elszállítására van lehetőség. Paradoxnak tűnő módon a perctérfogat növekedése egy ponton túl lassítja a narkózis indukcióját, különösen a nagy véroldékonyságú anaestheticumok esetében. Ennek az az oka, hogy a perctérfogat növelése elsősorban nem az agy, hanem a bőr, a zsírszövet és a vázizomzat perfúzióját növeli, amelyek így nagyobb mértékben halmozzák fel az anaestheticumot, elvonva azt a központi idegrendszerből. Általában ugyanis a néhány órás anaesthesia alatt nem alakul ki a teljes testre nézve egyensúly az anaestheticum eloszlásában, a kisebb keringésű szervek alulreprezentáltak. A perctérfogat növelése ennek az alulreprezentációnak a csökkentésével ellensúlyozza a dinamikusabb szállítás kedvező hatását az agyi anaestheticum-koncentráció növelésére, főleg a nagy véroldékonyságú anaestheticumok esetében.

5. Az arterio-venosus koncentráció-különbség. A központi idegrendszer az egyes anaestheticumokból eltérő mennyiséget igényel a megfelelő mélységű narkózis eléréséhez, ezek a különbségek azonban mennyiségileg eltörpülnek azokhoz a különbségekhez képest, amely a nagyvérköri artériás vér (ami a tüdővenákból jön) és a nagyvérköri vénás vér anaestheticum-koncentrációja között tapasztalható, főleg a nagy vízoldékonyságú anaestheticumok esetében. Minél véroldékonyabb ugyanis egy anaestheticum, annál nagyobb mennyiségben veszik fel a test vízterei, ahonnan aztán (mivel az inhalációs anaestheticumok olaj/víz megoszlási hányadosa nagyobb, mint 1) a test lipidfázisaiba diffundálnak. A rosszabb véroldékonyságú anaestheticumokból kisebb mennyiség elég a vízterek telítéséhez, így hamarabb megkezdődik az átlépés a lipid fázisba, köztük a számunkra kívánatos hatás helyére, az idegszövetbe. Ennek megfelelően a nagy arterio-venosus koncentráció-különbséget mutató, nagy véroldékonyságú anaestheticumokkal a narkózis indukciója lassú. A lassú indukciójú anaestheticumokkal az ébredés is elhúzódó, mivel a nagyobb mennyiségben felhalmozott altatószert leadni is hosszú folyamat.

### **Az inhalációs anaestheticumok eliminációja és metabolizmusa:**

Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerkészítmények fő eltávozási útja a tüdő, bizonyos mértékben azonban a máj metabolizmusa is szerepet játszik az anaestheticumok hatástalanításában. Például a nitrogén oxgydul a májban egyáltalán nem metabolizálódik, de a halothan (15-20%) és az enfluran (2-3%) igen. Természetesen az anaestheticumok ezen májban történő metabolizmusa csak akkor játszik jelentős szerepet, ha májkárosodás áll fenn. Ép májfunkciók mellett is, a halogén tartalmú anaestheticumok májban történő metabolizmusa során a halogének károsíthatják a májsejteket és a vesét is. Például a halothan májban történő metabolizmusa során Br<sup>-</sup> és trifluorecetsav képződik, s ezen utóbbi vesekárosító hatású.

Éter (aether ad narcosim): Ma már főleg állatkísérletek során alkalmazzák, de mivel az éter volt az első képviselője az inhalációs anaestheticumoknak, ezért fontosabb tulajdonságait megemlíthetjük. A XIII. században fedezték fel, de csak az 1800-as évek közepén kezdték alkalmazni műtéti eljárások során.

- Fénytől védve tárolandó jól záró üvegben, mert fény hatására toxikus peroxidok képződnek. Nyálmirigyek, légutak szekrécióját fokozza, a bronchusok izomzatát ellazítja.

- Gyorsan átjut az alveolusokból a vérbe, mivel vér/gáz megoszlási hányadosa kiugróan magas (15), így mind az elalvás, mind az ébredés lassú és kellemetlen. A narkózis fenntartása viszonylag egyszerű, s jól kézben tartható.
- Sebészi narkotikus koncentrációban nem, de magas koncentrációban depresszív hatást gyakorol a szívre, csökkenti annak kontraktilitását. A veseműködést zavarja, csökkenti a vizelet elválasztást és átmeneti albuminuriát okoz.
- Az éter által kiváltott izomrelaxáns hatást a kurare fokozza, s az éter által előidézett izomrelaxáns hatás az izomösszehúzódást kiváltó gyógyszerekkel nem antagonizálható.

Halothan (2-bromo-2chloro-1,1,1-trifluoroethan): Klinikai gyakorlatban a legjobban bevált anaestheticum. Nem robbanékony, nincs irritáló hatása és biztonságos. Vér/gáz megoszlási hányadosa 2.3, közepesen gyors narkózist és ébredést okoz. A beteg 1 órán belül visszanyeri öntudatát.

Hatás: (1) A halothan csökkenti a vérnyomást és értágulatot hoz létre, csökkenti a szívizom kontrakciót. A perctérfogat akár 50%-al is csökkenhet. A vérnyomásesés szolgál az altatás mélységének megállapításául. (2) A halothan csökkenti a szívfrekvenciát, s ez a vagus túlsúly miatt alakul ki, ezért előkezelésként atropint szükséges adni. (3) Légzésdeprimáló hatású, gyors és felületes légzés alakul ki. A légzésdeprimáló hatás valószínűleg a légzőközpontra gyakorolt gátló hatás következménye. (4) Ellazítja a bronchusok simaizomzatát, ezért asthmás betegeken is előnyösen alkalmazható. (5) Centrális támadáspontja révén a harántcsíkolt izmokat mérsékelten relaxálja, s a kurare (nem depolarizáló izomrelaxáns) hatását fokozza (potenciózza), valószínűleg a motoros véglemez (neuro-muscularis synapsis) érzékenységének növekedése révén. (6) Halogénezett szénhidrogén természete miatt májkárosodást okozhat. Altatást követően a halothan kb. 80%-a a tüdőn keresztül eliminálódik. A maradék mennyiség a májban alakul át, és ritkán a narkózist követő 1-16 nap közti időintervallumban lázzal járó icterusos (halothan-hepatitis) tüneteket megjelenését írták le. Igen ritkán, hasonlóan más halogénezett inhalációs anaestheticumhoz, malignus hyperthermiát okoz genetikusan arra érzékeny egyéneken. A malignus hyperthermiát a vázizomzat extrém mértékű kontrakciós tevékenysége okozza. Ennek hátterében az SR (sarcoplasmic reticulum) kalciumfelszabadulásának fokozódása áll, melyet az SR kalcium csatornáit gátló dantrolen adásával és az adott anaestheticum adásának felfüggesztésével azonnal meg kell szüntetni.

Alkalmazás: Félig nyitott, félig zárt és zárt altatókészülékekben is használható. Rövid és hosszú ideig tartó műtéti beavatkozások esetén általános érzéstelenítésre. Asthma bronchiale és diabetes mellitus esetén is biztonsággal használható.

Gyógyszerkölcsonhatás: Digitálisszal, sympathicus izgató készítménnyel együtt alkalmazva arrhythmiát okozhat. Izomrelaxánsokkal együtt adva az izomrelaxáló hatás fokozódik.

Isofluran (1-chlor-2,2,2-trifluoroetil-difluoro-metilether):

Csípős illatú, nem gyúlékony folyadék. Oxigénnel összekeverve sem alkot robbanó keveréket. Általában kombinációkban alkalmazzák. Abban az esetben ha csak oxigénnel keverik, 3-4%-os isofluran koncentrációval 15 percen belül sebészi narkózist lehet elérni. Nitrogén-oxidul és isofluran kombinációjakor 1.5-3%-os az utóbbi koncentrációja. Magasabb koncentrációban (>5%) nem szabad adni, mert erős köhögést és légzésbénulást válthat ki. Sokszor intravénás narcoticummal kombinálják, s ilyenkor a narkózis fenntartására 0.7-1.4%-os koncentrációban alkalmazzák. Az isofluran alkalmazása esetén a narkózis irányítása lényegesen nehezebb, mint halothan használatakor. A narkózis mélységét és biztonságát

elsősorban a keringési hatásokkal lehet monitorozni. Vér/gáz megoszlási hányadosa 1.4, gyors az elalvás és az ébredés kb. 20 perc múlva bekövetkezik az adagolás felfüggesztését követően.

Hatás: Keringési hatásai a halothanhoz hasonlóak, azonban a kardiális perctérfogat nem csökken annak ellenére, hogy csökkenti a vérnyomást. A szívfrekvencia kissé emelkedik, de nem okoz arrythmiát, mert a catecholaminok iránti érzékenység lényegesen gyengébb isofluran hatása alatt, mint halothan esetében. Az isofluran erősebben deprimálja a légzőközpontot mint a halothan, ezért a légzésfunkciót monitorozni kell. Kevésbé befolyásolja a központi idegrendszer keringését terápiás tartományban, sőt bizonyos fokú védelmet is mutat ischaemiás agykárosodásban, ezért idegsebészeti műtétekben előszeretettel alkalmazzák halothannal szemben. A harántcsíktal izomzatot elernyeszti és fokozza mind a depolarizáló, mind a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását. Az izomrelaxáló hatás részben a neuromuscularis véglemezen, részben pedig a centrálisan kifejtett gátló hatás következtében alakul ki.

Az életkor előrehaladtával a „minimum alveolar concentration” (MAC) csökken, amit figyelembe kell venni az altatás során. MAC: az anaestheticum alveolaris koncentrációja, amikor a betegek 50%-a már nem reagál a bőrmetszésre védekező mozdulattal.

A hazánkban forgalomban nem levő egyéb fluortartalmú készítmények (enfluran, desfluran, sevofluran) hasonló hatásokkal rendelkeznek, mint az isofluran és halothan.

Az aether ad narcosim (éter), chloroform és chloraethyl csak történeti jelentőséggel bírnak, a forgalomból való kivonásuk megtörtént. Állatkísérletekben még alkalmazzák ezeket a szereket.

Nitrogénoxydul (dinitrogénoxid, N<sub>2</sub>O): Az egyetlen nem gyúlékony gáz, amelyet anaestheticumként használnak. Mivel a dinitrogénoxid a vérben alig oldódik (vér/gáz megoszlási hányadosa 0.47), ezért az anaesthesia gyorsan létrejön, de gyorsan meg is szűnik. Mély narkózis létrehozására és izomellazításra önmagában nem elég hatékony, ezért kombinációkban alkalmazzák gőz halmazállapotú anaestheticumok valamelyikével, intravénás anaestheticummal, opiáttal vagy pedig izomrelaxánsokkal.

Hatás: Alacsony koncentrációban nincsen keringésre gyakorolt hatása. Emelve a dózist szív és érrendszeri zavarok jelentkeznek, így negatív inotrop hatás a szíven, a központi idegrendszerben pedig sympathicus izgalom tünetei mutatkoznak. Az  $\alpha$ -adrenerg receptor izgalom miatt nő a perifériás ellenállás, csökken a perctérfogat. Az agyszövetben viszont a dinitrogénoxid értágulatot és az agyi véráramlás megemelkedését eredményezi. A légutakat nem ingerli és a máj- vesefunkciót sem befolyásolja. Izomellazító hatása nincs, az izomrelaxánsok hatását nem fokozza, inkább a vázizomzat aktivitásfokozódását figyelték meg.

Toxikus hatás: N<sub>2</sub>O tartós expozíciója esetén (pl. a műtő személyzete) a B<sub>12</sub> vitamint irreverzibilisen inaktíválja, sőt a B-12 vitamin dependens metionin-szintetáz is gátolja, ezért gátolja a DNS szintézist, melynek következtében a csontvelőben a vörös és fehérvérsejt termelés csökken.

Alkalmazás: Elsősorban kombinációban használják, önmagában csak a fogászatban, a szülészetben és a testfelszínen végzett kisebb beavatkozások elvégzésekor alkalmazzák. A dózist minden esetben egyénileg kell megállapítani.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**#FORANE, #AERARNE** oldat, (100 ml isofluran üvegenként)

## II. Intravénás narcoticumok

Az intravénás anaestheticumok hatása gyorsan kialakul a beadást követően, a hatás lecsengése azonban elhúzódó, ezért ezeket a szereket elsősorban a narkózis bevezetésére alkalmazzák. Az intravénás anaesthesia előnye abban rejlik, hogy technikailag egyszerű végrehajtani és excitációs stádium nélküli gyors alvást okoz. Az optimális koncentráció megválasztása viszont nagy körültekintést igényel, hiszen az intravénásan a szervezetbe juttatott gyógyszer már nem távolítható el. Az esetleges túladagolás esetén, amennyiben lehetséges, megfelelő antagonistákat kell alkalmazni. Az intravénás narcoticumok négy csoportját különböztetjük meg: (1) barbiturátszármazékok, (2) barbiturátokhoz hasonló hatású egyéb származékok (3) benzodiazepinek, (4) opiátok.

### 1. Barbiturátok

A barbiturátokat a legrégebben és leggyakrabban alkalmazott intravénás anaestheticumok, amelyek képviselői a thiopental, a thiamylal és a methohexital. Hatásmechanizmus: a barbiturátok a központi idegrendszeri GABA<sub>A</sub> receptorokon lévő saját allosztérikus kötőhelyükhöz kapcsolódva meghosszabbítják a GABA (gamma-aminobutyric acid = gamma-amino-vajsav) által kiváltott választ (hosszabb lesz a sejtet hyperpolarizáló Cl<sup>-</sup> áram a GABA<sub>A</sub> receptorokon keresztül). Mivel a GABA mint neurotransmitter gátló hatást közvetít, ezért a barbiturátok gátolják a formatio reticularis működését és a centrencephalon aktivációs rendszerét, általánosan deprimálva a központi idegrendszert. Ezen túlmenően a barbiturátok membránstabilizáló hatásuk révén gátolják az excitációs transzmissziót (a membránbeli ioncsatornák, főleg Na<sup>+</sup> és Ca<sup>2+</sup> csatornák gátlása révén). Ez a hatás hasonlít az inhalációs anaestheticumokéhoz.

A barbiturátok az alkalmazott dózistól függő mértékű légzési és keringési depressziót idéznek elő, csökkentik a légzés frekvenciáját, a vérnyomást, a szívizom kontrakciós erejét és a perctérfogatot. A barbiturátok csökkentik az intracranialis nyomást, ezért idegsebészetben szívesen alkalmazzák, különösen olyan esetekben, ha a betegekben koponyaűri nyomásfokozódás is megfigyelhető. Kötődnek a plazmafehérjékhez és a zsírszövetben is felhalmozódnak, ezért az anaesthesia befejeztével a barbituráthatások még órák múlva is megfigyelhetők.

Alkalmazás: általános anaesthesia bevezetésére intubálással vagy anélkül, ahol a személyi és tárgyi feltételek adottak. Lassan kell iv. beadni, mert hirtelen vérnyomásesés léphet fel.

Mellékhatás: barbiturátok nem izgatják a légúti nyálkahártyát, mégis felléphet köhögés és laryngospasmus az anaesthesia kezdetén, de ez a narkózis mélyülésével elmúlik. Allergiás bőrreakciók ugyancsak jelentkezhetnek. A thiopental iv. alkalmazása esetén vénafejfájdalom alakulhat ki, amely gyulladás kialakulásához és trombózishoz vezethet. A barbiturátok enziminduktorként viselkednek (a májban lévő cytochrom-P450 esetében), ezért cumarinszármazékokkal, contraceptívumokkal és corticoidokkal történő egyidejű alkalmazásuk során ezen készítmények farmakológiai hatása gyengül. Ellenjavallt: barbiturátérzékenység, alkohol és altatószer okozta mérgezés, hiszen a légzésbénulás veszélye növekszik. Abszolút kontraindikációt jelent az acut intermittáló vagy variegate (dél-afrikai) típusú máj-porphyria, mert a barbiturátok fokozzák a porfirin szintézist, ezért halálos rohamot válthatnak ki. Shock és status asthmaticus fennállásakor sem alkalmazhatók. Barbiturátok túladagolása esetén mesterséges lélegeztetést, forszírozott diuresist, peritonealis vagy haemodialysist kell alkalmazni és fokozott figyelmet kell fordítani a decubitusok (felfekvés) elkerülésére.

## FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

### #THIOPENTAL SANDOZ 0.5 G POR INJ

#### 2. Barbiturátokhoz hasonló hatású egyéb származékok

Az intravénás anaestheticumok ezen csoportjába a ketamin, propanidid, propofol és az etomidat (utóbbi jelenleg hazánkban nincsen forgalomban) tartozik.

Ketamin hatásmódja eltér a barbiturát típusú anaestheticumoktól, nem hat a formatio reticularisra, mint a barbiturátok, hanem elsősorban a limbicus rendszerre és az agykéregre, gátolva az ottani excitációs transzmissziót (NMDA receptorok = N-metil-D-aszpartát receptorok). Fájdalomcsillapító (analgetikus) hatással is rendelkezik. Dissociatív anaesthésát okoz, melyet catatonía, analgesia és anterograd amnesia jellemez. Izomlazulást azonban nem okoz, sőt az izomtónus fokozódását is megfigyelték, ezért anaesthesia esetén izomrelaxánsokkal szükséges kombinálni.

Alkalmazás: Anaesthesia bevezetésére, illetve önmagában alkalmazva fájdalmas diagnosztikai (eszközös) eljárások esetén. Intravénásan 1-5 mg/kg, intramuscularisan 6-12 mg/kg a dózisa. Hatása iv. 1 percen belül, im. alkalmazva pedig 3-4 perc alatt alakul ki. A ketamin hatása 5-10 percig tart.

Mellékhatás: A vérnyomást akár 25%-al is emelni képes, amely hasznos mellékhatásnak is mondható, de éppen emiatt hypertóniás betegeknél nem szabad ketamint használni. A szembenyomást is fokozza, ezért glaucomában ellenjavallt. A koponyaűri nyomást is emeli, hányingert, hányást, és az izomtónus fokozódását is kiváltja. Hallucinációt nemcsak közvetlenül a narkózis után, de napokkal később is megfigyeltek.

Gyógyszerkölcsonhatás: Fokozza a barbiturátok és ópioidok depresszív hatásait. A benzodiazepinek hatását is növeli. Barbiturátokkal kémiai interakciót is okoz, ezért tilos a két készítményt ugyanabba a fecskendőbe felszívni.

Propanidid: Direkt módon az agykéreg működését csökkenti, az idegsejtek Na-csatornáin keresztül gátolja a Na<sup>+</sup> belépést és így az ingerület tovaterjedését megakadályozza. A betegek gyorsan, retrograd amnesia (emlékezetkiesés a beavatkozás előtti eseményekre) nélkül ébrednek.

Alkalmazás: Rövid ideig tartó fogászati, nőgyógyászati, urológiai beavatkozások esetén alkalmazható narkózis előidézésére. Kizárólag iv. adagolható. Az adagolás mértékét a beteg életkora és testsúlya határozza meg. Rövid, kb. 5 perces narkózis fenntartásához 1 ampulla propanidid elegendő. Nem kumulálódik, ezért a corneareflex megjelenésekor ismét adható, amennyiben szükség van az anaesthesia további fenntartására.

Mellékhatás: Vérnyomásesés és hányás előfordulhat.

Ellenjavallt: Obstruktív légúti betegségek fennállásakor nem alkalmazható.

Propofol: Viszonylag új készítmény, hiszen 1989-ben vezették be hivatalos anaestheticumként. Hatása úgy fejlődik ki, hogy a Na-csatornák működésére hatva gátolja a Na<sup>+</sup> intracelluláris növekedését (feltehetően az NMDA receptorfunkciót gátolja).

Hatás: A vérnyomást értágító hatása miatt csökkenti. A légzőközpontot kissé deprimálja. Az intracranialis nyomást csökkenti, ez a csökkenés kifejezettebb azon betegeknél, ahol az kezdetben is magasabb volt. A hatás gyorsan megszűnik (3-8 perc), részben a propofol

gyors redisztribúciója miatt (a jó vérellátású agy kezdetben többet vesz fel a propofolból mint ami az egyensúlyi koncentráció lenne, ez a többlet viszont később távozik), részben inaktív metabolitokká való gyors metabolizmusa miatt a májban.

Alkalmazás: Önmagában ritkán alkalmazzák, kombinációs anaesthesia komponense. Rövid ideig fenntartandó anaesthesia esetén, illetve általános anaesthesia bevezetésére és fenntartására használják. A forgalomban lévő infúziós oldatokkal inkompatibilis, kivéve az 5%-os glükóz. A vizes 1%-os izotóniás emulzióját alkalmazzák. A beteget folyamatosan kell monitorozni és ügyelni kell a légutak átjárhatóságára.

Mellékhatás: Hányás előfordulhat a propofol alkalmazása során, de újabb kutatások kimutatták, hogy postoperatív antiemetikus tulajdonságai is vannak, és így szívesen alkalmazzák. Alkalmazásakor az injekció helyén fájdalmat okoz. Epilepsziás betegeknél a convulsio kockázata fennáll, ezért lehetőleg ne használjuk.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

#CALYPSOL inj., (500 mg ketaminum hydrochloricum 10 ml-es ampullákban)

#DIPRIVAN, #PROPOFOL FRESENIUS inj., (200 mg propofolum 20 ml-es vagy 50 ml-es ampullákban).

### **3. Benzodiazepinek**

Anaesthesia bevezetésére a benzodiazepinek közül a diazepam, lorazepam valamint a midazolam használatos. A benzodiazepinek csoportjába tartozik még a temazepam, amelyet alvászavarok esetén és epilepsziában alkalmaznak, viszont nem használják narkózis bevezetésére. Ezeket a készítményeket a sedato-hypnoticumok (régeli nevükön: minor trankvillánsok) csoportjába szokták sorolni, anaestheticus hatással nem rendelkeznek.

Hatásmechanizmus: az agykéreg, a limbicus rendszer, a kisagy és a hypothalamus gátló interneuronjainak működését fokozzák oly módon, hogy a GABA transzmitter hatását erősítik (a GABA<sub>A</sub> receptorokon allostérikusan saját  $\omega$ -kötőhelyükhöz kapcsolódva). A felszabaduló GABA hatására a Cl<sup>-</sup> ionok a GABA<sub>A</sub> receptorokon át a neuronba áramlanak, s az idegsejt hyperpolarizált állapotba kerül, s így nem lesz ingerelhető. A benzodiazepinek növelik a nyitás frekvenciáját, ezáltal fokozzák a GABA hatását, s az idegsejt hyperpolarizációja megakadályozza az ingerület terjedését.

Hatás: a központi idegrendszert deprimálják, amely kis adagban nyugtató, feszültségoldó, görcsgátló és izomrelaxáns hatásban nyilvánul meg. Közepes adagban iv. alkalmazva 3-4 perc alatt elalvást eredményeznek. Szedatív hatásaik mellett igen fontos, hogy anterograd amnesziát okoznak, mely a betegek felénél jelentkezik és kb. 6 órán keresztül tart. Keringésre gyakorolt hatásuk gyenge, viszont nagyobb koncentrációkban eszméletvesztést követően perifériás értágulatot és szisztémás perifériás ellenálláscsökkenést okoznak. A szívfrekvenciát kissé emelik, amely az értágulat következménye (reflex tachycardia). Alkalmazásuk nem okoz enzimindukciót a májban mint ahogyan ezt a barbiturátok teszik.

Alkalmazás: általános anaesthesia bevezetésére használják kombinációban más anaestheticumokkal. Görcsgátló hatásuk miatt epilepsziában (pl. status epilepticus) is alkalmazható. Acut szorongásos, feszült és izgatott állapotokban használják leggyakrabban. Fokozott izomtónus és tetanus esetén is alkalmazható.

Mellékhatás: Álmoság, fáradtság, bágyadtság, ataxia, megnyúlt reakcióidő, izomgyengeség. Magas dózisokban légzésdepresszió, vérnyomásesés alakul ki. Túladagoláskor

comába kerül a beteg. Hosszantartó alkalmazásuk hozzászokáshoz vezethet, ezért hirtelen abbahagyásuk esetén elvonási tünetek jelentkeznek.

Ellenjavallt: Terhesség és szoptatás esetén, hiszen a benzodiazepinek átjutnak a placentán és az anyatejben is kiválasztódnak, így a magzaton vagy az újszülöttnön centrális depressziót okozhatnak. Tilos adni acut altatószer, kábító fájdalomcsillapító, psychopharmacum vagy alkoholmérgezés esetén. Súlyos myasthenia gravis fennállásakor, továbbá súlyos, chronicus légzőszervi megbetegedésekben, alvási apnoe syndroma esetén, valamint glaucomában ugyancsak nem alkalmazhatók. Veszélyes munkahelyeken dolgozók, járművezetők nem használhatják. Szeszes ital fogyasztása tilos a kezelés folyamán.

Benzodiazepinek esetleges túladagolásakor a benzodiazepin kompetitív antagonistája, a flumazenil alkalmazása szükséges. Benzodiazepinek hatását a flumazenil (0.3-1 mg) iv. adva 1 percen belül felfüggeszti. A betegek ezt a készítményt még magas (100 mg) dózisban is jól tolerálják. A benzodiazepinokkal bevezetett és fenntartott anaesthesia felfüggesztésére flumazenilt használnak. Ezenkívül használják mérgezések diagnosztikai bizonyítására vagy pedig kizárására. Az alkalmazást egyénileg kell beállítani, s az injekciót lassan addig adni, amíg az öntudat visszatér. Abban az esetben, ha a beteg már hosszú időn keresztül benzodiazepin kezelés alatt állott, a flumazenil adását követően elvonási tünetek jelentkezhetnek.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**DIAZEPAM Desitin** inj., (10 mg diazepamum 2 ml-es ampullában, valamint 5 mg vagy 10 mg diazepamum rectalis oldat).

+**SEDUXEN** tabl., (5 mg diazepamum), inj., (10 mg diazepamum).

#**DORMICUM** tabl., (7.5 mg vagy 15 mg midazolamum), valamint inj., (5 mg és 15 mg midazolamum).

#**SIGNOPAM** tabl., (10 mg temazepamum), alvászavarok esetén és epilepsziában használják, nem pedig anaesthesia premedikációjára.

+**ANEXATE** inj., (0.5 mg vagy 1 mg flumazenil), benzodiazepin antagonista! A benzodiazepinek túladagolásakor jelentkező tünetek megszüntetésére alkalmazzák.

#### **4. Opiát származékok**

Az anaestheticumok ezen csoportjába a morfin, a fantanyl és származékai (alfentanil, sufentanil, remifentanil), a meperidin (pethidin) és a piritramid tartozik.

Morfin: Hatását az agykéregben és a gerincvelői központokon keresztül fejti ki. Kezdeti izgalom után gátló hatást hoz létre speciális opioid receptorokon keresztül, s így az agyban a fájdalom „megélését” és átélését csökkenti.

A morfin alkalmazásának legfontosabb indikációi a következők: (1) Narkózis potenciálására. (2) Súlyos fájdalmak csillapítására (posztoperatív fájdalom, rákos fájdalom, infarktus). (3) Keringési elégtelenség fennállásakor (cardialis eredetű dyspnoe, tüdőoedema) a kínzó légszomj enyhítésére, ilyenkor keringést javító gyógyszerekkel kombinálják. (4) Epe- és vesekő colica esetén görcsoldókkal együtt adva fájdalomcsillapításra is alkalmazzák. Epekő colicában simaizomgörcsoldóval történő együttadása kötelező, mert a morfin az Oddi sphinctert összehúzza és így a beteg fájdalmát tovább súlyosbítja.

A morfin legfontosabb mellékhatásai az alábbiak: euphoria, szédülés, izgatottság, tremor, vázizomrigiditás, hallucináció, hányinger, hányás, obstipatio, vizeletretenció,

szájszárazság, légzésdepresszió, hypotensio és szívfrekvencia csökkenés. Túlérzékeny egyéneken allergiás tünetek is kialakulhatnak (urticaria, pruritus, anaphylaxias reakciók).

A morfin ellenjavallt: mivel a légzőközpontot deprimálja, ezért légzési elégtelenségben nem alkalmazható (kivéve a korábban említett acut cardialis dyspnoet és a tüdőoedemát). Olyan kórképekben vagy sérülésekben, amikor az intracranialis nyomás fokozott, morfin ugyancsak nem adható. Acut hasi katasztrófa esetén szintén ellenjavallt mindaddig, amíg a diagnózis pontos megállapításra nem kerül, hiszen a morfin elfedi a fájdalmat, s így azzal együtt az életet veszélyeztető tüneteket is. Asthma bronchialeban ugyancsak kerülendő az alkalmazása. MAO bénítókkal tilos együttadni, mert súlyos toxicus reakciók léphetnek fel. Antidepresszív szerekkel együtt adva nagy óvatosságot kíván az alkalmazása, hiszen a légzésdepresszív és a szedatív hatás fokozódik.

Fentanyl: Kábító fájdalomcsillapító hatása gyorsan fellép és legalább 10-szer erősebb a morfinnál (ezért általában a morfin koncentrációjának tizedével kezdik az adagolást). Fájdalomcsillapító hatását a  $\mu$ -ópioid receptorok izgatásával fejt ki. Nagyon rövid ideig hat, viszont a rövid hatás nem a gyors metabolizmusnak és kiválasztódásnak az eredménye, hanem a magas zsírolékonyság miatt kialakuló redisztribúciónak tulajdonítható (a kisebb perfúziójú zsírszövet az idő előrehaladtával „átveszi” a nagy perfúziójú agytól a gyógyszert). Gyógyszertechnológiai módszerekkel (tapaszkészítés) sikerült folyamatos hatóanyagfelszívódást, így állandó vérszintet és fájdalomcsillapító hatást biztosítani.

Hatás: A fentanyl fő terápiás hatása a fájdalomcsillapítás mellett a nyugtató hatás. Igen erős a légzésdepresszív hatása, csökkenti a légzőközpont ingerlékenységét  $\text{CO}_2$ -al szemben, amely tovább fennállhat, mint a fájdalomcsillapító hatás. „Rebound” jelenséget kiválthat (a gyógyszerhatás elmúltával az általa elnyomott tünetek még intenzívebben jelentkeznek), ezért anaesthesia után fokozott megfigyelést igényel a beteg.

Alkalmazás: Anaesthesia bevezetésére (premedicatio). Továbbá droperidolt fentanyllal együtt adva az úgynevezett „klasszikus” neuroleptanalgesia létrehozására használják.

Mellékhatás: A morfinhoz hasonló mellékhatásokkal rendelkezik, így légzésdepressziót, bradycardiát, izomrigiditást (mellkasmerevséget és súlyosabb légzési zavart) okoz.

Ellenjavallt: Légzőközpont depresszió fennállásakor vagy pedig intracranialis nyomásfokozódással járó állapotokban nem adható.

Alfentanil: Gyors és rövid hatású kábító fájdalomcsillapító, a fentanylnál 4-5-ször gyengébb, de kb. ennyiszor gyorsabb hatású, a hatása 1 perc alatt kifejlődik. Klinikai vizsgálatok megállapították, hogy a fájdalomcsillapító hatás tovább tart, mint a légzésdepresszív hatás.

Az alfentanil fő hatása a fájdalomcsillapító és narkotizáló hatás.

Alkalmazás: Kábító fájdalomcsillapítóként általános érzéstelenítés során rövid vagy hosszú ideig fenntartó sebészi beavatkozások esetén használható. Gyors és rövid hatása miatt járóbeteg rendeléseken is alkalmazható kisebb műtétek elvégzésére. Adagolása egyéni beállítást kíván, mely során figyelembe kell venni az életkort, testsúlyt, az alapbetegséget és a műtét várható időtartamát.

Az alfentanil legfontosabb mellékhatásai: légzésdepresszió, amely morfinantagonistával (naloxon) megakadályozható, továbbá izommerevség, hányás, szédülés, bradycardia, mely utóbbi miatt vérnyomáscsökkenés jön létre. Mint minden kábítószerhez, az alfentanilhoz is kialakul hozzászokás. Terhesség és szoptatás esetén alkalmazása kockázatos, de nem kizárandó.



Gyógyszerkölsönhatás: Barbiturátszármazékok, benzodiazepinek és egyéb anaestheticumok fokozzák az alfentanil szív és központi idegrendszeri depresszív hatásait.

Piritramid: Szintetikus készítmény, mely a morfinéhoz hasonló hatásokkal rendelkezik, az ópioid receptorokon hat, s fájdalomcsillapító hatást vált ki. A piritramid hatása gyorsan kialakul és kb. 5-7 órán keresztül fennmarad.

Alkalmazás: Hosszabb időtartamot igénylő műtétek során kombinációban általános érzéstelenítőként, valamint posztoperatív fájdalomcsillapításra használják. Dózisa általában 7.5-15 mg. Túladagolás esetén morfinantagonista, naloxon adandó.

A piritramid mellékhatásai hasonlóak a morfinhoz, a légzőközpont depressziója, hányás, a szívfrekvencia csökkenése, vérnyomásesés, szédülés, excitatio alakulhat ki alkalmazása során.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**##MORPHINUM HYDROCHLORICUM** inj., (1%, 2% vagy 3% morphinum).

**##MORPHINUM HYDROCHLORICUM** inj., (2 % morphinum és atropinum sulfuricum 0.05% kombinációja).

**##M-ESLON** retard caps., (10 mg, 30 mg, 60 mg vagy 100 mg morphinum).

**##MST CONTINUS** retard tabl., (10 mg, 30 mg, 60 mg vagy 100 mg morphinum).

**##FENTANYL** inj., (0.5 mg fentanylum).

**##DUROGESIC TTS, DOLFORIN TTS** tapasz (12 µg/h, 2.1 mg; 25 µg/h, 4.2 mg; 50 µg/h 8.4 mg; 75 µg/h, 12.6 mg vagy 100 µg/h, 16.8 mg fentanylum). Akut és posztoperatív fájdalmak csillapítására tilos alkalmazni.

**##DEPRIDOL** tabl., (5 mg methadonum hydrochloricum) és inj., (10 mg methadonum hydrochloricum). Fő indikációs területe a posztoperatív fájdalomcsillapítás. Általános érzéstelenítésre ma már nem használják. A morfinhoz hasonló hatásai (légzésdeprimáció, hányás, hányinger, elhúzódó ébredés) vannak, de lényegesen kisebb intenzitással jelentkeznek.

Neuroleptanalgesia alatt értjük egy neurolepticum és egy analgeticum együttes alkalmazásával kialakított fájdalommentes állapotot, amelynek célja a fájdalomérzés kikapcsolása a sebészi beavatkozás időtartamára. Neuroleptanalgesia során a beteg nincsen ébren, teljes nyugalomban van, de a külvilággal kapcsolatot tart fenn, kérdésekre válaszolni tud, a sebész utasításait végrehajtja. Az emocionális reakciók neuroleptanalgesia folyamán a betegből teljesen hiányoznak. A neuroleptanalgesia szükség szerint izomrelaxánsokkal kiegészíthető. Semmiféle barbiturátszármazék, sem pedig gőz vagy gáznarcoticum nem szerepel az eljárásban. Olyan sebészi beavatkozások esetén alkalmazzák, amikor a sebésznek kommunikálni kell a beteggel a műtét során (pl. idegsebészi beavatkozások). Analgeticumként rendszerint fentanyl, neurolepticumként pedig droperidol a komponens. A neuroleptanalgesiót először droperidollal kezdik, majd fentanyl infúziójával folytatják, amíg a légzésszám 12/perc alá nem csökken. A sebészi beavatkozás elvégzése után naloxonnal függesztik fel a fentanyl hatását. A kialakult bradycardia, ha szükséges, atropinnal ellensúlyozható.

Ataranalgesia alkalmazásakor a droperidol helyett diazepamot (benzodiazepin származék) kombinálnak fentanyllal. A diazepam előnye a kevesebb mellékhatás droperidollal szemben, viszont az ataranalgesia nem alkalmazható myasthenia gravis és alkoholos intoxikáció során.

Neuroleptanaesthesia alatt azt a beavatkozást értjük, amikor a neuroleptanalgesia alkalmazása mellett (droperidol + fentanyl) a beteg izomrelaxáns és nitrogén oxydul terápiában is részesül. Ilyenkor a beteg öntudatlan, nem ébreszthető, hangingerre nem reagál. Előnye, hogy a műtét után gyorsan bekövetkezik az öntudat visszanyerése és magasabb adag kábító fájdalomcsillapítóra nincsen szükség. Amennyiben esetleg fájdalomcsillapításra szükség lenne, akkor nem szteroid típusú fájdalomcsillapítók is elegendőnek bizonyulnak a fájdalom megszüntetésére. Extrapyramidális megbetegedések esetén (Parkinson-kór) a neuroleptanaesthesia nem alkalmazható.

## **II. FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK (analgeticumok, ópoidok és antagonistáik)**

A fájdalomcsillapítók csoportjába soroljuk azokat a készítményeket, amelyek az öntudat megtartása mellett növelik a fájdalom ingerküszöbét, vagy megváltoztatják a fájdalom-élmény jellegét.

A fájdalom kialakulása, transzmissziója, tudatosulása és átélése a nocicepció. A fájdalom a szervezet védekező mechanizmusai közé tartozik. Ezen ok miatt vita tárgyát képezi az, hogy a fájdalmat vajon szabad-e csillapítani vagy sem. Természetesen sok esetben a fájdalom csillapítása elkerülhetetlen, viszont feltétlenül szükség van a pontos diagnózis felállítására a fájdalomcsillapító alkalmazása előtt, főleg akut fájdalom esetén, hiszen a fájdalomcsillapító elfedi a tüneteket. A fájdalmat mechanikus, kémiai, hő vagy elektromos ingerek válthatják ki, amennyiben azok intenzitása meghaladja az úgynevezett fájdalomküszöböt.

A fájdalom típusa az egyik csoportosítás alapján lehet fiziológiás vagy patológiás. Fiziológiás fájdalom kialakulása során a magas küszöbű nociceptorok aktiválódnak, míg patológiás fájdalom esetén a fájdalom ingerküszöbe csökkent. Ezen utóbbi esetben egyébként fájdalmat nem okozó ingerek is fájdalmasak lehetnek.

A fájdalom másik csoportosítási lehetősége az, hogy a fájdalom somaticus vagy visceralis. A *somaticus típusú felületes* fájdalom (pl. tüszúrás) nem fenyegető, egyszerűen lokalizálható, s a fájdalom okának megszüntetése után elmúlik. A *somaticus mély* fájdalom nehezen lokalizálható, nem éles, és gyakran nagyobb területekre kisugárzik (pl. fejfájás). A somaticus mély típusú fájdalmat számtalan esetben vegetatív reakciók kísérik (pl. hányás, izzadás, általános rosszullét). A visceralis típusú fájdalom ugyancsak tompa jellegű és vegetatív reakciók kísérik, amelyek oka a sympathicus idegrendszer izgalmi állapota (pl. acut myocardialis infarctust - AMI – kísérő fájdalom). Így ezen esetben jellemző a vérnyomás-emelkedés, pupillatágulat, tachycardia. A visceralis fájdalom gyakran sugárzik somaticusan beidegzett régióba és annak fájdalmaként jelentkezik (pl. az AMI fájdalma leggyakrabban a bal karba sugárzik). Az egyes zsigerek fájdalmának jellemző kisugárzási helyét Head-zónáknak nevezzük.

### A fájdalomérzés transzmissziója, percepciója és átélése:

A fájdalom általában sérülés, szövetkárosodás eredménye (szövetkárosodás nélkül is kialakulhat fájdalom), s a fájdalmas ingert a belső szervekből, izmokból, bőrből szabad idegvégződés veszik fel. Kétféle neuron vesz részt az ingerület továbbításában: *A $\delta$*  (myelinhüvelyes, kis keresztmetszetű, az ingerületet gyorsan vezető: 15-30 m/s, magas ingerküszöbű, az éles szomatikus fájdalomért felelős) és a *C-típusú* rostok (myelinhüvely nélküli, nagy keresztmetszetű, ingerületet lassan vezető: 0.5-2 m/s, a tompa, diffúz fájdalomért felelős). A fájdalom végső átélése emiatt kettős, először egy éles fájdalmat (az *A $\delta$*  rostok miatt), majd egy tompa, diffúz fájdalmat (a *C-típusú* rostok miatt) érzünk. Az ingerület tehát *A $\delta$*

és C-típusú rostokon keresztül (elsőrendű neuronok) jut el a gerincvelő hátsó szarvába, főleg a substantia gelatinosába, ahol synapsist alkotnak és átkapcsolódnak. A gerincvelő hátsó szarvából másodrendű neuronok közvetítik az ingerületet thalamusba, ahol a fájdalom integrálódik. A thalamusba tartó rostok az agytörzs területén oldalágakat (kollaterálisokat) adnak le a formatio reticularisba. A thalamusban a neuronok ismét átkapcsolódnak (harmadrendű neuronok), s a rostok egy része a kéreg felé, más része pedig a kéreg alatti központok (subcorticalis fájdalompálya) felé (putamen, nucleus caudatus, pallidum) halad. A fájdalomérzés pontos kialakulása és átélése, az információk feldolgozása, tudatosulása a kéregben történik. A kéreg által feldolgozott fájdalominformációkra akaratlagos (pl. menekülési, mimikai) és nem-akaratlagos (pl. vascularis és endokrin) válaszok jönnek létre. A formatio reticularis agykéregbe sugárzó rostjai az éberségi és ébredési reakciókért, a limbicus rendszer kéregbe jutó rostjai pedig az emocionális, viselkedési reakciók kialakításáért felelősek.

Fájdalomközvetítő transzmitterek és mediátorok: A fájdalominger és ingerületvezetés során endogén anyagok szabadulnak fel, amelyek ingerületbe hozzák a fájdalomreceptorokat. A fájdalomközvetítés transzmitterei a következők:

- A fájdalompálya fontos transzmittere a P-anyag és a neurokinin-A melyek a neurokinin receptorokon (NK1 és NK2) fejtik ki a hatásukat. A fájdalmas impulzusok közvetítésében transzmitterként szerepel a „calcitonin gene related peptide” (CGRP) és a kolecisztokinin (CCK) is. Ezen transzmitterek lassú excitátoros potenciált váltanak ki a C-típusú rostokban.
- A gerincvelő hátsó szarvában lévő első átkapcsolódási neuronoknál a gyors synapticus transzmisszióért a gyors működésű AMPA ( $\alpha$ -amino-3-OH-5-metil-4-izoxazol propionát – specifikus agonista) receptorokhoz kötődő glutamát a felelős. Chronicus fájdalom közvetítésében a C-típusú rostokban is glutamát a transzmitter.
- Az ingerületek összegzése (szummálódás) során az idegsejt akciós potenciál amplitúdója növekszik, s a válaszáért a lassúbb működésű NMDA (N-metil-D-aszpartát – specifikus agonista) receptorok a felelősek, amelyek elsősorban a lassú típusú fájdalmak közvetítésében játszanak szerepet. A transzmitterek specifikus receptorokon keresztül aktiválják a nitrogén monoxid szintetáz (NOS), a cyclooxygenase-t, melyek génextpresszióhoz és proteinszintézishez vezetnek.

A gyulladás gyulladásí mediátorok felszabadulását eredményezi, amelyek fájdalmat keltenek. Ide tartoznak a serotonin, hisztamin, és a kininek. A bradykinin prosztaglandinokat szabadít fel, s ezen keresztül fejt ki hatását (prosztaglandin hatások). A citokinek, amelyeket az immunrendszer sejtjei termelnek, ugyancsak a gyulladásos eredetű fájdalmak kialakulásában játszanak szerepet. A nitrogén monoxidot, mint gyulladási mediátort, a szenzoros idegsejtek szintetizálják a NOS aktivitásának fokozásával. Ezen gyulladási mediátorok fokozzák a gyulladásos terület érzőidegsejtjeinek érzékenységét, a véráramlást, a membránok permeabilitását, elősegítik vasoaktív anyagok képződését és felszabadulását (vasoactiv intestinal peptide: VIP).

Leszálló „fájdalomgátló” (antinociceptív) pálya: A fájdalomérző (nociceptív) pálya mellett működik egy úgynevezett leszálló gátló (endogén) rendszer is, amelynek szerepe abban nyilvánul meg, hogy gátolja a fájdalmas ingerületek terjedését az előbbieken ismertetett felszálló pályarendszeren. A leszálló gátló pályarendszer része a középagyban lévő periaqueductalis szürkeállomány (PAG), amelyhez ingerek érkeznek a kéregből és

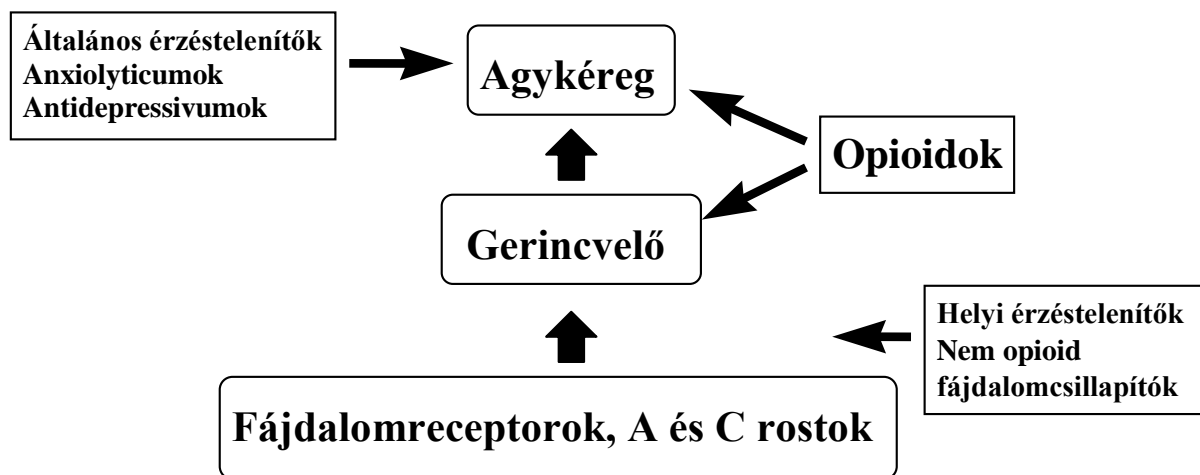
thalamusból, s ezen rendszeren keresztül a gerincvelő hátsó szarvi ingerületek továbbítása vagy blokkolása megvalósul. A PAG-hoz hasonlóan, ugyancsak fontos szerepe van még a fájdalom gátlásában a nervus raphe magnusnak (NRM) is. Az erős szenzoros ingerek ingerlik a PAG és NRM központokat, így gátolják a fájdalomérzés kialakulását. A leszálló gátló (antinociceptív) pálya transzmittere az 5-hidroxi triptamin (5-HT = serotonin), a noradrenalin, valamint az ópioid peptidek (endorfinok). Az 5-HT szintézis gátlásával pl. felfüggeszthető a fájdalomgátló hatás.

A fájdalom csillapítása a WHO alapján lépcsőzetesen, három lépésben történhet (15. ábra):

I. Adjuváns gyógyszerekkel, melyek önmagukban nem fájdalomcsillapítók, de megváltoztatják a fájdalom-élmény jellegét és az átélését. Ebbe a csoportba sorolhatók az anxiolyticumok és antidepresszánsok. Elsősorban a chronicus, nehezen felderíthető háttérű fájdalmak csillapítására alkalmasak. Az adjuváns terápiához tartozik még a fájdalom-szignál kiiktatása helyi érzéstelenítők alkalmazásával.

II. Nem szteroid és szteroid gyulladásgátlók alkalmazása, s ha szükséges, akkor ez kiegészíthető további adjuváns (I) terápiával.

III. Ópioidok alkalmazása. A fájdalomcsillapítást érdemes kis adag ópioidokkal kezdeni s azokat kombinálni adjuváns gyógyszerekkel (I) vagy pedig nem szteroid vagy szteroid gyulladásgátlókkal (II).



15. ábra

### Ópioid receptorok:

Az ópioid receptorok felosztását a 1970-es évek elején a különböző receptoriális hatások alapján végezték el.

- $\mu$  (mű,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ) receptor által mediált hatások: Ezen ópioid receptortípus izgalma felelős az euforizáló, légzésdepressziót okozó, gasztrointesztinális motilitást gátló, miosist kiváltó, fizikális dependenciát előidéző, valamint supraspinalis analgesiót okozó hatásokért. Részt vesznek a szedáció kialakításában is. A  $\mu_1$  receptorok supraspinalisan helyezkednek el, míg a  $\mu_2$  receptorok a gerincvelő területére lokalizálódnak. Tehát a  $\mu$  receptor felelős elsősorban a fájdalomcsillapító hatásért.

- $\kappa$  (kappa,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ) ópioid receptorok izgatása hozza létre a spinalis analgesiót (a  $\delta$  receptorokkal együtt), valamint a szedatív hatást (a  $\mu$  receptorokkal együtt). Euforizáló hatás ( $\mu$  receptor a felelős) helyett disforiát és dezorientáltságot vált ki a  $\kappa$  receptorok izgalma. A  $\kappa$  receptorok által kiváltott miotikus és fizikális dependenciát okozó hatás lényegesen gyengébb, mint amelyet a  $\mu$  receptorok izgatása vált ki. A  $\kappa$  receptorok is tehát szerepet játszanak a fájdalomcsillapító hatás kialakulásában.
- $\delta$  (delta,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ) ópioid receptortípus jelentősége még nem teljesen egyértelmű, de a  $\delta$  receptortípus szerepet játszik a spinális analgetikus hatás kialakulásában (a  $\beta$ -endorfin, ez az analgetikus hatású peptid, egyforma affinitással kötődik mind a  $\mu$  mind pedig a  $\delta$  receptorokhoz). Az obstipáció és a légzésdepresszió kialakulásában a  $\delta$  receptorok izgalma is szerepet játszik. Továbbá, a  $\delta$  receptorok a viselkedésmód kialakításában ugyancsak fontos szerepet töltenek be.
- $\sigma$  (szigma) receptorok izgalma felelős a disforiás és hallucinogén jellegű hatások kiváltásáért. A szívizom izgalmát kiváltó hatásokért ugyancsak a szigma receptorok stimulálása a felelős. Érdeemes megemlíteni azoknak a vizsgálatok az eredményeit, melyek kimutatták, hogy a szigma receptoroknak valószínűleg inkább a glutamát - N-metil-d-aszpartát (NMDA) rendszer szabályozásában van jelentős szerepe. A  $\sigma$  receptorokat jelenleg az ópioid receptoroktól független családnak tekintik.

### Az ópioidok felosztása

Az ópioidok felosztása elsősorban eredetük, receptoraktivitásuk vagy pedig kémiai szerkezetük alapján történhet.

Az eredet alapján megkülönböztetünk (i) természetes ópioid alkaloidokat mint amilyen a morfin, kodein, tebain, (ii) félszintetikus készítményeket, amelyeket a morfin, kodein és tebain kémiai szerkezetének módosításával állítottak elő, valamint (iii) szintetikus ópioid származékok, amelyek előállítása teljes mértékben kémiai szintézissel történik. Ezen készítmények egy része hasonlít a morfin szerkezetéhez, a másik része viszont különbözik attól.

A receptoraktivitás alapján történő osztályozás szerint megkülönböztethetünk (i) morfin agonistákat, (ii) kevert hatással rendelkező agonista-antagonista készítményeket, valamint (iii) tiszta morfin antagonistákat.

A kémiai szerkezet alapján történő felosztás szerint megkülönböztethetünk (i) fenantrénvázas (morfin és származékai), (ii) fenilpiperidin (meperidin, fentanyl), és (iii) difenilheptán (methadon és származékai) típusú készítményeket. A kémiai csoportosítás teljessége kedvéért kell megemlíteni az (iv) izokinolin származékokat, amelyek ugyancsak fontosak, de ezek nem fájdalomcsillapítóként, hanem simaizom-görcsoldóként nyernek terápiás alkalmazást.

(i) Az ópium és alkaloidjai (természetes alkaloidok):

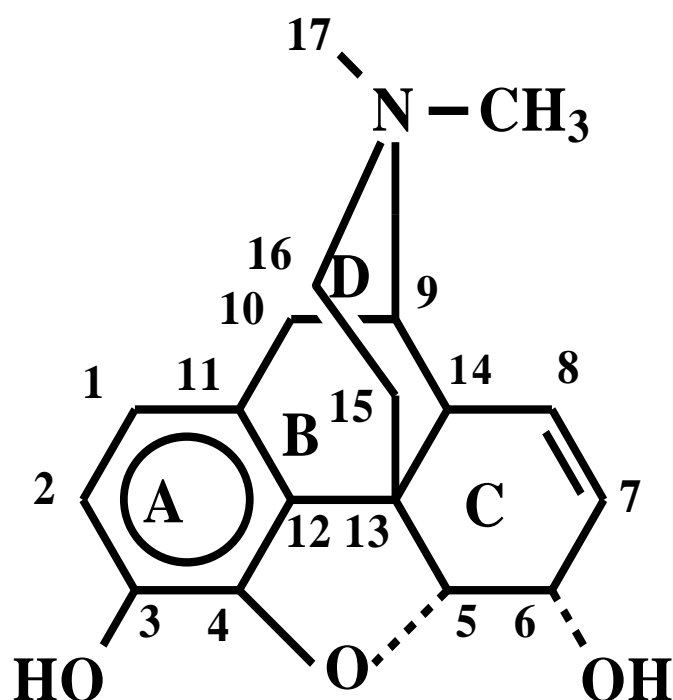
Az ópium a mák (*Papaver somniferum*) gubójának tejnedve, amelyet már az ókori görög és kínai orvosok is alkalmaztak. Az ópium 42 féle ismert alkaloidot tartalmaz, amelyek közül mindössze 2 fő csoport rendelkezik terápiás jelentőséggel.

I. Fenantrénavázás ópiumalkaloidok: morfin 10-15%, kodein 0.5%, tebain 0.2% (az ópium alkaloidjainak %-ban). A morfint először Sertürner német gyógyszerész izolálta 1805-ben, mákszalmából való kivonását pedig Kabay János dolgozta ki.

II. Izokinolin származékok: papaverin 1%, narcotin 6%, narcein pedig 0.3%-ban található az ópium alkaloidjai között.

Az I. csoportban felsoroltak fájdalomcsillapító, míg a II. csoport képviselői simaizom görcsoldó hatásokkal rendelkeznek. Az ópium többi alkaloidjának nincsen terápiás jelentősége. Az ópiumkészítményeket (*Pulvis opii*, *Tinctura opii*, *Pulvis Doveri*) főként morfintartalmuk miatt alkalmazzák. Az ópium egyéb alkaloidjai viszont módosítják, részben erősítik a morfin hatását. Az ópium erősen gátolja a bélmozgást, atóniás obstipatiót okoz. A tebain és a narcotin egyaránt rendelkezik köhögéscsillapító hatással. A narcotin a kodeinnel azonos erősségű köhögéscsillapító hatást vált ki.

Morfin: hatás-szerkezet összefüggés (16. ábra):



16. ábra

A morfin és származékai esetében szoros összefüggés figyelhető meg a kémiai szerkezet és a szervezetben kialakuló hatás között. Kémiailag elsősorban a C<sub>3</sub>, a C<sub>6</sub>, valamint a nitrogénen levő csoportok megváltoztatásával, továbbá a C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> szénatomok közötti kettős kötés redukálásával érhető el a kívánt hatások gyengítése, fokozása, vagy éppen antagonizálása. A morfin szerkezetének módosításával jutottak el a félszintetikus származékokhoz, amelyek szerkezet-hatás összefüggését az alábbiakban foglalhatjuk össze.

- A C<sub>3</sub>-as szénatomhoz kapcsolódó hidroxil csoport 'éteresítése' metoxi csoporttal (-OCH<sub>3</sub>) csökkenti a fájdalomcsillapító hatást. Ugyanilyen irányú változtatás a C<sub>6</sub> szénatomon viszont fokozza a hatékonyságot.
- A C<sub>3</sub> szénatomon lévő metoxi (-OCH<sub>3</sub>) csoport jelenléte (kodein, oxycodon) csökkenti a májban a „first pass effect”-et, ezért ezen készítmények orálisan is adagolhatók a szükséges terápiás hatás elérése céljából.
- A kodein csupán csak a C<sub>3</sub>-on lévő metoxi csoportban különbözik a morfintól, ugyanakkor fájdalomcsillapító hatása jelentős mértékben, köhögéscsillapító hatása pedig kisebb mértékben csökkent, továbbá megszűnt a morfinra jellemző euforizáló hatás.
- A C<sub>3</sub> és C<sub>6</sub> szénatomon történő egyidejű éteresítés rendszerint a morfin-hatás csökkenését okozza, kivétel a diacetyl-morfín (heroin), mely a morfinnál is erősebb hatásokkal rendelkezik. Nem gyógyszer!
- A C<sub>6</sub> szénatomon lévő OH csoport oxidációja (=O) és a C<sub>7</sub>=C<sub>8</sub> szénatomok közötti kettős kötésének redukciója a hatást fokozza (dihydromorfín).
- A D-gyűrű nitrogénjének kvaternerezése a morfin hatások elvesztéséhez vezet.
- A D-gyűrű nitrogénjének metil csoportjának (-CH<sub>3</sub>), etil (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) csoporttal való helyettesítése gyengülő morfinhatás kialakulásához vezet.
- A D-gyűrű nitrogénjén lévő metilcsoport helyettesítése ciklikus vagy hosszabb telítetlen kötést (kettős kötés) tartalmazó gyökökkel morfinantagonista hatású vegyületeket eredményeznek (nalorphin, nalbuphin, naloxon, naltrexon).

#### Morfín hatásmechanizmusa:

Az adenyl cyclase aktivitás gátlása révén a morfin aktiválja a receptorfüggő ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ) K<sup>+</sup> áramokat, s gátolja a feszültségfüggő (voltage-gated) Ca<sup>2+</sup> áramokat, s emiatt jön létre a neurotranszmitter-felszabadulás (GABA) gátlása, így (a gátló neuron gátlása révén) a fájdalominger tovaterjedésének megakadályozása.

#### Morfín hatásai:

1. Legfontosabb hatása a fájdalomcsillapítás. Elsősorban a patológiás, chronicus jellegű fájdalmakat csillapítja kitűnően. A pszichés állapot megváltoztatásával a morfin csökkenti a szorongást, a fájdalomtól való félelmet, s így a beteg a fájdalmat másképp éli át. A morfin és ópioidok úgy fejtik ki analgetikus hatásukat, hogy gátolják a gerincvelőben (substantia gelatinosa) a P-anyag (transzmitter) felszabadulását, valamint az ingerület áttevődését a thalamusban lévő átkapcsolódási helyeken. Továbbá, a morfin és származékai aktiválják a PAG (periaqueductalis szürkeállomány), az NRM (nervus raphe magnus), és az 5-HT-erg (szerotoninerg) leszálló gátló pályarendszereket, így gátolni képesek a substantia gelatinosában az ingerület áttevődését és vezetését.

2. A fájdalomcsillapító hatásban jelentős szerep tulajdonítható a morfin altató és szorongást csökkentő (anxiolyticus) hatásainak is. Amnesiát nem okoz. A szedatív hatás elsősorban a morfinnál figyelhető meg, s a szintetikus származékok esetén ez a hatás nem jelentős.

3. A morfin nagymértékben csökkenti a légzőközpont (amely a köhögési funkciót is irányítja) ingerlékenységét, de köhögéscsillapítóként nem alkalmazható a hozzászokás veszélye miatt. Köhögéscsillapítóként helyette kodeint alkalmaznak.

4. A légzőközpont ingerlékenységének csökkenése miatt légzésdepressziót okoz. Ezen légzésdepresszív hatás már fájdalomcsillapító dózisok alkalmazása esetén is megnyilvánul, de

ekkor még a légzésmegállás nem következik be. Tovább emelve a dózist, szakaszos (Cheyne-Stokes típusú) légzés alakul ki, s a légzőközpont működésének leállása miatt bekövetkezik a halál (morfinmérgezés). Asthmás betegeknél a morfin adása kontraindikált hisztaminfelszabadító hatása miatt, hiszen a felszabaduló hisztamin tovább szűkíti a bronchusokat és súlyosbítja az asthmás rohamot.

5. A morfin izgatja a IV. agykamra alján elhelyezkedő kemoszenzitív trigger-zónát (area postrema), s ennek következtében hányást vált ki. A hatás kialakul már fájdalomcsillapító dózisok alkalmazása esetén is. A kemoszenzitív trigger-zóna kezdeti izgalma után a hánytató hatás megszűnik, mert ez a zóna depresszióba kerül, s egyéb hánytató készítményekkel sem lehet ebben az állapotban hányást kiváltani.

6. A morfin emberen kellemes hangulatot, jó közérzetet okoz, színes képzeteket alakít ki (euforizál), majd végül mély alvást vált ki. Az eufória valószínűleg a limbicus kéreg közvetítésével jön létre.

7. A morfin pupillaszűkítő (tühegypupilla) hatása az Edinger-Westphal nucleus (pupillo-motoros mag) izgató hatása miatt jön létre emberen. A tühegypupilla a morfinmérgezés egyik legjellemzőbb tünete. Morfinantagonisták és atropin a pupillaszűkítő hatás kifejlődését meggátolják. Érdekességként megemlítendő, hogy egyes állatfajokon (macska, majom) a morfin nem pupillaszűkületet, hanem pupillatágulatot és 'dühöngést' idéz elő. Kutyaiban pedig általános izgató hatást vált ki, ezért alkalmazzák a kutyákat kábítószerkeresőként.

8. Az ópoidok nagy dózisokban a GABA (gamma-amino-vajsav) felszabadulás gátlása miatt, így a hippocampus pyramidalis sejtjeinek izgalmát kiváltva, görcsöket okoznak.

9. Az artériális és vénás érszakaszokon okozott simaizom ellazító hatás miatt a morfin csökkenti a vérnyomást. Orthostaticus hypotoniát okozhat, amely kialakulásában szerepet játszik a morfin hisztaminfelszabadító hatása is. A morfin tehermentesíti a szívet kardiális decompensatio esetén, mert csökkenti a szívizom oxigénigényét, a bal kamra végdiasztolés nyomását.

10. A morfin csökkenti a veseműködést, mivel csökkenti a vesén átáramló vérmennyiséget. A húgyhólyag simaizomtónusa fokozódik, s kialakul a sphincterek görcse, amelyeknek vizeletretenció lesz az eredménye. A morfin a vizeletürítést a hypophysis ADH (antidiuretikus hormon) termelésének fokozódása miatt is csökkenti.

11. A morfin a gastrointestinalis rendszer propulziós (előrehaladó) motilitását csökkenti, mely székrekedéshez vezet, viszont a belső körkörös simaizomzat tónusát fokozhatja. A sphincterek záródását a morfin fokozza, ezért tovább lassul a gyomor-bél traktusban a gyomor és béltartalom előrehaladása. Így az orálisan adott gyógyszerek felszívódása nagymértékben lelassul, ha egyéb terápiás beavatkozások mellett morfinkezelés alatt is áll a beteg.

Mellékhatás: A morfin és ópoidok mellékhatásai részben az előbbiekből következnek: légzésdepresszió, hypotensio, obstipatio, vizeletretenció, hányás, szédülés, mentális zavarok, pszichés és fizikai dependencia, tolerancia alakulhat ki. Ritkán allergia kialakulása is előfordulhat.

Alkalmazás: 1. Elsősorban chronicus jellegű fájdalmak csillapítására alkalmazható, pl. terminális, tumoros betegségekkel együtt járó fájdalmak enyhítésére. 2. Fenyegető életveszély esetén, pl. infarktusbán, shockos állapotban. 3. Acut balkamraelégtelenség (pl. asthma cardiale) miatt kialakult nehézlégzésben. Ilyenkor a kialakuló tüdőoedemát csökkenti a keringés javítása miatt, hiszen ellazítja a vénák és artériák simaizomzatát. 4. Általános érzéstelenítésre műtétek előtt (premedikáció) vagy műtétek folyamán (intraoperatív medikáció). Főképp nagy rizikófaktorú sebészeti eljárások során (szívsebészet) alkalmazzák. 5. Epe- és vesekólika esetén,



de mivel a morfin fokozza simaizmtónust (Oddi sphincter), ezért simaizom görcsoldóval együtt kell adagolni. 6. Az ópoidok, így a morfin is, mindenféle eredetű hasmenést gátol. Természetesen bakteriális eredetű hasmenés esetén kemoterápiás szereket kell alkalmazni. Hasmenés csillapítására ma nem morfint, hanem olyan morfinszármazékokat használnak, amelyeknek a központi idegrendszerre nincs hatásuk. Ide tartozik a diphenoxylat és a loperamid.

Adagolás: A kezelést elsősorban orális készítményekkel kell kezdeni, fájdalomcsillapításra 4 óránként kezdetben orálisan maximum 30 mg, de amennyiben további adagemelés szükséges, és ezt a beteg állapota indokolja, akkor 5-10 mg-al az adagot emelni lehet. A dózis sok esetben meghaladhatja 180 mg feletti adagot is. A retard készítményeket 12 óránként kell ismételni. A légzésdepresszív hatás általában nem veszélyezteti a beteg életét orális alkalmazás folyamán. Dependencia, szellemi és fizikai függőség jelentős fájdalmat átélő betegnél nem alakul ki, mint ahogyan az megfigyelhető egészségesek gyógyszerabúzusán. Kisfokú tolerancia kifejlődésére súlyos fájdalommal küzdő betegeknél is számítani lehet. Amennyiben a beteg állapota indokoltá teszi, akkor az orális készítmények alkalmazásáról az injekciós illetve infúziós alkalmazásra át kell térni. Ilyenkor az orális dózist felezni szokták.

A morfin adása ellenjavallt, ha légzőszervi megbetegedések állnak fenn, így asthma bronchiale, cor pulmonale, emphysema. Súlyos obesitas (elhízás) esetén is ellenjavallt morfin adása. Acut hepaticus porphyria, colitis ulcerosa (gyulladásos eredetű vastagbél fekély), pancreatitis fennállása esetén (az oddi sphincter összehúzása miatt) morfin ugyancsak nem adható. Traumás fejsérülésekben a koponyaüri nyomásfokozódás miatt ugyancsak nem alkalmazható.

#### Farmakokinetika:

A morfin jól fölszívódik orális adagolás után is (30-60 mg egyszeri adag, 75 kg-os emberre számítva, tolerancia kialakulása esetén viszont a 180 mg-ot is meghaladhatja), de természetesen a hatás kisebb, mint ugyanolyan dózis parenterális alkalmazását követően. Éppen ezért, parenterális bevitel esetén lényegesen kisebb dózisokat (0.1-10 mg egyszeri adag 75 kg-os emberre számítva) kell alkalmazni. A morfinszármazékok az orr és száj nyálkahártyáiról is jól fölszívódnak. A morfinszármazékok különböző mértékben kötődnek a plazmafehérjékhez, viszonylag gyorsan elhagyják a vérpályát, és főképpen a jól perfundált parenchymás szövetekben halmozódnak fel (vese, máj, tüdő), valamint lipidoldékonyságuk miatt a zsírszövetben. Érdekes módon viszont a morfinszármazékok agyi koncentrációja a többi szövethez képest viszonylag alacsony. A morfinszármazékok hatástartama általában 4-6 óra, főképp a vizelettel választódnak ki, de minimális mennyiség a verejtékmirigyekkel és a széklettel is ürül. A morfin metabolizmusa során a C<sub>3</sub> és a C<sub>6</sub> helyen lévő OH<sup>-</sup> csoport glükuronsavval konjugálódik. Azon készítmények, amelyek a C<sub>3</sub> és C<sub>6</sub> helyen szubsztituálva vannak, orálisan tartósabb hatást biztosítanak, mert ezáltal elkerülik a máj „first pass” inaktíváló mechanizmusát. A morfin metabolizmusa során keletkező morfin-6-glükuronid aktív metabolit, ami morfinnál is erősebb analgetikus hatással rendelkezik. Ezen aktív metabolit főleg veseelégtelenségben szenvedők esetén okozhat morfintúladagolásra jellemző tüneteket, ezért vesekárosodás esetén a morfin és ópoidok dózisait csökkenteni kell. A morfinszármazékok az enterohepatikus keringésbe kerülnek (a morfin-glükuronidok az epe szekréciója útján a bélbe kerülnek, hidrolizálódnak és ismét morfinná alakulnak, ami a bélből újra felszívódik). Terhes nőknek morfin nem adható, mert a méhlepényen keresztül bejut a magzati keringésbe és hozzászokást okoz a magzatban. A dependens anya újszülöttje is dependensnek tekintendő, megszületésekor csökkent légzési aktivitásra lehet számítani. Az

anyatejbe minimális mennyiség kerül be, ami kevéssé veszélyezteti a csecsemőt, de amennyiben lehetséges, szoptatás esetén mellőzzük a morfin alkalmazását.

Morfinmérgezés: Előfordul (i) kábítószer-túladagoláskor vagy pedig (ii) öngyilkossági céllal használt nagy mennyiségű ópium szerkezetbe való juttatásakor. A letális dózist nehéz ezen szereknél meghatározni, mert rendkívül nagy határok között ingadozik mind toleráns mind pedig nem toleráns egyénekben. Parenterálisan alkalmazott morfin esetében a letális dózis általában 120 mg fölött van, de semmiképpen sem 30 mg alatt. Tehát, 30 mg-os dózissal (egyszeri dózis 75 kg-os nem toleráns emberre számítva) biztonságosan alkalmazható.

A tünetek (1) fejfájással, hányingerrel, hányással, kábultsággal kezdődnek, s narkózis és mély kóma alakul ki. Szabálytalan, felületes légzés (Cheyne-Stokes típusú) a jellemző mindössze 3-5/perc frekvenciával, a beteg bőre cyanotikus, hideg és nyirkos, a pupilla szűk. (2) Súlyos morfinmérgezés és hypoxia esetén a pupilla dilatálhat. A halált légzésbénulás okozza, amely a morfin alkalmazásától számítva 6-12 óra múlva áll be. Amennyiben a betegnek sikerül túlélnie a mérgezés első 14-20 óráját, a következőkben (3) tüdőgyulladás és tüdőoedema kialakulása fenyeget. Abban az esetben, ha a beteget sikerült megmenteni, a továbbiakban (4) tartós fejfájás, súlyos gasztrointesztinális zavarok, albuminuria, bél- és agyvérzés veszélye áll fenn. A teljes felgyógyulás lassú.

Az ópiummérgezés legjellemzőbb három tünete, amelyekből a diagnózis szinte azonnal megállapítható: kóma, légzésdepresszió és a túhegy pupilla.

Morfinmérgezés kezelésében a morfinantagonisták adása a legfontosabb. Naloxon (morfinantagonista) 0.1-0.5 mg-os i.v. adagban azonnal megszünteti a légzésdepressziót. Amennyiben a mérgezés methadonnal történt, a naloxon rövid hatása miatt ismét visszatérhet a légzésdepresszió veszélye, ugyanis a methadon légzésdepresszív hatása akár 72 óráig is eltarthat. Ilyenkor naloxont többször is újra kell adni. Maximum összesen 10 mg naloxon alkalmazható, ha a naloxon nem hat, akkor a mérgezés nem morfinnal történt. A naloxonnál hosszabb ideig ható morfinantagonista a naltrexon. Mérgezésekben terápiára csak kizárólag tiszta morfinantagonista alkalmazható. Antagonista/agonista hatással rendelkező morfinszármazékok (nalorphin) nem használhatók, mert a légzésdepresszió tovább fokozódhat. A naloxont hatásosnak találták sokszor olyan esetekben is, amikor a mérgezés nem ópium típusú központi idegrendszeri depresszánsal történt. A beteget állandó megfigyelés alatt kell tartani. A légutak szabaddá tétele fontos beavatkozás, melyet folyamatosan figyelemmel kell kísérni. Tüdőoedema esetén pozitív nyomású lélegeztetést kell alkalmazni.

Gyógyszerkölcsonhatás: A morfinszármazékok együttadása nyugtatókkal, altatókkal fokozza a légzésdepresszió kialakulását. MAO-bénítók adása kontraindikált morfinszármazékokkal, mert hipertónia és hyperpyrexias coma léphet fel. Antihisztaminok ugyancsak fokozzák a morfin hatását.

Tolerancia: A jelenség kialakulása általában 2-3 hetes folyamatos kezelés után jön létre a természetes, félszintetikus és szintetikus morfinszármazékokra egyaránt, amely azt jelenti, hogy ugyanazon hatás eléréséhez egyre nagyobb adagok alkalmazása szükséges. A tolerancia kialakulása nagymértékben függ az alkalmazott dózisok nagyságától, és az alkalmazási intervallumoktól. Ha kis dózisokat ritkán alkalmaznak, akkor nagyon lassan alakul ki tolerancia. Toleráns személynek akár 2 gramm morfin is beadható különösebb légzésfunkciós zavar megjelenése nélkül. Ugyanakkor, az obstipatio és a miosis ilyenkor is nagymértékű. A morfin és származékait fogyasztó egyénekben a tolerancián kívül kialakul a fizikai függőség (megjelennek az elvonási tünetek, ha nem kapja meg az egyén a szükséges adagját) és a pszichés dependencia (gyógyszeréhség) is. A fizikai és pszichés függés kialakulását együttesen addikciónak hívják. Az elvonási tünetek (absztinencia-szindróma) a készítmények szerkezetbe

való juttatásának abbahagyásakor vagy morfinantagonisták beadásakor jelennek meg. A különböző morfinszármazékok alkalmazásakor kereszttolerancia is kialakul. A kereszttolerancia nem alakul ki a kevert hatású (antagonista/agonista) morfinszármazékok esetében. A kialakult tolerancia azonban 3-5 nap múlva a morfin alkalmazását követően elmúlik. Ezért egy olyan egyén, aki pl. naponta akár 1-2 g morfint is adagolt magának, akár 120 mg morfintól is légzésdepresszióban életét veszítheti, ha ennyi idő elteltével ismét a morfin-alkalmazás útjára tér. A hánytató és obstipatiót okozó hatásokhoz kialakult tolerancia viszont hónapokig is megmarad.

A tolerancia mechanizmusának kialakulásában feltehetően a cAMP-függő proteinkinázok és a G-proteinek játszanak szerepet, hiszen ezek expressziója fokozódik tolerancia kifejlődése folyamán az egyes agyterületeken. A tolerancia kialakulása összefügg továbbá a  $\mu$  és  $\delta$  receptorok deszenzitizációjával (érzéketlenné válás) és foszforilációjával, a PKC (protein kinase C), PKA (protein kinase A), és  $\beta$  adrenerg receptor kinase ( $\beta$ ARK) közbenjárásával.

#### Gyógyszerfüggés (dependencia) fokozatos kialakulása, jellemzői:

A morfinszármazékok nem medicinális célra való alkalmazását abúzusnak (visszaélésnek) nevezzük. Ugyanazon eufóriás hatás elérése céljából, a gyorsan kifejlődő tolerancia miatt, egyre nagyobb mennyiségek alkalmazására van szükség, mely chronicus morfinmérgezés kialakulásához vezet. Morfint fogyasztó egyének akár 2-5 g morfint is fogyaszthatnak naponta az általuk kívánt euforizáló hatás elérése céljából. A halálos adag hozzá nem szokott egyének esetében mindössze 120-400 mg között alakul. A kialakult chronicus mérgezés a morfinista teljes fizikai és szellemi leépüléséhez vezet. Érdekes módon, az alkalmazás kezdetén a morfin és származékai a szellemi képességet, művészi alkotómunkát nem rontják, sőt a nyugalom biztosításával még elő is segítik azt. A morfin többszöri alkalmazása után viszont fokozatosan kialakul egy olyan állapot, hogy a morfinista csak addig tűnik rendezettnak, míg az egyén a morfin hatása alatt áll, s annak elmúltával a munka- és koncentrációképesség teljes mértékben megszűnik. A morfinista jelleme teljes mértékben átalakul, fő célja az újabb morfin adagok megszerzésére irányul, s ezen cél elérése érdekében az egyén mindenre képtessé válik. Hallucinációk, téveszmék, félelemérzés, üldöztetési mánia alakul ki. Az intellektus teljes leépülése jön létre, s az emlékezőképesség nagymértékben csökken. A morfinista nem tud beilleszkedni a környezetébe. Ezen pszichikai változásokkal egyidejűleg megjelennek a szomatikus tünetek (fizikai dependencia) is. Az emésztőnedvek termelődésének hiánya étvágytalansághoz vezet. Tartós obstipatio, bélhurut alakul ki. A haj elhullik, a fogak szuvasodnak, az injekciós tűszúrások helyei elfertőződnek, gennyesednek, hegesednek, s végül a beteg teljesen lesóványodva általában sepsisben meghal.

A dependencia fogalma azt jelenti, hogy a kábítószer alkalmazásának abbahagyásakor elvonási tünetek jelennek meg a betegen. Az elvonási tünetek általában éppen ellenkezőek azokkal a tünetekkel, melyeket a morfin és származékai kiváltak. Ilyen elvonási (absztinens) tünetek az izgatottság, szorongás, félelemérzés, dührohamok, amelyek kialakulása során a beteg gyilkosságot, öngyilkosságot követhet el. A fizikális tünetek: megindul a mirigyszekréció fokozódása, így könny és orrfolyás, hányás, hasmenés alakul ki. A pupilla kitágul, fokozódik a légzésfrekvencia. Fáradékonyság, izomfájdalmak és teljes testi kimerültség alakul ki. A legsúlyosabb esetekben életveszélyes szívgyengeség következhet be. Ilyenkor a kialakult súlyos állapot kis adag morfinszármazékokkal megszüntethető. Ezen elvonási tünetek a morfin és heroin esetében az utolsó adag bevitelét követően 6-12 óra múlva jelentkeznek, és 50-60 órán keresztül heves intenzitással fennmaradnak. A legfőbb elvonási tünetek 5 nap után megszűnnek, de egyes elvonási tünetek, pl. a hasmenés, akár hónapokig is fennállhatnak. Morfinantagonista, pl. naloxon alkalmazása esetén ezen elvonási tünetek a morfinistán

robbanásszerűen, az injekció beadását követően percekben belül megjelennek, ugyanis a naloxon azonnal leszorítja a morfint a  $\mu$ -receptorokról. Amennyiben az elvonási tünetek az életet nem veszélyeztetik, akkor morfint nem szabad adni. Ilyenkor az elvonási tünetek egyre kisebb intenzitással jelentkeznek, és kb. 2 hét után megszűnnek, s 3-4 hét alatt a beteg állapota gyorsan javul és visszanyeri eredeti testi-lelki egyensúlyát. A visszaesés veszélye viszont nagy, melynek kiváltó oka a gyógyszertől való érzelmi függés. Orális adagolás esetén az abúzusveszély lényegesen kisebb.

A pszichés dependencia kialakulása rendkívül bonyolult jelenség, amely még ma sem tisztázott folyamatokon alapszik. A morfin és származékai állandó gyógyszer iránti megszerzési vágyat, kábítószer-kereső magatartást váltanak ki, hiszen a stressz-mentes állapot, nyugalom és eufória elérése a morfinista legfőbb vágya. Ehhez társul a szexuális öröm iránti vágy, mint egy fontos motiváció a kábítószer megszerzésére. Továbbá, a pszichés dependencia kialakulásához, a kábítószer megszerzéséhez nagymértékben hozzájárul az elvonási tünetektől való félelem, azok kialakulásának megakadályozása. A kábítószer-élvező mindent képes megtenni annak érdekében, hogy az absztinencia tünetegyüttese ne alakuljon ki. Ámbár a morfin és származékainak alkalmazása számtalan veszélyt rejt magában, azokat mégis feltétlenül használni kell a rászoruló betegeknek. A kábítószer felírásával kapcsolatos teendőket külön kábítószer-törvény szabályozza.

#### A morfinista betegek kezelése, detoxifikálása:

A kábítószer-élvező kezelésére farmakológiai beavatkozás szükséges, s a farmakológiai kezelést rendszeresen pszichológiai kezeléssel egészítik ki. A farmakológiai beavatkozások lehetőségei a következők:

A. Methadon terápia (morfín agonista). Ennek lényege, hogy a beteg az addig i.v. alkalmazott morfin és heroin helyett orális készítményt, az elnyújtott hatású methadont kapja, majd az orálisan alkalmazott methadon dózisát csökkentik s lassan elhagyják. A methadon terápia alatt az i.v. alkalmazott kábítószeres erőteljes euforizáló hatása elmarad, ugyanakkor elvonási tünetek alig alakulnak ki. Az orális adagolással ezen túlmenően elkerülhető az AIDS fertőzés veszélye is. Ez a folyamat hónapokig eltart, ugyanis az ópioid fokozatos elvonása miatt lassú a szomatikus dependencia megszűnése.

B. Naltrexonnal történő kezelés (morfín antagonist). Ezt az orális kezelést csak olyan egyéneknél szabad alkalmazni, akikben erős a motiváció a kábítószer elhagyására, a teljes felépülésre. Ilyenkor a betegnek saját erőből kell túljutni az elvonási tüneteken, s a szervezetnek teljesen kábítószermentessé kell válnia. Ez általában 7-10 nap után alakul ki az utolsó adag heroin vagy methadon alkalmazását követően. Ezt követően lehet csak a naltrexont orálisan vagy i.v. hetente 3-szor alkalmazni 100-150 mg-os dózisokban. A naltrexon teljes mértékben blokkolja az euforizáló hatásért felelős  $\mu$  receptorokat, s a beteg hiába juttatja a kábítószer szokásos dózisait a szervezetébe, a hatás elmarad, s így nincs késztetés arra, hogy újabb kábítószeradagot juttasson a szervezetébe. A beteg végül így elhagyja a „fölségesen” szervezetébe juttatott kábítószer alkalmazását.

C. Ultrarövid detoxifikálás folyamán iv. narkózisban történik a szer elvonása, s ezzel az eljárással a beteg 3-4 nap alatt tünetmentessé válhat.

Kodein (természetes alkaloid): Szerkezetileg mindössze abban különbözik a morfintól, hogy a C<sub>3</sub>-as helyen metoxi csoport található az OH<sup>-</sup> csoport helyett. A kodein fájdalomcsillapító hatása kb. 6-szor, a köhögéscsillapító és légzésdepresszív hatása 3-szor gyengébb a morfinnál.

Alkalmazás: Elsősorban száraz, köpetürítéssel nem járó köhögések gyógyszere. Centrálisan gátolja a légzőközpont ingerlékenységét. Orálisan alkalmazva 30 mg kodein ugyanolyan fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, mint 500 mg acetilszalícilsav. Kodeint számos esetben kombinációkban alkalmazzák (nem szteroid gyulladásgátlókkal, simaizomgörcsoldókkal, efedrinnel), mert a komponensek hatása összegződik (additív szinergizmus), a mellékhatások pedig így lényegesen csökkennek.

Mellékhatás: A kodein nagy dózisban izgatottságot, görcsöket okoz. Tartós szedése obstipatiót eredményez. A szervezetbe bevitt kodein 10%-a morfinná alakul. Nem kábítószer, de enyhe hozzá szokást (kodeinizmust) leírtak. Valódi dependencia viszont nem alakul ki tartós alkalmazása során sem.

Narcotin (noscapin): Természetes, centrális köhögéscsillapító hatással rendelkező ópiumalkaloid. Kizárólag köhögéscsillapító hatással rendelkezik, s erre is használják. Napi adagja maximum 5x15-30 mg.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

##**MORPHINUM HYDROCHLORICUM**, 1%, 2%, 3% inj., (10 mg, 20 mg vagy 30 mg morphinum ampullánként).

##**MORPHINUM HYDROCHLORICUM 2% + ATROPINUM SULFURICUM 0.05%** inj., (20 mg morphinum és 0.5 mg atropinum kombinációja). Az atropin csökkenti a vagustonust így a bradycardia mértékét. Mérsékli a morphin által kiváltott sphincter-görcsöt.

##**M-ESLON** retard caps., (10 mg, 30 mg, 60 mg vagy 100 mg morphinium sulfuricum).

##**MST CONTINUS** tabl., (10 mg, 30 mg, 60 mg vagy 100 mg morphinium sulfuricum).

+**CODERIT N** tabl., (20 mg codeinium chloratum és 20 mg ephedrinium chloratum kombinációja). Acut és chronicus bronchitis, laringitis, tracheitis, pneumonia során kialakuló köhögéscsillapításra alkalmazzák. Obstruktív légzésvizavaroknál ellenjavallt.

+**CODERETTA N** tabl., (5 mg codeinium chloratum és 5 mg ephedrinium chloratum kombinációja). Köhögéscsillapításra gyermekeknek.

+**ERIGON** syrup, (44 mg codeinium chloratum üvegenként), Felnőtteknek és gyermekeknek alkalmazzák felső légúti köhögéssel járó meghűléses megbetegedésekben. Mellékhatásként obstipatio, nyugtalanság kialakulhat.

#**MERISTIN MEDISAN** tabl., (20 mg phenobarbitalum + 20 mg papaverinum chloratum + 200 mg aminophenazonum kombináció), Ezen készítményeket visceralis görcsök, dysmenorrhoeas fájdalmak enyhítésére alkalmazzák. A kodein fájdalomcsillapító hatását kombinációkban alkalmazzák. **Nem köhögéscsillapításra szolgál!**

+**TALVOSILEN Forte** pedig erős fájdalmak csillapítására szolgál. Ellenjavallt súlyos máj-veseműködési, légzési zavarok és hatóanyagokra való túlérzékenység esetén. Glukóz-6-foszfát dehidrogenáz genetikai hiánya esetén.

### (ii) Félszintetikus morfinszármazékok:

Heroin (diacetyl morfin): Kábítószer! A morfinból állítható elő a C<sub>3</sub> és C<sub>6</sub> szénatomokon lévő OH<sup>-</sup> csoportok acetilálásával. A világ legtöbb országában a gyorsan kialakuló hozzá szokás veszélye miatt nem alkalmazzák. Előfordul, hogy a hozzá szokás már a második adag alkalmazása után kifejlődik. Angliában azonban orvosi célokra is alkalmazzák, főképp rákos megbetegedések terminális állapotában használják. Biotranszformáció során

morfinná alakul, majd a morfin metabolizálódik, ezért a kábító hatás elhúzódó annak ellenére, hogy a heroin hatásának időtartama (kb. 2 óra) rövidebb, mint a morfiné.

Dihydrocodein (hydrocodin) és az etilmorfin (C<sub>3</sub> szénatomon etoxi csoport található) a kodein félszintetikus származékai. Hazánkban ez a két félszintetikus kodeinszármazék található meg gyógyszerként. Ezen készítmények, éppúgy mint a kodein, gyengébb hatásúak a morfinnál. Elsősorban fájdalomcsillapításra alkalmazzák ezeket a készítményeket, de jó köhögéscsillapító hatással is rendelkeznek. A félszintetikus kodeinszármazékok csoportjába sorolható még a dihydrocodeinon (hydrocodon) és az oxycodon is, de ezen származékok Magyarországon nincsenek forgalomban.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

**+DOLOR** tabl., (10 mg aethylmorphinium chloratum, 150 mg aminophenazonum (amidazophen), 150 mg phenacetinum kombinációja). Erős fájdalomcsillapító. Főképp fog, fejfájás valamint neuralgiás fájdalom csillapítására használják. Gyermekeknél az alkalmazás kerülendő.

**+DHC CONTINUS** retard tabl., (60 mg dihydrocodeinum hydrogentartaricum). Fájdalomcsillapításra alkalmazzák.

**+HYDROCODIN** tabl., (10 mg dihydrocodeinum hydrogentartaricum). Száraz köpet nélküli köhögés csillapításra és fájdalomcsillapításra egyaránt alkalmazható. Obstruktív légzőszavar és légzőközpont működési zavara esetén nem alkalmazható.

#### (iii) Szintetikus morfinszármazékok:

A. Meperidin (pethidin) és származékai (fenilpiperidin szerkezetűek): Magyarországon a leggyakrabban alkalmazott szintetikus kábító fájdalomcsillapító. Szerkezete teljes mértékben eltér a morfintól, fájdalomcsillapító hatását, ugyanúgy, mint a morfin, a  $\mu$  receptorokon fejti ki. Fájdalomcsillapító hatása kb. 10-szer gyengébb, mint a morfiné (100 mg meperidin egyenértékű 10 mg morfinnal). Orális adagolás esetén is biztonságos, hosszantartó alkalmazása azonban kerülendő nagy felezési idejű aktív metabolitja miatt, mely a meperidin toxicitásáért elsősorban felelős.

A meperidin hatásai a morfinnal összehasonlítva az alábbiakban foglalhatók össze:

- hipnotikus hatása gyengébb, mint a morfiné
- nincs köhögéscsillapító hatása
- nem okoz székrekedést
- gyengébb a miotikus hatása
- gyengébb a vizeletretenciót okozó hatása
- hatástartama rövidebb, mint a morfiné
- a szívre gyakorolt hatása nem számottevő
- a simaizomellazító hatása gyengébb, de az Oddi-sphinctert összehúzza
- légzésdepressziót okozó hatása kisebb, mint a morfiné.

Alkalmazás: Erős fájdalom csillapítására (posztoperatív fájdalom, trauma, infarktus). Narkózis potenciózására, balkamrai elégtelenség miatt fellépő asthma cardiale és tüdő-oedema esetén ugyancsak alkalmazható. Napi adagja fájdalomcsillapítás esetén 3x25 mg, maximum 150-200 mg.

Mellékhatás: Légzésdepresszió, eufória, hallucináció, hányás, székrekedés, vizeletretenció.

Gyógyszerkölsönhatás: A meperidin MAO bénítókkal egyidejűleg nem alkalmazható, mert súlyos légzésdepressziót vált ki, továbbá hyperpyrexia és görcsök is kifejlődhetnek. Triciklikus antidepresszív szerek ugyancsak fokozzák a meperidin légzésdepressziót okozó hatását.

Fentanyl: Az egyik legerősebb analgetikum, kb. 10-szer erősebb, mint a morfin. A fentanylt és származékait (alfentanil, sufentanil, remifentanil) elsősorban általános érzéstelenítésre használják, s hatásukat a  $\mu$  receptorokon fejtik ki, izgatják azokat (agonista hatás).

Hatás: a fentanyl fő terápiás hatása a fájdalomcsillapítás mellett a nyugtató hatása. Igen erős a légzésdepresszív hatása (ez azonban lényegesen rövidebb ideig áll fenn, mint a morfin alkalmazásakor), csökkenti a légzőközpont ingerlékenységét  $\text{CO}_2$ -vel szemben, amely tovább fennállhat, mint a fájdalomcsillapító hatás. „Rebound” jelenséget kiválthat, ezért anaesthesia után fokozott megfigyelést igényel a beteg.

Alkalmazás: anaesthesia bevezetésére (premedicatio). Továbbá, droperidollal együtt adva az úgynevezett „klasszikus” neuroleptanalgesia létrehozására használják. Dózisa 0.05-0.1 mg egyszeri alkalmazás során.

Mellékhatás: a morfinhoz hasonló mellékhatásokkal rendelkezik, így légzésdepressziót, bradycardiát, izomrigiditást és mellkasmerevséget okozhat.

Ellenjavallt: légzőközpont depresszió fennállásának veszélye esetén vagy pedig intracranialis nyomásfokozódással járó állapotokban nem adható.

Loperamid: szintetikus morfinszármazék, dependenciát nem okoz. Gátolja a bél simaizomzatának kontrakcióit, így a motilitást, valamint a szekréciót.

Alkalmazás: acut és chronicus hasmenések tüneti kezelésére használható. Irritabilis colon syndroma NEM SEPTICUS formája esetén. Napi adagja felnőtteknél maximum 2x2 kapszula az első napon, majd 2x1 kapszula a következő napokon a kívánt hatás eléréséig. Gyermeknél oldat formában alkalmazzák, az első napon 2x4 ml, majd naponta 4 ml.

Mellékhatás: hányás, bélműködés zavara, fejfájás, szédülés, szájszárazság.

Ellenjavallt: minden olyan kórkép esetén ahol a bélmotilitás gátolt. Acut colitis ulcerosa esetén tilos adni. Terheseknek és szoptató anyáknak nem adható. Két éves kor alatt sem alkalmazható.

Diphenoxylat: Pethidin származék, abuzusveszély nem áll fenn alkalmazása során, fájdalomcsillapító hatása nincs. A bélmotilitást csökkenti, ezért hasmenés esetén használható. Atropinnal kombinációban alkalmazzák, mert az atropin ugyancsak parasympholyticus hatásánál fogva csökkenti a bélmotilitást és a szekréciót. Az atropin a bronchusokban is csökkenti a szekréciót és tágítja azokat vagolyticus hatása miatt.

Alkalmazás: kizárólag acut és chronicus hasmenés tüneti kezelésére használható, különösen a nem-infectiv formákban. Adagja felnőtteknél napi 2x1 tableta.

Mellékhatás: szédülés, fejfájás, nyugtalanság, látászavar.

Ellenjavallt: obstructiv icterus, szűkzűgű glaucoma, enterocolitis és lázas állapot esetén. Fertőzőes eredetű hasmenésekben az antibakteriális terápiát nem helyettesíti. Terhesség és szoptatás esetén sem alkalmazható. Amennyiben a szervezetben az elektrolitok egyensúlyzavara áll fenn, akkor a kezelést meg kell szüntetni, mert a bélperisztaltika gátlása a belekben folyadékretenciót eredményez, ami tovább súlyosbítja az elektrolit háztartás zavarát.

B. Methadon és származékai (difenilheptán szerkezetűek): szintetikus készítmény. Hatásspektruma a morfinéhoz hasonló. Hatásmechanizmusa a thalamo-corticalis pályák ingerületvezetésének gátlásában nyilvánul meg. Gátolja a polysynapticus transzmissziót és csökkenti a perifériás fájdalomérző receptorok ingerlékenységét.

Hatás: terápiás alkalmazása a fájdalomcsillapítás, de jó szedatív hatással is rendelkezik. A természetes opiátszármazékok elvonási tüneteit lényegesen gyengíti. Gyógyszerfüggőség lassabban alakul ki a methadonhoz, mint egyéb opiátokhoz. Csökkenti a légzőcentrum ingerlékenységét, s az agytörzsi formatio reticularisra is gátló hatást gyakorol (szedatív hatás).

Mellékhatás: légzésdepresszió, vizeletretenció, székrekedés, szájszárazság, szédülés, szedáció, epeutak fokozott görcse, csökkent libidó.

Alkalmazás: a methadont elsősorban fájdalomcsillapításra használják. Egyenletes és elnyújtott hatást biztosít. Napi adagja a fájdalom erősségétől függően maximum 3 tableta vagy 1-2 injekció.

Ellenjavallt: légzőközpont depresszió esetén és intracranialis nyomásfokozódással járó állapotokban. Gyermekeknek és terheseknek sem adható. Veszélyes munkahelyen dolgozó egyének, gépkocsivezetők nem használhatják.

Gyógyszerkölcsonhatás: tilos adni MAO bénítókkal (a hatás nő). A methadon óvatosan adható központi idegrendszeri depresszánsokkal, neurolepticumokkal (major tranquillánsokkal) és sedato-hypnoticumokkal a légzésdepresszív hatás fokozódása miatt. Pentazocin (hazánkban nincs forgalomban, szintetikus kábító fájdalomcsillapító) és rifampicin (macrolid antibiotikum, félszintetikus származék) együttes alkalmazásakor elvonási tünetek léphetnek fel.

Piritramid: szintetikus methadon származék. Az ópioid receptorokon ható kábító fájdalomcsillapító. Elsősorban posztoperatív fájdalomcsillapításra használják. Alkalmazzák azonban általános érzéstelenítésre is, elsősorban hosszú műtételnél (szívműtét) fájdalomcsillapítóként. Légzési zavarok és fokozott koponyaűri nyomásfokozódás esetén nem alkalmazható. Dózisa 7.5-15 mg intramuscularis injekcióként. Túladagolásakor naloxont (morfin antagonistá) kell adni.

Tramadol: centrálisan ható szintetikus ópioid származék, amely fokozott affinitással kapcsolódik a  $\mu$  receptorokhoz. Nem szelektív ópioid, tehát agonista/antagonista hatásokkal egyaránt rendelkezik. A tramadol fájdalomcsillapító hatását fokozza, hogy gátolja az idegsejtekben a noradrenalin „reuptake”-et és elősegíti a szerotonin felszabadulását. A hozzászokás veszélyének kialakulása minimális.

Alkalmazás: mérsékelt és súlyos fájdalom csillapítására alkalmazható. Napi adagja maximálisan 300 mg.

Mellékhatásként kialakulhat a kardiovaszularis rendszer működési zavara, továbbá hányinger, hányás, fáradékonyság, kábultság is létrejöhet.

Gyógyszerkölcsonhatás: sedato-hypnoticumokkal való együttes alkalmazás esetén a hatás fokozódik. Alkohol fogyasztása tilos használatakor. MAO bénítókkal együtt nem adható.

Nalbuphin: naloxonhoz hasonló fenantrénvázas készítmény, amely kevert ópioid agonista/antagonista hatásokkal rendelkezik. Analgetikus hatását a  $\kappa$  receptorokon fejti ki, ugyanakkor antagonistá hatásait a  $\mu$  receptorokon hozza létre.

Hatásai: morfinnal azonos hatáserősségű készítmény, de a légzésdepresszív hatás 30 mg-on túl már nem fokozódik a dózis növelésével. A keringést nem vagy csak jelentéktelen



mértékben befolyásolja. Gasztrointesztinális hatásai azonosak a morfinéval. A hozzászokás veszélye viszonylag elenyésző. A nalbuphine nem tekintik kábítószernek.

Alkalmazás: közepes és erős fájdalmak csillapítására használják. Kiegészítő pre- és postoperatív fájdalomcsillapítóként is használható. Parenterálisan alkalmazzák. Napi adagja általában 20-40 mg.

Mellékhatás: kábultság, szédülés, eufória, zavartság, hallucináció előfordulhat.

### C. Egyéb származékok:

Dextrometorphane: szintetikus morfinszármazék, kombinációkban alkalmazzák (paracetamol + acidum ascorbicum + dextrometorphanium bromatum). A kombináció köhögéscsillapító hatás mellett láz és fájdalomcsillapító hatással is rendelkezik. Nem kábítószer.

Alkalmazás: influenzás fertőzések tüneteinek enyhítésére, köhögés, láz és fájdalom enyhítésére alkalmazható. Napi adagja 4x1 pezsgőtabletta.

Tiszta ópioid antagonisták. A készítményeknek önmagukban nincsen hatásuk, kizárólag ópioid agonista (morfinszármazékok) jelenlétében hatnak. Ezen készítmények legnagyobb jelentősége az opiátok túladagolásának és toxikus tüneteinek kezelésében rejlik.

Naloxon és naltrexon: mindkét antagonistát nagy affinitással kötődik a  $\mu$ ,  $\kappa$ , és  $\delta$  receptorokhoz. A naloxon rövid hatástartamú (1-2 óra) i.v. vagy i.m. adagolható készítmény, míg a naltrexon hosszú ideig ható (48 óra), orálisan is adható gyógyszer. Magyarországon a naloxon van forgalomban. A naloxont (0.4 mg - 0.8 mg i.v.) rövid hatástartama miatt ismételni kell (1-2 óránként) ahhoz, hogy a morfin okozta légzésdepressziót meggátoljuk. A naltrexon naponta vagy kétnaponta orálisan adagolva gátolja az eufória kialakulását. Alkoholdependencia esetén is hatékonyan találták. A naltrexon azon egyéneknek alkalmazható, akik hajlandók kooperálni a kábítószerrel való leszokás érdekében.

Alkalmazás: ópioidok (természetes, félszintetikus és szintetikus) okozta központi idegrendszeri depresszió kezelésére. Ópioid abúzus diagnosztizálására.

Mellékhatás: mindazon tünetek, melyek az ópioid hatás antagonizálásakor felléphetnek (fájdalom, elvonási tünetek). Epilepsziásoknál rohamot provokálhat.

További ópioid antagonisták képviselői a naltrindol ( $\delta$ ), norbinaltorphimin ( $\kappa$ ), cypridim ( $\mu$ ), nalmeftin ( $\mu$ ), és  $\beta$ -funaltrexamin ( $\mu$ ) viszonylag szelektívek az ópioid receptorokhoz, de ezek hazánkban jelenleg nincsenek forgalomban.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

##**DOLARGAN** tabl., (25 mg pethidinium chloratum), inj., (100 mg pethidinium chloratum).

##**FENTANYL** inj., (0.5 mg fentanyl).

+**IMODIUM, LOPEDIUM, HUMA-LOPERAMID** caps., (2 mg loperamidium chloratum), oldat (20 mg loperamidium chloratum 100 ml-ben). Hasmenés esetén alkalmazzák. Nem kábítószer!

++**REASEC** tabl., (2.5 mg diphenoxylatium chloratum és 0.025 mg atropinium sulfuricum kombinációja). Acut és chronicus diarrhoea esetén alkalmazzák.

##**DEPRIDOL** inj., (10 mg methadonium chloratum), tabl., (5 mg methadonium chloratum).

++**CONTRAMAL**, ++**TRAMADOLOR** inj., (50 mg vagy 100 mg), caps., (50 mg tramadolium), kúp (100 mg tramadolium), csepp (100 mg tramadolium chloratum). Morfin agonist/antagonista hatásokkal rendelkezik.

## **ENDOGEN ÓPIOID PEPTIDEK:**

Ezek az endogén peptidek aminosavakból épülnek fel, az ópioid receptorokhoz kötődnek és ugyanolyan hatásokkal rendelkeznek, mint az ópioidok, de peptid-természetük révén hamar elbomlanak, ezért nagyon rövid ideig hatékonyak. Az ópioid receptorok fiziológiás ligandjai. Terápiás jelentőségük jelenleg nincs, de intenzív kutatás alatt állnak, ugyanis az endogén ópioid peptideket bontó enzimek gátlásától az analgeticus és más kedvező hatások felerősödését várhatjuk. A csoportba tartozó ópioid peptidek:

1. Enkefalinok: proenkefalinokból képződnek, legjelentősebb képviselőik a leu-enkefalin és a met-enkefalin. Hatásuk rövid, mert az aminosav- és enkefalináz-A hamar elbontja az enkefalinokat.

2. Endorfinok: a legaktívabb a 31 aminosavból álló  $\beta$ -endorfin. A hypophysisben képződik pro-opiomelanocortinból (precursor). Ugyanebből a precursorból képződik az ACTH,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -LPH, melyek nem rendelkeznek ópioid aktivitással. A  $\beta$ -endorfint neurohormonnak tekintik, mert a szintetizálódás helyétől (hypophysis) távolabb fejt ki a hatásait.

3. Dinorfinok: legismertebb képviselőjük a dinorfin, prodinorfinból képződik. A gerincvelőből nagy mennyiségben izolálható.

## **III. KÁBITÓSZERABÚZUS**

Abúzus (visszaélés) alatt értjük a gyógyszerhasználat azon módját, ha a gyógyszert (i) nem orvosi célra alkalmazzák, (ii) a gyógyszer adagolása önkezűleg, saját elgondolás alapján történik, (iii) s az egyén hangulatának, a tudatának megváltoztatása, a pszichés státus befolyásolása a cél, mely az elfogadott orvosi és társadalmi formákkal ellentétes viselkedéssel jár a fogyasztó részéről. A kábítószerélvezők általában az új izgalmakat, veszélyeket kereső személyiségek, akik nehezen viselik el a csalódást és nem képesek a társadalmi elvárásoknak eleget tenni.

Az emberek egyéni érzékenysége (vulnerabilitás) a kábítószerrel szemben nagyon eltérő. Sok olyan eset ismert, hogy az emberek kipróbálták ugyan a kábítószerrel, de abbahagyták, és nem váltak azok rabjává. Vannak olyanok is, akik folytatják ugyan a kábítószer adagolást, de súlyos dependencia mégsem fejlődik ki. Vannak viszont, akiknél leküzdhetetlen kényszer alakul ki a kábítószer megszerzése és élvezése iránt, és súlyos pszichikai és fizikai függőségbe kerülnek a kábítószerrel. Természetesen az, hogy kialakul vagy sem a pszichés és fizikai dependencia, nagymértékben függ a kábítószer abúzuspotenciáljától, ami azt jelenti, hogy a kábítószer mennyire képes azonnali kielégülést, örömet, mámort, jó érzést biztosítani a kábítószerélvező számára.

Az abúzust nagymértékben befolyásolja (1) a kábítószerélvező személyisége, (2) a környezet amelyben a kábítószer fogyasztásra kerül, és (3) magának a kábítószernek a tulajdonságai. Kutatások eredményei azt mutatják, hogy olyan gyermekek, akik agresszív viselkedésűek, gyakrabban válnak kábítószer-élvezővé. Genetikai faktorok szerepét vitatják, de feltételezhető, hogy azok az alkoholizmus és gyógyszerabúzus kialakulásában szerepet játszanak. Igazolták viszont, hogy szenvedélybeteg (pl. alkoholista) szülők gyermekei nagyobb valószínűséggel válnak szenvedélybeteggé, mint a nem szenvedélybeteg szülők gyermekei. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy az abúzus kialakulása először a gyengébb élvezeti szerek (alkohol, nikotin, marihuána) fogyasztásával kezdődik, majd a „kemény” (morfin,

heroin) kábítószerekkel folytatódik. Sok esetben a kábítószer-élvező nem egyfajta kábítószert használ, hanem többfélét (polytoxicomania), illetve a kábítószer fogyasztásakor használnak olyan élvezeti szert (pl. alkohol), ami fokozza a kábítószer hatásait.

**Dependencia:** a gyógyszerfüggőség két formájának megjelenése a pszichés és fizikai (somaticus) dependencia. **Psichés** dependencia az a gyógyszerkereső és gyógyszermegszerző magatartás, amikor a dependens egyén nem törődve környezetével, mindent elkövet azért, hogy a szert megszerezze, mely a saját élvezetét szolgálja. **Fizikai** dependenciáról pedig akkor beszélünk, amikor az élvezeti szerek alkalmazásának abbahagyása után jellegzetes elvonási tünetek jelentkeznek (absztinencia szindróma). Az elvonási tünetek általában ellentétesek azokkal a hatásokkal, melyekkel az élvezeti szer rendelkezik (rebound effect). Pl. központi idegrendszeri depresszánsok alkalmazása során csökken a görcskészség, a használatuk abbahagyása viszont görcsöket idézhet elő. Az amfetamin és származékai csökkentik a fáradtságérzést és az étvágyat, emelik a hangulatot, sőt a teljesítőképességet is, de elvonásukkor fáradtság, hypersomnia (fokozott alvási igény), apathia (közömbösség) és hyperphagia (kóros étvágyfokozódás) jelentkezik. Az élvezeti szer csekély dózisa elegendő ahhoz, hogy az elvonási tünetek kialakulását megakadályozza. Fizikai dependencia csak akkor lép fel, ha hosszú időn keresztül és rendszeresen alkalmazzák az adott élvezeti szert. Alkalmi, rendszertelen használat során nem alakul ki fizikai függőség. A pszichés dependencia általában megelőzi a fizikai dependenciát, de nem feltétlenül vezet ahhoz. Hasonló hatású gyógyszercsoportok képviselői között alakulhat ki a **keresztdependencia** illetve kereszttolerancia jelensége, amikor is az egyik szert képes a másik szert pótolni (pl. a másik szer elvonási tüneteit megszüntetni). Ilyen keresztdependencia áll fenn pl. azon ópium készítmények között, amelyek a  $\mu$  receptorokhoz kötődnek. Az **addikció** olyan súlyos állapotot jelent, amikor a pszichés és fizikai dependencia is kialakult, illetve ha nincs ugyan fizikai dependencia, de a pszichés függés extrém fokú (pl. kokain).

#### **Az abúzus elmélete:**

A pszichoaktív szerek közös tulajdonsága, hogy alkalmazásuk során valamilyen pozitív élményt hoznak létre. Ezt a tulajdonságot „reward” hatásnak nevezzük. A pszichoaktív szerek reward sajátossága felelős az ismételt alkalmazás kikényszerítéséért, az önadagoló magatartás kiváltásáért. A kábítószerek használata tehát egy olyan sajátos magatartásforma kialakulását eredményezi, amelyet a kábítószerhatás következményei szabályoznak. Azokat a tényezőket, amelyek kiváltják és megerősítik a drogkereső magatartást, pozitív reinforcereknek („reinforcing”) nevezzük. Ezen tényezők közé tartoznak az (1) eufória, (2) a szorongáscsökkenés, (3) az aktivitás és a teljesítmény fokozódása, valamint (4) az elvonási tünetek enyhülése. Az egyes kábítószerek természetesen különböző mértékben váltják ki a drogkereső magatartást. A természetes, félszintetikus, szintetikus morfinszármazékok és a kokain erős drogkereső magatartást váltanak ki. A koffein vagy a nikotin, összehasonlítva az ópiumokkal, viszonylag gyenge magatartásbeli változásokat hoznak létre. Amikor egy reward sajátosságokkal rendelkező szer alkalmazását hirtelen abbahagyjuk, elvonási tünetek jelentkeznek, tehát averzív hatások alakulnak ki.

A reward hatások (pozitív élmény) létrejöttében három központi idegrendszeri transzmitterrendszer játszik szerepet: 1. Dopamin és noradrenalin. A rendszer aktiválódásával dopamin és noradrenalin szabadul fel a központi idegrendszer monoaminerg pályáiban (limbicus cortex, substantia nigra, corpus striatum, n. accumbens), s ez szerepet játszik a kialakult reward és reinforcing hatások kialakulásában. 2. GABA. A gamma-amino-vajsav a központi idegrendszer gátló transzmittere (amygdala, globus pallidus), s a GABA hatásának potenciózása játszik szerepet pl. az alkohol, benzodiazepinek és barbiturátok

hatásmechanizmusában. Mindhárom szer oldja a szorongást, nyugtató és altató hatásokkal rendelkezik, valamint eufóriát okoz. A GABA hatások hozzájárulnak a reward hatások kialakulásához. 3. Az endogén ópioid peptidrendszer. Ennek a jelentőségét az bizonyítja a reward hatások kialakulásában, hogy a naloxon alkalmazása averzív hatásokat vált ki (megjelennek az elvonási tünetek).

Tolerancia: az előző fejezetek tárgyalása során már említésre került. Tolerancia kialakulásáról akkor beszélünk, ha valamely szer által kiváltott hatás mértéke ismételt adagolás következtében fokozatosan csökken, s egyre nagyobb adagokra van szükség ugyanazon hatás eléréséhez. A különböző gyógyszerekhez és élvezeti szerekhez a tolerancia nem egyforma mértékben alakul ki. Vannak olyan kábítószerélvezők, hogy a tolerancia jelensége nem alakul ki, még akkor sem, ha évtizedeken keresztül alkalmazzák a kábítószerrel, s van olyan eset, amikor a tolerancia a második adag elfogyasztása után már megjelenik. Számos esetben a fizikális dependencia (fizikai függőség) kialakulása önmagában nem feltétele a toleranciának, a kettő azonban sokszor együttjár. A toleranciának két fajtája ismeretes: 1. Metabolikus (vagy farmakokinetikai) tolerancia: a chronicus adagolás hatására felgyorsult elimináció következményeképp jön létre. Például, enzimindukció révén fokozódik a gyógyszermetabolizmus, ennek következtében kevesebb szer jut el a hatás helyére és kötődik a receptorokhoz. A tolerancia ezen típusa mindössze 3-4-szeres hatáscsökkenést hozhat létre. 2. Farmakodinámiai tolerancia: egy adott koncentráció hatásának a csökkenése, amely a szervezetnek a szer hatását kompenzáló adaptációs mechanizmusai következtében alakul ki, s elsősorban a specifikus receptorok érzékenységének csökkenése miatt jön létre. Az ilyen jellegű tolerancia mértéke jóval nagyobb lehet, mint metabolikus tolerancia esetén.

#### „Kemény és lágy drogok”:

Általában azok a szerek sorolhatók a kemény drogok közé melyek chronicus alkalmazása képtelenné teszi az egyént a társadalomba történő beilleszkedésre, továbbá nagymértékű pszichés és fizikai dependenciát, addikciót okoznak. A chronicus drogfogyasztó alkalmatlanná válik a tanulásra s a munkára egyaránt, és mindent képes elkövetni annak érdekében, hogy a számára csak a drog által előidézett fizikai és pszichés státusz biztosítva legyen. Ebbe a csoportba tartoznak a morfinszármazékok és a kokain.

Az úgynevezett lággy drogok kevésbé váltanak ki függőséget. Pszichés dependencia kifejlődhet alkalmazásuk során, fizikális dependencia azonban nem alakul ki, illetve csak olyan esetekben, ha nagyon nagy adagokat folyamatosan fogyasztanak. Ebbe a csoportba sorolhatók az alkohol, a barbiturátszármazékok és egyéb szedatívumok, valamint a marihuana (kannabis).

Az abúzuspotenciállal rendelkező szerek (kemény és lágy drogok) felosztása a WHO szabályai alapján 4 csoportba történik aszerint, hogy az adott szer orvosi célra használatos vagy sem, és hogy milyen mértékű dependenciát vált ki. A WHO szerinti felosztást a 2. táblázat mutatja.

Fontos megemlíteni, hogy a WHO szerinti felsorolás sem teljes, ugyanis illegális körülmények között számtalan kábítószer hatású vegyületet állítanak elő, s ezen élvezeti szerek tünetei ismeretlenek az orvosok számára. Azt is érdemes megjegyezni, hogy az egyes szerekhez nem egyforma mértékben alakul ki pszichés vagy fizikális dependencia valamint tolerancia. A 3. táblázat mutatja ezeket az összefüggéseket.

<b>Csoport</b>	<b>WHO szempontok</b>	<b>példa</b>
I.	nincs orvosi felhasználás dependenciával vagy anélkül	marihuana, psychedelicumok, heroin
II.	van orvosi felhasználás erős dependencia	morfin és származékai, kokain, amfetamin és származékai, szedatívumok (pl., pentobarbital)
III.	van orvosi felhasználás mérsékelt dependencia	kodein, glutethimid, butobarbital,
IV.	van orvosi felhasználás gyenge dependencia	phenobarbital, chloral hydrat, benzodiazepinek,

2. táblázat

<u>Készítmény</u>	<u>Pszichés dependencia</u>	<u>Fizikai dependencia</u>	<u>Tolerancia</u>
Morfin és származékai	+++	+++	+++
Amfetamin és származékai	++	?	+++
Barbiturátok	++	++	++
Alkohol	++	+++	++
Kokain	+++	?	?
Marihuana (cannabis)	+	0	?
LSD, mescaline	+	0	+++
<u>Nikotin</u>	++	+?	+?

+, ++, +++: a dependencia és tolerancia foka; 0: nincs; ?: kérdéses.

3. táblázat

Magyarországon 1995-ben definiálták számos ismert élvezeti készítményre a „csekély” és „jelentős” mennyiség fogalmát, s így azok személyes birtoklása a mennyiségtől függően szabálysértést vagy pedig bűncselekményt jelent. Statisztikai felméréseket nehéz végezni a kábítószerfogyasztás illetően, hiszen az illegális forgalmazás miatt a mennyiségek általában nem ismertek. Statisztikai adatok elsősorban az USA-ban állnak rendelkezésre, amely az egyik legfőbb célországa az illegális kábítószer-kereskedelemnek. Nyugat-Európában már sokkal kevesebb epidemiológiai adat áll a nyilvánosság rendelkezésére, s Kelet-Közép-Európa epidemiológiai adatai pedig teljes mértékben hiányoznak. Amerikai

felmérések alapján a marihuana a legszívesebben alkalmazott illegális kábítószer, hiszen az amerikaiak egyharmada használ életében legalább egyszer marihuanát. A kokainfogyasztók száma az USA-ban körülbelül a lakosság 1-2%-a körül mozog. A rendszeres heroinfogyasztók számát pedig 500-600 ezerre (0.2%) becsülik az Amerikai Egyesült Államokban. Az illegális kereskedelemben lévő szereket önmagukban ritkán alkalmazzák, általában kombinálják azokat (polytoxicomania), pl. heroin mellett marihuanát szívnak, kokaint, amphetamint szednek, vagy alkoholt isznak.

### **Az abúzusra használt szerek felosztása:**

#### **A. Opiátok**

#### **B. Központi idegrendszer depresszánsok**

#### **C. Sympathicus izgalmat fokozó szerek**

#### **D. Cannabinoidok (marihuana)**

#### **E. Psychedelicumok, psychotomimeticumok, hallucinogének**

#### **F. Koffein és nikotin**

### **A. ÓPIÁTOK**

Az ópium a mák (*Papaver somniferum*) alkaloidjait tartalmazó koncentrátum, amely „kekszek” formájában kerül az illegális forgalomba. Fogyasztása pipában történő elszívás, vagy alkoholos oldatban történő feloldás után követő megivás útján kerül a szervezetbe. Az ópium két fő alkaloidja a morfin és a kodein, s éppen ezért a kábítószerélvező egyéneken a morfin és kodein ismert hatásai jelennek meg. Ezen két alkaloid teljes kémiai szintézissel is előállítható, de a folyamat nagyon drága, ezért a lényegesen olcsóbb utat, a mákgubóból történő előállítását alkalmazzák az illegális drogkereskedelemben.

A legszélesebb körben alkalmazott illegális opiát kábítószer a heroin, amely nem más, mint diacetyl-morfin. Használata az 1960-as években kezdődött elsősorban a könnyű hozzáférhetőség miatt. A szervezetbe bejuttatott heroin morfinná metabolizálódik, s ezért a kábítószerélvező egyéneken a morfinizmus jellemző tünetei figyelhetők meg. A heroint a morfinból egyszerű és olcsó eljárással, acetilálással állítják elő illegális körülmények között. A morfinból előállított egyéb felszintetikus származékok (hydromorphon, oxycodon) a morfinnal teljesen megegyező hatásokkal és abúzuspotenciállal rendelkeznek. Statisztikai adatok azt mutatják, hogy az egészségügyi dolgozók esetében a legnagyobb a morfinszármazékokkal történő visszaélés. A morfinszármazékok orálisan lassan szívódnak fel, a biológiai hozzáférhetőség kicsi, így elsősorban intravénásan vagy inhalálás formájában juttatják be a szervezetbe. Kezdetben általában a heroinisták inhalálás útján juttatják be a heroint a szervezetbe, s később térnek rá az intravénás alkalmazásra. Az utóbbi időben a kábítószerélvezők az inhalációs bevitt előnybe részesítik az intravénás alkalmazással szemben az AIDS veszély miatt. Inhalációs alkalmazás esetén a heroin 2-3 perc alatt megjelenik a vérben. Egyetlen adag általában 2-4 órán keresztül hat, s éppen ezért legalább napi 3-5-szöri alkalmazás kell a heroinistának naponta ahhoz, hogy a kívánt hatást elérje. A „mámor, gyönyör és szexuális kielégülésre emlékeztető állapot” mindössze 1 percig tart, melyet eufória, álmoság, majd akár 12-20 óráig tartó alvás követ. Ébredéskor az elvonási tünetek megjelennek, mely újabb adag bevitelére kényszeríti a kábítószerélvezőt. A kábítószerélvezők között az öngyilkosság igen gyakori. Maguk az opiátélvezők nem agresszív természetűek, békések, de ha a kábítószer megszerzése a cél, akkor semmiféle bűncselekmény elkövetésétől sem riadnak vissza.

Az opiátokkal történő visszaélés általában 3 okra vezethető vissza:

1. Orvosi kezelés után, amennyiben opiátot használtak, pl. fájdalom és köhögéscsillapításra. Ez azonban az esetek nagyon kis, elenyésző százalékában fordul elő.
2. Abban az esetben, ha a kábítószerélvezőnek szándékában állt leszokni az opiátról methadon-programban való részvétellel, de ez mégsem következett be.
3. Kísérleti célból, mely kezdetben a teljesítmény fokozását biztosítja (művészek), de későbbiek folyamán intenzív használatba megy át.

Az intravénás kábítószer-alkalmazásnak számos veszélye van:

1. A túladagolás miatt kialakult toxikus hatások, hiszen az utcán vásárolt készítmények tisztasági foka különböző. A túladagolás jellemző hármás tünete (a) az eszméletvesztés (kóma), (b) a légzésdepresszió (felületes, gyenge, ritka légzés), és a (c) tühegy pupilla. Az illegális forgalomban lévő ismeretlen szennyezettségű heroin sok esetben anaphylactoid reakció miatt hirtelen halált okozhat.
2. Thrombophlebitis (vénagyulladás trombussal) kialakulása a beadási helyeken.
3. Légzésdepresszió a fogyasztó esetében, és mivel az opiátok átjutnak a placentán, ezért az újszülött légzésdepresszióval és dependenciával születik. A születés után néhány órával elvonási tünetek jelennek meg, melynek megnyilvánulásai a hyperreflexia, tremor, csuklás, sírás, gyors légzés, hasmenés, láz, gyakori ásítás. Az újszülött kezelése ilyenkor orális methadonnal vagy ópiumoldattal történik egyre csökkenő adagokban.
4. Infekciók veszélye, melyek a közös fecskendőhasználat miatt jönnek létre:
  - a. pneumonia, meningitis, endocarditis, septicus eredetű pulmonaris embolia
  - b. hepatitis B, AIDS
  - c. tetanus
5. A már említett és részleteiben tárgyalt pszichés és fizikai dependencia, a keresztdependencia kialakulása, a tolerancia, amely pénzhiány esetén bűncselekményekre és prostitúcióra készíti a kábítószerélvezőt.
6. Elvonási szindróma kialakulása. Elsődleges, primer absztinencia tünetek általában az utolsó adag bevitelét követő 8-14 óra múlva jelentkeznek, nyugtalanság, tremor, pupillatágulat, intenzív ásítás, gyengeség, csont- és izomfájdalom, depresszió alakul ki. Továbbá, hányás, izzadás, hasmenés, dehidráció, a sav-bázis egyensúly zavara és cardiovascularis collapsus léphet fel. A primer elvonási tünetek intenzitása az utolsó adag bevitelét követően 16-24 órás periódus között a leghevesebbek, s 3-12 nap szükséges ezen fázis elmúlásához. Másodlagos (szekunder) vagy késői elvonási tünetek akár 6-7 hónapig is elhúzódhatnak. Hypotensio, bradycardia, hypothermia és mydriasis jellemzi. Ezen szekunder tünetek nem jelentenek életveszélyt, és egészséges egyéneknél sürgősségi beavatkozást sem igényelnek. Természetesen az elvonási tünetek megjelenése, csúcspontja, és elhúzódása függ attól, hogy milyen típusú kábítószerrel történt visszaélés. Meperidin (rövid hatástartamú) esetén az utolsó adag alkalmazásától 3-4 órán belül jelentkeznek az elvonási tünetek, s 8-12 óra múlva érik el a maximális csúcspontot, majd fokozatosan megszűnnek. Methadon alkalmazása esetén a primer elvonási tünetek jóval később kezdődnek, mint morfin használatakor, s azok csúcspontját 32-48 óra múlva érik el, és akár 5-10 napig is elhúzódhatnak, viszont intenzitásuk lényegesen gyengébb, mint morfin esetén. A kevert opiát agonista/antagonista hatással rendelkező készítmények minimális abúzuspotenciállal rendelkeznek és az elvonási tünetek erőssége sem jelentős.

Opiátszármazékokkal történő kábítószerélvezet terápiája:

Orvosi szempontból fontos annak a megállapítása, hogy a kezelést dependens vagy nem dependens egyénen kell elvégezni. A kezelés lehet farmakológiai, pszichoszociális, vagy a kettő kombinációja. Optimális és sikeres kezelés esetén a beteg visszatér az egészséges életvitelre. Chronicus kábítószerélvezőknél farmakológiai kezelést kell alkalmazni, viszont rövid időtartamú abúzus esetén a pszichoszociális beavatkozás (kábitószermentes közösség, pszichológus alkalmazása, az egyén munkacsoportokban való alkalmazása) önmagában is elegendő lehet.

A farmakológiai beavatkozás lényege a kábítószerélvező teljes detoxifikálása. Ezen beavatkozások lehetnek: 1. methadonnal való kezelés, 2. naloxon és naltrexon terápia, 3. egyéb kiegészítő terápiás lehetőségek. 4. új típusú terápiás eljárás.

A methadonterápia, mint már korábban is említésre került, abból áll, hogy az i.v. adagolt morfinszármazékok helyett orálisan alkalmazható kábítószer használatára, methadonra térnek át. Ezen kezelési eljárás alapja a keresztdependencia. A methadonra jellemző elvonási tünetek elnyújtva és kisebb intenzitással jelentkeznek, mint az iv. adagolt opiátok esetén. A methadonból egyre kisebb adagokat alkalmaznak, majd végül teljesen elhagyják. Minél súlyosabb a dependencia foka, annál nagyobb intenzitással jelentkeznek az elvonási tünetek. A morfinszármazékok megvonással járó tüneteit súlyosságaik alapján 4 csoportba sorolják.

1. Szorongás és erős vágy a kábítószer megszerzése iránt.
2. Ásítás, verejtékmirigyek fokozott működése, izzadás, orrfolyás, könnyezés.
3. Az előbb említett tünetek plusz általános izom- és csonteredetű fájdalmak, hidegrázás, hőhullámérzet, remegés, étvágytalanság és pupillatágulat.
4. A fenn említett tünetek fokozódása plusz a testhőmérséklet, a vérnyomás, és pulzusszám emelkedése.

Az első fokozat tünetei nem súlyosak és kezelést sem igényelnek. A második fokozat tüneteinek a megjelenésekor orálisan 10 mg methadont adnak, amelyet 5-7 óra múlva meg kell ismételni, amennyiben az szükségesnek látszik, mindaddig, amíg a tünetek meg nem szűnnek. A következő napon az első 24 órában beadott adag felét kell alkalmazni, majd így tovább. Ezzel a kezelési eljárással 4-8 nap alatt befejezhető a megvonás. A methadon terápia otthoni kezelése nagyon szigorú feltételeket kíván, és általában nehezen végződik sikerrel, ezért a methadon kezelést intézetekben szokták elvégezni, orvosi felügyelet mellett. A kábítószerrel leszokni szándékozó egyén szervezetének minimum 2-3 hónapig heroinmentesnek kell lennie ahhoz, hogy otthoni methadonterápiában részesülhessen. A methadonkezelés az egyik legkedveltebb terápiás módszer az orvosok körében a kábítószeresek normál életvitelre való nevelésére. Az USA-ban évente kb. 100-150 ezer kábítószerfüggő egyén részesül methadonterápiában. A teljes felépüléshez szükséges idő lehet néhány hónap, de több év is.

Naltrexonterápia: A módszert olyan kábítószerfüggő egyéneknél lehet alkalmazni, akiknél erős a motiváció a kábítószerrel való leszokásra. Nagyon fontos, hogy a betegnek önerőből kell abbahagyni a kábítószerfogyasztást, keresztüljutni az intenzív elvonási tüneteken, s szervezetnek teljesen kábítószermentessé kell válnia. Ez az állapot kábítószerélvezők esetén az opiátszármazékok utolsó adagja után általában 7-10 nappal, methadon használatakor 10-14 nappal következik be. A naltrexonterápia csak ekkor kezdődhet meg, melynek lényege abban van, hogy a naltrexon lefoglalja az eufóriáért felelős  $\mu$  receptorokat, s hiába adagolja a beteg magának orálisan vagy iv. a megszokott kábítószer, az euforizáló-örömszerző hatás elmarad, s végül a beteg fokozatosan elhagyja a kábítószer orális vagy parenterális alkalmazását. A naltrexont az első napon 50 mg-os adagban alkalmazzuk, majd a következő 2-3 napban összesen 100 mg-ot adunk. Ezen utóbbi adag



mindaddig ismételhető, ameddig a beteg vágya lecsillapodik a kábítószer orális vagy iv. bevitelére. A kábítószeresek nem szeretik ezt az eljárást, és az orvossal való együttműködésük sem megfelelő, ezért kevésbé hatásos, mint a methadonterápia. Májbetegségben ez a terápiaforma nem alkalmazható. Fontos továbbá, ahogyan az már említésre került, hogy a kábítószerélvezőknek túl kell jutnia az intenzív elvonási tüneteken, mert egyébként a naltrexonkezelés csak súlyosbítja az elvonási tüneteket.

Kiegészítő terápia: A vegetatív tünetek mérséklésére  $\alpha_2$ -receptor agonista clonidin, vagy pedig  $\beta$ -blokkolók alkalmazhatók. Általában az adagja (clonidin) 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$ . A clonidin nem kábítószer és addikciót sem okoz, azonban a szervezetben való tartós jelenléte esetén (3-6 hónapon keresztül) az alkalmazás hirtelen abbahagyásakor a betegen enyhe elvonási tünetek jelentkeznek, melyek légzési és vérnyomásváltozási zavarok formájában nyilvánulnak meg. Kiegészítő terápiaként anxiolyticumot vagy barbiturátszármazékot is alkalmaznak.

#### Új típusú terápiás eljárás:

1. Klinikai stádiumban lévő, opiátabúzus kezelésére alkalmas szerek vizsgálatai azt igazolják, hogy a buprenorphin ( $\delta$ -agonista/ $\mu$ -antagonista hatásokkal rendelkezik) egyaránt alkalmas a kábítószerabúzus megelőzésére és kezelésére is. Egyrészt gátolja a morfin/heroin hatásait a  $\mu$ -receptorokon, másrészt  $\delta$ -agonista hatásai révén csupán enyhe eufóriát hoz létre. Chronicus fájdalmak csillapítása során alkalmazott buprenorphinhez nem alakul ki fizikai dependencia, mert nagyon hosszú ideig kötődik a receptorokhoz. Újabb adatok azt is igazolják, hogy sikereket értek el a kábítószerélvezők kezelésében, ha a terápiát buprenorphinnal kezdték, majd naltrexonnal folytatták (hídterápia). A buprenorphin csak nagyon gyenge elvonási tüneteket okoz. Hazánkban ez a készítmény még nincsen forgalomban.

2. A beteg detoxifikálása „narkóizisszerű” állapotban történik. Erre a célra barbiturát- vagy benzodiazepinszármazékokat alkalmaznak, s közben intravénásan naltrexonkezelésben részesítik a beteget. A beteg éber állapotba kerülésekor ellenőrzik az elvonási tünetek súlyosságát, s ha szükséges, akkor további barbiturát vagy benzodiazepin dózisokat alkalmaznak naltrexonnal együtt mindaddig, amíg az elvonási tünetek jelentős mértékben lecsökkennek.

## **B. KÖZPONTI IDEGRENDSZER DEPRESSZÁNSOK (szedatívumabúzus)**

Az gyógyszerekkel történő visszaélést illetően ebbe a csoportba a benzodiazepin- és barbiturátszármazékok, valamint az alkohol tartoznak. A szedatohipnotikumokkal rendszerint orvosi előírás folytán találkozik a beteg. Hosszan tartó terápiás alkalmazás során sokszor sem a beteg sem az orvos nem gondolja, hogy ezen készítményekre dependencia alakul ki, s a szerek abbahagyásakor megjelenő álmatlanságot, tremort és szorongást az eredeti betegség visszatérésének tulajdonítják.

A benzodiazepinszármazékok közül a gyors („prompt”) hatásúak [diazepam (Seduxen), alprazolam (Xanax), lorazepam] a legnépszerűbbek. A barbiturátszármazékok közül ugyancsak a gyorsan ható készítményeket (pentobarbital, secobarbital) alkalmazzák szívesen abúzuszerként. Halállal végződő túladagolás szerencsére nagyon ritkán fordul elő, hiszen ezen készítmények általában konstans hatóanyagtartalmú tabletták. Abban az esetben, ha barbiturátszármazékok esetén a napi adagok a 600 mg-ot tartósan meghaladják, az esetek felében dependencia kialakulására számítani kell. Visszaélések esetén megfigyeltek 2-3 g-os

adagok alkalmazását is. Elvonási tünetként ilyenkor súlyos központi idegrendszeri eredetű görcsök alakulnak ki, amelyek letálisak is lehetnek.

A benzodiazepin- és barbiturátszármazékokkal történő mérgezés során a pupillareflexek gyengülnek, a pupillák szűkek, a légzés felületes. A beteg ingerekre kevésbé vagy egyáltalán nem reagál, a reflexek nagymértékben csökkennek vagy meg is szűnnek. Barbiturátantagonista nem áll rendelkezésünkre a mérgezés tüneteinek enyhítésére, míg a benzodiazepinekkal történő mérgezés esetén a flumazenil (Anexate), mint benzodiazepin antagonistára rendelkezik.

Pszichés és fizikai dependencia is felléphet tartós alkalmazás során. Továbbá, ha alkohollal kombinálják a barbiturát- és benzodiazepinszármazékok fogyasztását (mint általában), akkor súlyos légzésdepresszió fenyeget. Elvonási tünetekként diszfória, szorongás, nyugtalanság, hiperreflexia, izomgyengeség, tremor jelenik meg. Központi idegrendszer eredetű görcsök megjelenésekor (az utolsó adag alkalmazását követő 15-40 órában) azonnali beavatkozásra van szükség. Tartós hatású szerek használata esetén az elvonási tünetek 3-4 nap múlva, a központi idegrendszer eredetű görcsök pedig 6-8 nap múlva jelentkeznek. A sedatívumok kisebb-nagyobb mértékű keresztdependenciát illetve kereszttoleranciát hoznak létre a gyógyszercsoporton belül (valamennyien befolyásolják a GABAerg transzmissziót).

Terápia: Amennyiben a mérgezés rövid hatású barbituráttal történt, akkor az abúzszer szervezetből történő kiürülése után phenobarbitalt (hosszú hatású szer) alkalmazunk szubsztitúciós terápiaként. Ilyenkor az elvonási tünetek kisebb intenzitással és elnyújtva jelentkeznek. Ez az eljárás analóg a morfinszármazékok esetén alkalmazott methadonterápiával. A phenobarbital előnye még, hogy görcsgátló aktivitással is rendelkezik. Amennyiben a túladagolás tartós hatású barbituráttal történt, akkor ugyancsak tartós hatású barbiturátot kell alkalmazni, csak kisebb dózisokban, majd fokozatosan elhagyni a barbiturát terápiát. Ez a dózis általában 200 mg, amely biztosítja az elvonási tünetek mérséklődését és stabilizálja a beteget 6-8 órán keresztül.  $\beta$ -blokkoló és clonidin alkalmazása a sympathicus rendszer izgalmi tüneteinek mérséklésére ugyanúgy alkalmas lehet, mint az opiátokkal történő mérgezés esetén.

Alkohol: Az alkohol a legkedveltebb abúzszer közé tartozik, elfogyasztott mennyisége messzemenően meghaladja az összes többi illegális és legális készítményt együttvéve. Az alkohol depresszív hatást fejt ki a központi idegrendszerre, s hatásmódja az általános érzéstelenítőkhöz nagyon hasonlít. Az alkohol hatásmechanizmusa 3 pontban foglalható össze: 1. A benzodiazepinszármazékokhoz hasonlóan fokozza a GABA (gamma-amino-vajsav, gátló transzmitter) hatását. 2. A kalciumcsatornákon keresztül gátolja a  $Ca^{2+}$  belépését az intracelluláris térbe. 3. Gátolja a glutamát receptorok funkcióját. Az NMDA (N-metil-D-aszpartát) receptorok felelősek a memóriafunkció működéséért, s ezeknek a receptoroknak a gátlása révén az alkohol memóriazavarokat idéz elő. Intoxikáció az alkohol túlzott fogyasztásakor alakul ki, mely függ a szervezetbe vitt alkohol mennyiségétől és gyorsaságától, s az így kialakult vér-alkoholkoncentrációtól. Egyéb depresszív hatású gyógyszer egyidejű jelenléte lényegesen fokozhatja az intoxikáció súlyosságát (szinergizmus). A legfőbb veszély a légzésdepresszió és az aspiráció (hányás során a hányadék légutakba való jutása). Küzdeni kell az intoxikált egyén dehidrációja és elektrolitháztartásának felborulása ellen is. Jellemző tünet még a hypoglykaemia, mivel az etanol lebontása a citrátkörben történik ezért nagy mennyiségű alkohol felvétele után szükség van a citrátkör kapacitásának megnövelésére melyet glukóz biztosít. A citrátkörben elégni nem tudó etanol a májsejtekben zsírsavszintézist indít el (alkoholos zsírmáj kialakulása). Abban az esetben nem jön létre tolerancia, ha az egyén nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt, de ritkán. Ilyen esetben a problémák átmeneti megoldását látja az egyén a nagy mennyiségű

alkohol elfogyasztásában (probléma ivók). Mások akkor fogyasztanak alkoholt, ha a szorongásból keresik a kiutat (szekunder alkoholizmus), vagy pedig eufóriát szeretnének elérni, s ilyenkor fokozott kockázatvállalás a jellemző, és bűncselekmények elkövetésétől sem riadnak vissza.

A chronicus alkoholfogyasztás emeli az egyéb vegyületek által okozott károsító hatásokat. Az alkoholisták érzékenyebbek pl. a nikotinra vagy a májkárosító anyagok okozta ártalmakra. Mind farmakokinetikai (metabolikus), mind farmakodinámiás tolerancia gyorsan kialakul, s a rendszeres alkoholfogyasztás esetén kb. 3 hét alatt ugyanazon alkoholmennyiség hatékonysága a felére csökken. Az anyagcsereváltozások miatt az alkoholisták nyugtatókra (pl. benzodiazepinek) paradox reakciót adhatnak (kezdeti nyugtalanság) és általában nehezebben altathatók, amennyiben valamely oknál fogva műtéti beavatkozásra van szükség. Chronicus alkoholfogyasztás esetén pszichés és fizikai dependencia egyaránt kialakul. Ebből következik, hogy ha a chronicus alkoholfogyasztók valamely ok miatt nem tudnak a szervezetükbe alkoholt juttatni, akkor ugyanúgy, mint a többi élvezeti szer esetében, elvonási tünetek jelennek meg. Az elvonási tünetek az utolsó adag bevitelét követően 15-60 óra múlva jelentkeznek, melyek lehetnek alvászavar, szorongás, súlyosabb esetekben tremor, ingerlékenység, delirium tremens és halál. A delirium tremens egy pszichoszindróma, mely zaklató hallucinációkkal és szomatikus zavarokkal együtt jelenik meg általában 24-72 órával az alkoholfogyasztás felfüggesztését követően. A delirium tremens jellemző tünetei: zavartság, tremor, szenzoros túlérzékenység, hallucinációk, izzadás, dehidráció, elektrolitzavarok, görcsök (epileptiform jellegűek), cardiovascularis zavarok. Ezen a „korai” tünetek beavatkozás nélkül a halálig is elvezethetnek. A korai elvonási tünetek mellett természetesen a késői elvonási tünetek is megjelennek. A késői elvonási tünetek nem halálos kimenetelűek, de terápiás kezelést megkívánnak. Ilyen tünetek a szorongás, depresszió, ingerlékenység, alvászavarok, kimerültség, valamint emocionális labilitás. Az alkoholista anyák gyermekei az elvonási tünetek mellett fejlődési rendellenességekkel is szülehetnek, amelyek elsősorban kis születési súlyban (small for date) és mentális retardációban nyilvánulnak meg.

#### Az alkoholelvonás terápiaja:

1. Az elvonás korai tüneteit a GABA<sub>A</sub> receptorok által mediált neurotranszmissziót fokozó sedato-hypnoticumok (barbiturátok, benzodiazepinek) illetve gyakorlatilag bármely központi idegrendszeri depresszáns (pl. atiepilepticumok) mérsékelni képes. Ezek közül olyan szert érdemes választani, amely alkalmazása során nem hosszabbítja meg az alkoholdependencia állapotát. A barbiturátok pl. erősen keresztdependensek az etanollal, ezért alkalmazásuk során alkoholabsztinencia mellett is fenntartják az alkoholdependenciát. A legjobban a benzodiazepinek váltak be, ezek nagy dózisban is biztonsággal adhatók. Az adagot fokozatosan kell csökkenteni mindaddig, amíg a beteg tünetmentessé nem válik. Amennyiben a görcsök nem szűnnének, akkor carbamasepin vagy phenytoin (antiepilepticumok) kezelésre is szükség van.

2. Disulfiram (Antaethyl) acetaldehid szinten meggátolja az etanol lebontását, így az alkoholista szervezetében enyhe acetaldehid-mérgezés jön létre, mely elriasztja az alkoholistát a további alkoholfogyasztástól. Ugyanekkor ez a készítmény hisztamin is felszabadít a szervezet szöveteiben, a hisztaminhatások pedig fokozzák az averzív reakciót (szembefordító viselkedés) az alkohollal szemben.

3. A vitaminpótlás elengedhetetlen feltétel. Ezeket kezdetben injekció formában kell adagolni. Kálium- és magnéziumpótlás is szükséges az elektrolitháztartás helyreállítására.

4. Naltrexon (morfinantagonista) terápia ugyancsak hatékonyak mutatkoztak az alkoholisták kezelésében csakúgy, mint a morfinszármazékokkal visszaélők esetében. A naltrexonnal kezelt alkoholisták vágya az alkohol megszerzése iránt nagymértékben csökkent.

5. Újabb klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy dopaminantagonisták is csökkentik az alkohol utáni vágyat, de ilyen jellegű terápia azonban még jelenleg nem használatos.

### **C. SYMPATHICUS IZGALMAT FOKOZÓ SZEREK**

Az amfetamin és származékai (methamfetamin, dextroamfetamin), valamint a kokain a csoport legismertebb képviselői. Hatásmechanizmusuk közös sajátossága, hogy izgatják a központi idegrendszert a catecholaminerg neurotranszmisszió fokozása révén. Az amfetamin és származékai a noradrenalin szerkezeti analógjai, ily módon (1) a catecholaminerg receptorokon agonistaként viselkednek, ugyanakkor (2) enyhén gátolják a MAO-t (mono-amino-oxidáz) is, ami növeli a synapticus részben a noradrenalin és a dopamin koncentrációját. Ezen túlmenően (3) indukálják a catecholaminok felszabadulását is. A kokain a noradrenalin és a dopamin visszavételét (reuptake) gátolja a presynapticus membránon keresztül.

Az amfetamin és származékai: Kezdetben, az 1930-as években, orvosi célokra használták ezeket a szereket, főképp barbiturátokkal együtt. Napjainkban terápiás célra nem alkalmazzák az amfetamint és származékait. Az amfetaminfogyasztók a fokozott stimuláló hatást sokszor központi idegrendszerre ható depresszánsokkal vagy alkohollal próbálják ellensúlyozni, ezért erre a kombinált fogyasztásra a ciklikus hangulatváltozások a jellemzők. Az amfetamin és származékai közepes adagokban való alkalmazása növeli a teljesítményt, fokozzák munkabírási képességet, csökkentik az alvási igényt. Az amfetaminabúzus iv. alkalmazása „rush”-hoz (szexuális orgazmusszerű érzés) vezet, amelyet szellemi élnétség és eufória követ. Jelenleg szívesen alkalmazzák a methamfetamint, amelynek az elszívása (inhalálása) során a szer gyorsan bejut a központi idegrendszerbe s az iv. injekcióhoz hasonló hatásokat vált ki. A methamfetamin hatása tartós, és óráig fennmarad egyetlen adag elszívása után.

Az amfetamint és származékait nagyon könnyű túladagolni, az ilyenkor kialakuló intoxikációs tünetek: magas vérnyomás, tachycardia, tachyarrhythmia, magas testhőmérséklet, verejtékezés, pupillatágulat, fokozott reflextevékenység, convulsio (centrális eredetű görcsök), valamint tudatzavarral járó dezorientáltság. Az amfetamin és származékai a központi idegrendszer dopaminerg pályáinak destrukcióját hozzák létre, melynek oka az, hogy a dopaminból (az amfetamin MAO-gátló hatása miatt) autooxidáció révén 6-hydroxi-dopamin keletkezik, amely egy neurotoxin. Az amfetamin chronicus alkalmazásakor túlérzékenységi reakció is kialakulhat, s ilyenkor akár egy gyenge központi idegrendszeri stimuláns alkalmazása (pl. egy csésze kávé) is paranoid reakciókat és hallucinációkat válthat ki az amfetaminfogyasztó egyénben.

Tolerancia és dependencia is hamar kialakul, s ez addig növekszik, amíg a szer teljesen elfogy vagy pedig a fogyasztó szervezete teljes mértékben kimerül. Ilyenkor az orvosi beavatkozás szinte lehetetlen. Olyan eseteket is leírtak, hogy a beteg napi 4 gramm amfetaminszármazékot is elfogyasztott.

Elvonási tünetek a szer szervezetből való kiürülését követően ugyanúgy jelentkeznek, mint egyéb élvezeti szereknél. Ilyenkor fáradtság, depresszió, EEG-zavarok jönnek létre. Üldözési hallucinációk jelentkezése és ellenséges magatartás is gyakran előfordul. Súlyos

abúzus esetén toxicus psychosis (pl. bogarak bőralatti mászkálásának érzése) is fellép agresszív megnyilvánulásokkal. Ilyenkor feltétlenül antipsychoticus terápiát kell alkalmazni.

Ma egyre több amfetaminszármazékot szintetizálnak, melyek fokozatosan abúzusszerekké válnak. Ilyen napjainkban közkedvelt készítmény az ecstasy tablettá (3,4-metilén-dioxi-metamfetamin, MDMA). Az amfetamin szerkezetébe beépített metiléndioxi csoport (-O-CH<sub>2</sub>-O-) az amfetamin eredeti pszichostimuláns hatását psychedelícussá alakítja. Az MDMA elterjedésének az a magyarázata, hogy tabletták vagy kapszulák formájában alkalmazható (50-100 mg), s így a fecskendőhasználat kiiktatásával a túladagolás és az AIDS veszélye elkerülhető. Fontos tudni azonban, hogy három tablettá elfogyasztása már halálhoz vezethet. Jellemző toxicus tünete az MDMA alkalmazásának a hyperpyrexia (41 °C-os láz), amely különösen veszélyes, ha az egyént nagy tömeg veszi körül és dehidrálódott a szervezete (tánc közben). Ez az állapot szalicilát és atropinmérgezésre hasonlít. A hyperpyrexia mellett sárgaság, magas vérnyomás, arrhythmia, anaemia, izommerevség, tág pupillák, depresszió, öngyilkosság is kialakulhat. Azonnali orvosi beavatkozást igényel a kialakult állapot. Ilyenkor ketanserin (5-HT<sub>2</sub>-antagonista), chlormetiazol (görcsgátló hatású szedatohipnotikum), dantrolen (görcsoldó, gátolja a sarcoplasmaticus reticulumból a Ca<sup>2+</sup> felszabadulását, mely megakadályozza az aktin-miozin komplex kialakulását és a kontrakciót) terápiát kell alkalmazni és hűtést a magas láz ellen.

Az amfetamin szerkezeti rokona a cathinon, amely a Közép-Keleten és Afrikában honos Catha edulis növény levelének alkaloidja. A levél rágása az amfetamin hatásaihoz hasonló hatásokat okoz. Amerikában és Európában a cathinon nagyon ritkán fordul elő, mint élvezeti szer.

#### Kokain:

Dél-Amerikában honos Erythroxyton coca növény levelei tartalmazzák a kokaint, mely egy pszichoaktív alkaloid. A kokain szerkezetbe való juttatása többféle úton történhet: 1. Levelek rágása, hiszen a szájból történő felszívódás gyors hatáskifejlődést eredményez (5 perc), s a kifejlődő mámor kb. 1-2 órán keresztül tart. A levelek rágásával a szervezetbe került kokain nem vált ki dependenciát. 2. A levelek elégetése közben keletkezett füst belélegzése már dependenciát vált ki. 3. Kokain sósavval képzett sóját szippantás formájában juttatják az ornyálkahártyára, ahonnan ugyancsak jól felszívódik a szer. Az ornyálkahártya ereit a kokain szűkíti, mely a mucosa irritálásához, hosszú távon pedig sinusitishez és septum-perforációhoz vezet. A hatás néhány perc alatt kialakul. 4. Intravénás használata veszélyes a túladagolás lehetősége miatt. A hatás ilyenkor néhány másodperc alatt kifejlődik. Sokszor heroinnal együtt (kokain + heroin = speedball) juttatják a kábítószerélvezők a szervezetbe.

Hatás: A központi idegrendszer mellett a vegetatív idegrendszert is aktiválja. Fokozott aktivitást, emelkedett hangulatot és a „mindentudás” érzését váltja ki a fogyasztónál. A sportolók, akiknél fokozott teljesítményt szükséges, szintén szívesen fogyasztották doppingszerként. A májban norkokainná alakul és a vizelettel kiürül, de a hajban is megjelenik, ezért a haj vizsgálatából megállapítható, hogy mikor használt az egyén kokaint. A kokain hatásmechanizmusa az, hogy gátolja a catecholaminok (dopamin, szerotonin, noradrenalin) presynapticus visszavételét (reuptake).

Túladagolási tünetek: Szívritmuszavarok, központi idegrendszeri eredetű görcsök, szívizomischaemiás elváltozások esetleg infarktus kialakulása, hyperthermia, stroke és migraines fejfájás alakulhat ki. A kokain helyi érzéstelenítő hatása is hozzájárulhat görcsindukáló hatásához. Gyakori használat esetén az előbbi tünetek szorongással, rekedtséggel, orrvérzéssel, insomniával és depresszió kialakulásával társulhatnak. A beteg agresszívvé és kiszámíthatatlanná válik. A kokain túladagolása számos esetben fatális

kimenetelű a görcsök, arrhythmiai, és légzésdepresszió létrejötte miatt. Azok akik ezeket a tüneteket túlélik, kb. 3-4 óra után magukhoz térnek.

A kokainhoz, mint a legtöbb kábítószerhez kialakul a dependencia. A pszichés dependencia kifejezett, a fizikai függőség kevésbé jelentős. A dependencia kialakulása miatt a szer alkalmazását abbahagyva, mint általában mindenfajta kábítószernél, elvonási tünetek alakulnak ki. Ezek a tünetek elsősorban szorongásban és delíriumban nyilvánulnak meg. A kokain elvonása nem fenyeget életveszéllyel, de megjelenhetnek görcsök, alvászavar, kimerültség, valamint súlyos depresszió is.

Terápia: Pontos terápia nem alakult ki a kokainmérgezés kezelésére. Lehetőségek között szerepelnek a következők:

1. Dopaminreceptorok blokádja a postsynapticus idegsejtmembránon. A neurolepticumok (antipsychoticumok) csak psychoticus állapotban jó hatásúak, ezért megfelelő szer hiányában jelenleg ilyen terápiát nem folytatnak.

2. Kokain lebomlásának a fokozása (kísérleti stádiumban lévő kutatási irányvonal).

3. Naltrexon (ha „kevert” mérgezés történt) és diazepam terápia.

4. Pszichosis esetén antipszichotikumot kell adni.

Jelenleg a 3-4 pontban felsorolt kezelési módokat alkalmazzák kokaintúladagolás esetén.

#### **D. Cannabinoidok (marihuana)**

A cannabis nevű növényi alkaloidot már időszámításunk előtt ismerték és használták. Az Ázsiában őshonos indiai kender, a Cannabis sativa alkaloidja. A cannabinoidok a nőnemű növény virágaiból és leveleiből nyerhető gyantaszerű anyag alkaloidjainak gyűjtőneve, melynek fő pszichoaktív alkaloidja a tetrahidrocannabinol (THC). A hím növény részeinek cannabinoid tartalma nagyon csekély. A marihuána az indiai kender szárított levelei és virága, mely 1-3% THC-t tartalmaz. Ezen szárított növényrészekből készítik a dohányzásra használt keveréket. Mivel külső megjelenésre és illatra a levágott fűhöz hasonlít, ezért „fű” az utcai forgalomban lévő neve. A hasis az indiai kender szárított gyantakivonata, mely kb. 20% THC-t tartalmaz. A marihuána cigaretta kb. 5-15 mg THC-t tartalmaz, melyet a fogyasztók körbeadva szívznak. A szervezetbe került THC felezési ideje kb. egy hét. Természetesen a hatás nem ilyen hosszú időtartamú. A tüdőből felszívódott lipoidoldékony THC hatása kb. 5-6 óráig tart. A cannabinoid receptorok melyekhez a THC kötődik, előfordulnak a (i) hippocampusban (memoriazavar kialakulása), a (ii) substantia nigrában és a cerebellumban (mozgáskoordinációs zavarok), valamint a (iii) mesolimbicus dopaminpályákban, melyek a „reward” hatásért (eufória) felelősek. Mindemellett cannabinoid receptorok találhatóak magában az (iv) az agykéregben is.

Hatások: A THC főként a központi idegrendszerre hat, s a hatás megjelenése „kevert”, hiszen psychotomimeticus és depresszív hatások egyaránt megjelennek. Az elszívott marihuána hatása korai és késői fázisra osztható. A korai szak az eufória szakasza, mely részegsége emlékeztet. Ebben a szakaszban felszabadulnak az emocionális reakciók, nevetési kényszer, a szenzoros rendszerek érzékenyede jön létre, intenzív hangok, látványok alakulnak ki. Az egyén nagy önbizalmat és alkotási vágyat érez magában elsősorban zenei, művészi területek iránt, de ez valójában a külvilág fele nem mutatkozik meg. A marihuána az agresszivitást viszont nem fokozza. A késői szakban általános relaxáció alakul ki, a koncentráció romlik, az egyén magába fordul és alvászzerű állapotba vagy alvásba kerül. A marihuána általában nem okoz tartós pszichológiai változásokat, de nagy dózisok alkalmazása viszonylag hosszú ideig tartó pszichológiai változásokat (pl. önértékelés

csökkenése) idézhet elő. Tartós használata a tüdőben okoz elváltozásokat, laryngitis és rhinitis alakul ki obstructív légzőszervi betegségekkel.

Legjellegzetesebb tünete a marihuána fogyasztásakor a szapora szívműködés és a vörös szem. A vérnyomás, különösképpen álló helyzetben, csökkenhet és ájuláshoz is vezethet. A marihuána fokozza az étvágyat, hányás- és fájdalomcsillapító hatásokkal is rendelkezik. Túladagoláskor sem okoz életveszélyes légzési vagy kardiovasculáris zavarokat, mint az ópiátok vagy az alkohol. Hangulati ingadozások, szorongás, félelem, pánikroham felléphet. Tolerancia kialakulásának veszélye nagyon kismértékű. Pszichés és fizikai dependencia nem alakul ki, vagy nagyon minimális mértékben, melyek nem igényelnek semmiféle orvosi beavatkozást.

Számtalan vita folyik a marihuána legalizálását illetően élvezeti szerként vagy esetleg terápiás célra való hasznosítására vonatkozólag. Az ellenérvek a mellékhatásokat tartják szem előtt, míg a legalizálás mellett azon tényezők szólnak, hogy a marihuána kevésbé toxikus és a dependencia kialakulása is sokkal jelentéktelenebb, mint a nikotin vagy az alkohol esetén. A marihuána nagy veszélye abban rejlik, hogy elsősorban jó szociális háttérrel rendelkező fiatalok érdeklődnek iránta, és így elveszíthetik ezek a fiatalok érdeklődési irányukat az iskola, a karrier iránt, belekerülve egy olyan közegbe, ahol a drogfogyasztás elfogadott és természetes életforma. A marihuána ugyan nem tartozik a „kemény” kábítószer közé, de használata esetleg lépést jelenthet a morfin és heroin alkalmazásához.

## **E. PSYCHEDELICUMOK (psychotomimeticumok vagy hallucinogének)**

Ebbe a csoportba olyan készítmények sorolhatók, melyek a tudat kitágulásának érzését adják, továbbá fokozzák az összefüggésekbe, eseményekbe való beelátás és a felfedezés élményét. Az előbbi definíció az említett szerek fogyasztóitól származik, akik így definiálják az illegálisan alkalmazott psychedelicumok számukra előnyös hatásait. A psychotomimeticus elnevezés ugyancsak alkalmazható, hiszen ezeknek a szereknek az endogén psychosisok állapotát előidéző hatásaik vannak. A hallucinogén elnevezés nem pontos, mert az idesorolható szerek egy részének nincsen hallucinogén hatása, vagy pedig ez a hatás csak egy kis része a komplex spektrumnak. A psychedelicumokat az orvostudomány nem alkalmazza, s így a WHO felosztás szerint az I-es csoportba sorolhatók. Közös tulajdonságuk, hogy komoly befolyást gyakorolnak a gondolkodás folyamataira, a percepcióra, a viselkedésre és hangulatra anélkül, hogy jelentős mértékű depressziót vagy pszichomotoros stimulációt idéznének elő.

A psychedelicumok két fő csoportba sorolhatók: 1. fenetilaminok (mescaline, mexikói kaktusz alkaloidja és elsősorban a noradrenerg neuronokra hat) és 2. indolaminok (psilocybin, LSD: lizerginsav-dietilamid). A psilocybin egy gomba alkaloidja, mely az LSD-nél lényegesen gyengébb hatású. Az előbbi két csoportba ugyan nem sorolható, de psychedelicus sajátosságokkal is rendelkezik a korábban már tárgyalt 3,4-metilén-dioxi-metamphetamin (MDMA) és a phencyclidin is.

A psychedelicumok közül az LSD-t és a phencyclidin néhány jellemző tulajdonságát tárgyaljuk részleteiben, hiszen a csoport többi képviselői hasonló hatásokkal rendelkeznek.

LSD: Szomatikus és pszichés hatásokkal egyaránt rendelkezik. Először érzelmi felszabadulás következik be, mely nevetéssel és sírással társul. A memória romlása, gondolkodási nehézségek, hangulatváltozások s az ítélőképesség elvesztése is megfigyelhető. Később vizuális illúziók, hallucinációk és félelem jelentkezik, melyeket „bad trip” (rossz utazás) érzése követ fenyegetettséggel és paranoid hallucinációkkal. A „bad trip” után agresszív magatartási formák és tartós, de reverzibilis pszichopatológiai állapot léphet fel, s

ezen tünetek gyilkosság elkövetéséig vagy öngyilkosságig is elvezethetnek. A kialakult állapot így az acut skizofrénias psychosisisra emlékeztet.

LSD hatására a sympathicus idegrendszer izgalma miatt pupillatágulat, fokozott szív működés, vérnyomásemelkedés, tremor alakul ki. Az említett sympathicus tünetek a mescaline és psilocybin esetén is megjelennek, s ott a tünetek hullámozása, gyengülése majd erősödése figyelhető meg. Az LSD hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy izgatja a dopamin és 5-HT<sub>2</sub>-receptorokat. Az LSD a presynapticusan elhelyezkedő 5-HT<sub>2</sub>-receptorokat izgatva gátolja a szerotonin felszabadulását, mely a szerotonin agyi koncentrációjának a növekedésében nyilvánul meg (a raktározott szerotonin mennyisége megnő).

Az LSD illegális forgalma elsősorban „bélyegeket” forgalmazásában történik, melyek hátsó részéről egyszerűen lenyalják a hatóanyagot. Mindössze 25-50 µg elegendő az LSD hatás kialakulásához. Tolerancia már néhány adag alkalmazása után kialakul, viszont sem fizikai, sem pszichés dependencia nem jön létre, amely azt jelenti, hogy elvonási tünetek sem jelennek meg az LSD adagolásának abbahagyása után. A terápia során arra kell törekedni, hogy a beteg állapota ne vezessen sérüléshez vagy halálhoz. Antipsychoticus kezelés (5-10 mg haloperidol néhány óránként megismételve) szükséges mindaddig amíg a beteg visszanyeri normál állapotát. A haloperidol terápiát, ha hosszabb kezelésre van szükség, trifluoperazin (naponta 2-3 x 5 mg) alkalmazásával kell folytatni néhány napig.

Phencyclidin (PCP): Kezdetben az orvosi terápiában mint iv. általános érzéstelenítőt alkalmazták, de a későbbiek folyamán mellékhatásai és toxicitása miatt kiiktatták az orvosi gyakorlatból. A phencyclidin helyett ma az egyik származékát, a ketamint alkalmazzák általános érzéstelenítésre, bár ezen utóbbi készítménynek is van némi abúzuspotenciálja. A PCP-t mindenféle beviteli úton alkalmazzák. Leggyakrabban a füstöt inhalálják, mely a tüdőn keresztül kerül felszívódásra, s jut el a központi idegrendszerbe. A PCP hatása erős lipidoldékonysága miatt napokig, sőt hetekig is eltarthat, s aktív metabolitokká alakulva az enterohepaticus keringésbe kerül. A PCP kevert hatású, mely felöleli a sympathicus izgatók, a barbiturátok és a hallucinogének hatásspektrumát.

PCP hatásai: az enyhébb mérgezési tünetek eufóriához, zsidbadás-érzéshez vezetnek. Súlyosabb mérgezés esetén dezorientáció, agresszív és furcsa viselkedési formák, tapintási zavarok alakulnak ki. Fokozódik a szexuális teljesítmény. A PCP alkalmazásának fő problémája a veszélyeket vállaló magatartás, a személyiségváltozás, a psychosis kialakulása. A szomatikus tünetek között szédülés, ataxia, nystagmus, üres tekintet, szívritmus- és izomtónusfokozódás, vérnyomásemelkedés figyelhető meg.

PCP alkalmazása erős pszichés és gyenge fizikai dependenciával jár együtt. Túladagoláskor (20 mg felett) központi idegrendszeri görcsök, kóma és hypertoniás krízis alakul ki, melyek sokszor azonnali halálhoz vezetnek. A felmérések azt mutatják, hogy azon egyének akik egyszer rászoktak a hallucinogének alkalmazására, mindvégig hűek maradnak ehhez a csoporthoz, és nem szednek különböző élvezeti szereket, tehát nem válnak polytoxicomániássá.

Terápia: benzodiazepinek alkalmazása szükséges, melyek kivédik a görcsöket és csökkentik a szorongást. Antipsychoticumok adása ronthatja az állapotot, de amennyiben skizofrén jellegű tünetek jelennek meg, alkalmazásuk szükségessé válik. A PCP gyenge bázis, ezért a szervezetből történő kiürülését fokozhatjuk a vizelet erőteljes savanyításával.

## **F. KOFFEIN ÉS NIKOTIN**



A koffein (metilxantin származék) legnagyobb mennyiségben a kávébabban (*Coffea arabica*) található. Előfordul más metilxantin származékokkal együtt a tealevélben (*Thea sinensis*) és a kakaóbabban (*Theobroma cacao*) is.

A koffein több recept nélkül kapható gyógyszerformában is szerepel főként fájdalomcsillapítókkal kombinálva. Vigyázni kell arra, hogy napi 1 grammnál nagyobb mennyiség ne kerüljön a szervezetbe, mert az már komoly központi idegrendszeri tüneteket okoz.

Hatás: a koffein éberséget, a fáradtságérzés csökkenését és fokozott figyelemösszpontosítást idéz elő. A szervezetbe történő egyszeri bevitel, ha meghaladja a 0.2 grammot, tremor, nyugtalanság, esetleg görcsök megjelenését okozhatja. A koffeindependencia kialakulásának pontos megítélésére kevés adat áll rendelkezésünkre, de ha valaki tartósan erős kávéfogyasztónak bizonyul, ha nem kapja meg a szükséges reggeli adagját, akkor fejfájás, letargia, nyugtalanság alakul ki, és az egyén nem képes ellátni a munkáját. Mindezek ellenére a koffein kedvelt és legálisan alkalmazható szer.

A koffein és a metilxantinok hatásmechanizmusa (mint általában a metilxantin származékoké) azon alapszik, hogy (1) gátolja a foszfodiészteráz enzim (PDE) működését, mely elsősorban a cAMP növekedéséhez vezet, ez utóbbi pedig fokozza a catecholaminok felszabadulását s a kialakuló sympathicus izgalmat. Másrészt, (2) a koffein antagonizálja az adenozin hatásait az A<sub>1</sub> és A<sub>2</sub> receptorokon keresztül, ami több szervben ugyancsak a cAMP koncentráció növekedéséhez vezet, emelve így a catecholaminok felszabadulását és a sympathicus izgalmi tüneteket.

Nikotin: A dohánynövény (*Nicotiana tabacum*) alkaloidja. A nikotin perifériás és centrális hatásokkal egyaránt rendelkezik. Hatásai kifejezettek a (i) vegetatív ganglionokban, (ii) a neuromuszkuláris synapsisokban és a (iii) központi idegrendszerben. Az előbb említett támadási pontok mellett a nikotin jelentősen befolyásolja a szív, tüdő és mellékvese működését is, ezáltal a vérnyomás befolyásolásában (inkább emeli) is jelentős szerepet játszik.

(i) A vegetatív ganglionokban lévő postsynapticus acetilkolinreceptorokhoz kötődik, kis adagban izgatja, nagyobb adagban pedig bénítja azokat (a depolarizáló vázizomrelaxánsokhoz hasonló mechanizmussal). A nikotin kis adagjainak izgató hatása tehát az acetilkolin hatásait utánozza. Nagy adagjainak alkalmazása pedig meggátolja az acetilkolin által létrehozott hatásokat a postsynapticus membránon.

(ii) A neuromuszkuláris synapsisban a nikotin nagy adagban az acetilkolinhoz hasonlóan izgató hatást fejt ki, depolarizálja az izmot, izomfibrillációt okoz. Ez az izgatás azonban csak átmeneti, mert a nikotin hamarosan izombénulást vált ki, mely a légzés bénulásához vezethet.

(iii) A központi idegrendszer struktúráit is izgatja, majd növekvő adagokban bénítja. Így kezdetben légzésfokozódást, majd légzésbénulást okoz. Centrális támadáspontja révén tremort és görcsöket vált ki. A nikotin okozta tremor antiparkinsonszerekkel (cholinolyticumokkal) specifikusan gátolható.

A szívben a nikotin először a vagus izgalmi miatt szívfrekvenciacsökkenést, majd fokozódást okoz, és arrhythmia kialakulását eredményezi. A nikotin sympathicus izgalmat okozó hatására a melléveséből noradrenalin áramlik ki, mely vérnyomásemelkedést idéz elő.

Tolerancia, pszichés és fizikai dependencia egyaránt kialakul a dohányosoknál. A tolerancia kialakulása a nikotinreceptorok deszenzitizációjával (a receptorérzékenység csökken) függ össze. Egy átlagos cigaretta 0.1-1.5 mg nikotint tartalmaz. A dohányzás abbahagyásakor elvonási tünetek jelennek meg, irritabilitás, szívfrekvenciacsökkenés, pszichomotoros zavarok, alvászavar és agresszivitás figyelhető meg. Az egyénre a

súlygyarapodás is jellemző. Az elvonási tünetek sokkal gyengébbek, mint morfinszármazékok esetén és 2-3 hét alatt lezajlanak.

Terápia: a dohányosok általában szeretnék felhagyni a dohányzással, de ez a terápia alatt állók esetében is mindössze kb. 25%-nak sikerül. A terápia elsősorban (1) nikotintapaszokkal történhet, melyek egyenesen nikotinfelszívódást eredményeznek 24 órán keresztül. Elég sok mellékhatással rendelkezik ez a terápia, melyek között a koronária erek görcse a legveszélyesebb. Sikerral lehet alkalmazni (2) a clonidin ( $\alpha_2$ -receptor izgató) terápiát is. Lényege abban áll, hogy a presynapticusan elhelyezkedő  $\alpha_2$ -receptorok izgatása csökkenti a noradrenalin felszabadulást, s így a sympathicus izgalom tünetei mérséklődnek.

Végezetül említést érdemel az a tény, hogy visszaélést tesznek lehetővé az ipari oldószerek is. Az ebbe a csoportba tartozó anyagok egyre népszerűbbé válnak a szegény, kilátástalan helyzetű családokban élő fiatalok körében, hiszen viszonylag jól hozzáférhetőek és olcsók. Hatásaik az alkohol hatásaihoz hasonlítanak. A szerves oldószereket vattára teszik és gőzeit zacskókból lélegzik be. A hatás mindössze 10-15 percig tart. A kialakuló pszichés dependencia ismételt használatot vált ki az alkalmazók körében. Eufória, dezorientáció, alkoholos részegségre emlékeztető állapot, hallucinációk, agresszív viselkedési formák alakulnak ki. Nagyobb dózisok esetén eszméletvesztés vagy akár halál jön létre. Chronicus alkalmazásuk során máj, vese és vérképzési zavarok egyaránt jelentkeznek. Orvosi beavatkozás tüneti kezelésként jöhet csupán számításba.

#### **IV. A KÖZPONTI IDEGRENSZER TRANSZMITTEREI**

A központi idegrendszer (KIR) működését számos különféle, nagyrészt a perifériás idegrendszer transzmittereivel azonos ingerületátvivő anyag befolyásolja, melyek igen bonyolult, egymás hatásait is befolyásoló rendszereket alkotnak. Ahhoz, hogy igazolni tudjuk azt, hogy a KIR-ben valóban transzmitter jellegű ingerületátvitelről van szó, a következő feltételeknek kell teljesülni:

1. A transzmitternek jelen kell lennie a presynapticus idegvégződésben és az idegsejtben, igazolva azt, hogy az idegsejt képes a transzmitter szintézisére és nem csupán annak raktározására.
2. A transzmitternek idegingerlésre fel kell szabadulnia a presynapticus idegvégződésből, melyet elektromos ingerléssel ki lehet váltani, s az adott transzmittert az extracelluláris folyadékból ki lehet mutatni.
3. A feltételezett transzmitter adagolásának az adott idegpreparátumhoz ugyanolyan hatásokat (akciós potenciált) kell kiváltania a postsynapticus membránon és a célsejten, mint amilyet az idegingerléssel kiváltott transzmitterfelszabadulás okoz.

Számos esetben idegingerlés hatására nem csak egy, hanem többféle transzmitter is felszabadul az adott presynapticus membránból. Ilyenkor a feltételezett transzmitterek antagonistáinak alkalmazásával dönthető el, hogy milyen transzmitterek felszabadulásáról van tulajdonképpen szó. Celluláris szintű szerveződés alapján a transzmitterrendszerek egymástól két jól elkülöníthető csoportba sorolhatók: (i) hierarchikus elrendeződés alapján az érző és motoros pályák felépítésében szerepet játszó hosszú nyúlványú axonok transzmitterei általában excitátoros aminosavak, valamint a többnyire helyi és gátló hatású interneuronok transzmittere gamma-amino-vajsav (GABA), a gerincvelőben pedig glicin. (ii) A KIR különböző területei közötti dinamikus kapcsolatot biztosító diffúz szabályzó rendszer (pl. a formatio reticularis) transzmitterei a monoaminok.

## Neutrális aminosavak (GABA, glicin, taurin, $\beta$ -alanin)

A GABA glutaminsav-dekarboxiláz enzim jelenlétében glutaminsavból képződik. A presynapticus membránon keresztül felszabadult GABA (gamma-amino-vajsav) egyrészt újrafelvételre kerül a presynapticus membránon keresztül („reuptake”), másrészt pedig a GABA transzamináz lebontja. GABA-erg rostok a kisagy, a striatum területén és a gerincvelőben találhatóak. A gerincvelő synapsisaiban lévő GABA a presynapticus gátló folyamatok mechanizmusában játszik szerepet (gátló transzmitter). GABA<sub>A</sub> ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alegységek) receptorok postsynapticusan helyezkednek el és Cl<sup>-</sup> csatornákat nyitnak meg, a GABA<sub>B</sub> receptorok pedig pre- és postsynapticusan egyaránt elhelyezkedhetnek G-proteinekhez kapcsolódva az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> sejtbe történő beáramlást gátolják és a K<sup>+</sup> kiáramlást pedig fokozzák. A GABA<sub>A</sub> transzmissziót stimuláló szerek fokozzák a GABA hatását, s ezen szerek (barbiturátok, benzodiazepinek) terápiás értéke anxiolyticus, sedatiohypnoticus, anticonvulsiv és izomrelaxáns kezelés során nyer jelentőséget. A GABA transzmissziót blokkoló anyagok (picrotoxin) a Cl<sup>-</sup> csatornákat blokkolják és így központi idegrendszer eredetű görcsök jelennek meg.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

#### **I. GABA<sub>A</sub> transzmissziót fokozó (agonista) készítmények:**

##### **A. Benzodiazepinek és származékai:**

**+DIAZEPAM DESITIN** rectalis oldat (5 mg vagy 10 mg diazepamum tubusonként). A molekula benzodiazepin struktúra. Alkalmazása status epilepticus, fokozott izomtónus, tetanus, eclampsia (toxicus görcsállapot) esetén. Nem adható terhességben, szoptatás folyamán, továbbá altatószer, alkohol, psychopharmacumok okozta mérgezésekben. Nem adható glaucoma és myasthenia gravis fennállásakor sem. Status epilepticusban, nyugtalan, izgatott állapotokban, tetanus esetén dózisa 5-10 mg rectalisan, amely 4-6 óránként ismételhető.

**+SEDUXEN** tabl., (5 mg diazepamum), inj., (10 mg diazepamum). Anxiolyticus, anticonvulsiv és izomrelaxáns hatásokkal rendelkezik. Gátolja a formatio reticularis működését. Alkalmazzák szorongásos állapotokban, endogen psychosisokban kiegészítő kezelésként. Epilepszia (nagyroham, kisorham, status epilepticus), delirium tremens, izomrigiditás és kontraktúra enyhítésére. Narcosisban a narcosis bevezetésére, abortusz veszélye esetén a görcsös állapotok megszüntetésére. Nem alkalmazható myasthenia gravis, terhesség esetén. A diazepam együttadása kerülendő KIR depresszánsokkal, tricyclikus antidepresszánsokkal, izomrelaxánsokkal (hatásfokozódás). Adagolás: 1-5 tabl./nap. Epilepsiában iv. adható (lassan) a rohamok megszűnéséig, de a maximális adag nem lépheti túl a 100 mg/nap adagot.

**+MEDAZEPAM Q-10** tabl., (10 mg medazepamum). Benzodiazepin származék. Szorongás, feszültség, nyugtalanság, oldására, továbbá psychogen eredetű keringési zavarok, neurosisok javítására. Nem használható myasthenia gravisban, alkohol és nyugtató szerekkel történő mérgezésekben. Napi adagja 2x1 tablettá.

**+RUDOTEL** tabl., (10 mg medazepamum). Benzodiazepin származék. Csekély toxicitású készítmény. Alkalmazása, adagolása, gyógyszerkölcsonhatásai hasonlóak a csoport előbbi tagjaival.

**+ELENIUM** draszté (5 mg chlórdiazepoxidum). Benzodiazepin származék. A psychotrop szerek csoportjába tartozó benzodiazepin-származék. Javítja a kedélyállapotot, szünteti a szorongást, csökkenti az izomtónust. Alkalmazzák neurosisok különböző formái, szorongással kísért depresszió, hallucináció, neurogén jellegű szív-érrendszeri zavarok esetén. Altatókkal, nyugtatókkal, antidepresszánsokkal együtt adva a nyugtató hatás fokozódik.

**+LIBRIUM** draszté (5 mg chlórdiazepoxidum). Benzodiazepin származék. Alkalmazható: szorongás, izgatott állapot, emocionális feszültség enyhítésére. Psychogen vagy neurogen jellegű izomrelaxáció céljából. Maximális napi adagja 20-40 mg. Egyéb hatásai, gyógyszerkölsönhatásai hasonlóak az előbbi készítményhez.

**+FRISIUM** tabl., (10 mg vagy 20 mg clobazamum). Benzodiazepin származék. Alkalmazási területe: acut és chronicus félelmi állapotok, psychovegetativ és psychosomaticus zavarok (szív és keringési elégtelenség), hangulati labilitás esetén. Epilepszia formáiban kiegészítő kezelésként is alkalmazható. Nem használható fájdalomcsillapítók, altatók, neurolepticumok és alkohol okozta mérgezésekben. Terhesség első hónapjaiban és túlérzékenység eseteiben sem adható. Gyógyszerkölsönhatásokba lép centrális támadáspontú nyugtatókkal és alkohollal, továbbá antiepilepticumokkal és izomrelaxánsokkal (hatásfokozódás). Napi adagja 20-30 mg.

**+XANAX, FRONTIN, HELEX** tabl., (0.25 mg, 0.5 mg vagy 1 mg alprazolamum). Benzodiazepin származék. Mivel alkalmazott dózisa egy nagyságrenddel kisebb, mint a klasszikus benzodiazepineknek (pl. diazepam), az úgynevezett nagypotenciálú benzodiazepinek közé sorolják. A kisebb dózison túl ezekre a szerekre kisebb sedato-hypnoticus és izomrelaxáns, viszont nagyobb anxiolyticus potenciál jellemző, továbbá tartós használatuk kevésbé vezet toleranciához és fizikai dependenciához, mint a klasszikus (kispotenciálú) benzodiazepinek esetében. A nagypotenciálú benzodiazepinek hatékonyak pánikbetegségben is. Alkalmazzák szorongásos állapotokban, neurotikus vagy reaktív depresszióban. Nem használható: benzodiazepinekkel szembeni érzékenység és myasthenia gravis esetén. Gyógyszerkölsönhatás áll fenn egyéb központi idegrendszerre ható készítményekkel, amelyek maguk is a KIR depresszióját okozzák (psychotrop szerek, görcsoldók, antihisztaminok, alkohol). Dózisa 3x1 tableta naponta.

**+XANAX SR** retard tabl., (1 mg, 2 mg vagy 3 mg alprazolamum). Alkalmazása az előzőével azonos.

**#DORMICUM** tabl., (7.5 mg vagy 15 mg midazolamum), inj., (5 mg és 15 mg midazolamum ampullánként). Benzodiazepin származék. Anxiolyticus, sedato-hypnoticus, anticonvulsiv és izomrelaxáns hatásokkal rendelkezik. Alkalmazzák anaesthesia bevezetésére és fenntartására, lokálisan elvégzendő kis-sebészeti beavatkozásoknál, tartós nyugtatás céljából intenzív ellátás alkalmával. Kölsönhatásokba lép a KIR-re ható egyéb gyógyszerekkel (sedato-hypnoticumok, neurolepticumok), így azokkal óvatosan adható.

**#GERODORM** tabl., (40 mg cinolazepamum). Benzodiazepin származék, altatásra szolgál, nem anxiolyticus készítmény. Stimulálja a GABAerg idegsejteket, elsősorban a limbicus rendszerben. EEG-vel kimutatható, hogy a béta hullámok aktivitása megnövekszik a szer hatására. Hatása antidepresszánsokkal, sedatívumokkal, anaestheticumokkal, izomrelaxánsokkal, központi támadáspontú analgeticumokkal erősödik. Individuális adagolást kíván. Adagja általában felnőtteknek 1 tableta 20-30 perccel lefekvés előtt.

**#EUNOCTIN** tabl., (5 mg vagy 10 mg nitrazepamum). A limbicus rendszerre fejt ki elsősorban a hatását, erősíti a GABAerg hatást. A fiziológias alváshoz hasonló jellegű alvást biztosít. A corticalis funkciókat direkt módon nem befolyásolja. Különböző eredetű alvászavarok, álmatlanság esetén alkalmazható. Különösen alkalmas más

antiepilepticumokkal kombinálva az epilepszia (petit mal) kezelésére. Önmagában antiepilepticus hatása gyenge. Nem szabad adni myasthenia gravisban, terhesség első hónapjaiban, és temporalis epilepsiában. Dózisa alvászavar esetén 5-10 mg, epilepszia esetén maximális napi adagja 25 mg.

**#SIGNOPAM** tabl., (10 mg temazepamum). Benzodiazepin származék. Gátolja a limbicus rendszer és a formatio reticularis működését az agytörzsben. A polysynapticus spinalis reflexek gátlása révén izomrelaxáns hatással is rendelkezik. Alkalmazzák különböző típusú alvászavarokban, vagy erős izgalmi állapotokban, pl. hyperthyreosis esetén. Epilepsiában különféle antiepilepticumokkal kombinálva jó hatás érhető el. Egyéb központi idegrendszerre ható készítményekkel fokozza azok hatásait. Altató adagja 1-3 tablettát lefekvés előtt.

**#LENDORMIN** tabl., (0.25 mg brotizolamum). GABAerg hatása a Cl<sup>-</sup> csatornák nyitására alapul. Sedato-hypnoticus, anticonvulsiv, anxiolyticus és izomrelaxáns hatással rendelkezik, tehát kis javasolt dózisa ellenére nem nagypotenciálú benzodiazepin. Elsősorban elalvási és átalvási zavarok ellen altatóként alkalmazható. Myasthenia gravis, zárt zugú glaucoma, acut légzési elégtelenség, terhesség első szakasza, májfunkciós zavarok esetén nem alkalmazható. Gyógyszerkölcsonhatásba lép egyéb sedato-hypnoticumokkal, H1-receptor blokkolókkal (KIR hatás erősödik). Adagja napi 1 tablettát lefekvés előtt.

**+GRANDAXIN** tabl., (50 mg tofisopamum). „Non-sedative” anxiolyticum, nem rendelkezik izomrelaxáns, alkoholpotenciózó és kardiodepresszív hatásokkal. Neurosisokban alkalmazható. Alkohollevonási szindróma eseteiben is használható. Az izomrelaxáns hatás hiánya miatt myasthenia gravisban is adható. Napi adagja 50-300 mg.

## **B. Barbiturát és származékai:**

### **C. Egyéb származékok:**

**#STILNOX, SANVAL, HYPNOGEN** filmtabl., (10 mg zolpidemium hemitartricum). Nem benzodiazepin struktúra, de altípus-szelektíven kötődik a GABA<sub>A</sub> receptorok  $\omega_1$  kötőhelyéhez. GABA<sub>A</sub>  $\omega_1$  agonista hatása miatt elalvási problémák megoldására alkalmazzák, mivel szelektív sedato-hypnoticus (és anticonvulsiv) hatású, és nem rendelkezik az egyéb  $\omega$  kötőhelyek agonistáinak hatásaival (izomrelaxáció, memóriaromlás). Chronicus álmatlanság esetén kiváló hatást biztosít, mivel a fizioiogiás alvást jobban megközelíti, mint a többi altató. Morfinszármazékokkal, barbiturátokkal, benzodiazepinekkal, antihisztaminokkal a KIR deprimáló hatása fokozódik, ezért azokkal való együttadása nagy körültekintést igényel. Dózisa 1 tablettát este, maximum 2 tablettát.

**#IMOVANE, ZOPIGEN, SOMNOL** tabl., (7.5 mg zopiclonum). Kémiailag nem benzodiazepin típusú altató, de a GABA<sub>A</sub> receptorok  $\omega$  kötőhelyének agonistája. Álmatlanság kezelésére használható. Kevésbé okoz toleranciát, mint a klasszikus benzodiazepinek, de a pszichés dependencia elkerülése érdekében általában 4 hétnél tovább ne használjuk. Terhességben és szoptatás folyamán tilos alkalmazni. Együttes alkalmazása egyéb altatókkal és hypnoticumokkal nagy körültekintést igényel, hatásfokozódást eredményez. Alkohol használata tilos az imovane alkalmazása esetén. Dózisa lefekvés előtt 1 tablettát.

**+ATARAX** filmtabl., (25 mg hydroxyzinum hydrochloricum), inj., (100 mg hydroxyzinum hydrochloricum), syrup (400 mg hydroxyzinum hydrochloricum 200 ml-ben). A limbicus rendszerben és a formatio reticularisban keletkező postsynapticus potenciálokat gátolja. Kifejezett antihistamin, antimuscarin és antiemeticus hatása is van, erősen szedál. Alkalmazzák zorongás és feszültség tüneti kezelésére, neuroticus fejfájás, hányás csillapítására. Bőrgyógyászatban pruritus, urticaria, neurodermatitis és allergiás eredetű

dermatosisok kezelésére. Nem alkalmazható altatószer és alkoholemérgezésekben, valamint MAO bénítókkal párhuzamos kezelésre. Egyidejű alkalmazása esetén felerősíti a neurolepticumok, sedato-hypnoticumok, antidepressivumok és anaestheticumok hatásait. Adagja individuális beállítást kíván és általában naponta 25-100 mg alkalmazható.

**+ANDAXIN** tabl., (200 mg meprobamatum). A KIR-ben több helyen fejti ki a hatását. Elsősorban a thalamus és a limbicus rendszer ingerületáttevődését gátolja. Izomrelaxans hatása a gerincvelő polysynapticus reflexpályáinak gátlásából következik. Alkalmazzák az emocionális és psychés nyugtalanság és alvászavar enyhítésére. A KIR gyógyszereivel és alkohollal együtt alkalmazva fokozódik a KIR depresszív hatás. Erős tolerancia- és dependenciapotenciálja van. A centrális támadáspontú izomrelaxánsok hatását növeli, kivéve a carisoprodolét, melynek hatását csökkenti. Napi adagja 2-4 x 1-2 tableta.

**+ANXIRON** tabl., (5 mg vagy 10 mg buspironium chloratum). Szorongást oldó hatásához nem társul sedatív, anticonvulsív és izomrelaxáns hatás. A GABA-receptor komplexet nem befolyásolja, 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista. Alkalmazzák szorongásos állapotokban, valamint a szorongás somaticus tüneteinek kezelésére, melyek depressziós tünetekkel vagy anélkül járnak. Hatása csak 2-3 hét szedés után alakul ki, viszont tolerancia és dependencia nem alakul ki vele szemben. MAO típusú antidepresszív szerekkel nem adható együtt, mert hypertoniás crisis okozhat. Napi adagja maximum 60 mg.

**+TRIOXAZIN** tabl., (300 mg trimetozinum). Neurosisok, neuropathiás, és alkoholelvonási tünetek kezelésére is alkalmazzák. Ellenjavallatok és egyéb gyógyszerkölesönhatások nem ismeretesek. Napi adagja maximum 3 g (10 tableta).

**++HEMINEVRIN** caps., (300 mg clomethiazolum), inj. (4 g clomethiazolum porampullánként). Alkalmazzák az alvászavarok különféle formáiban, nyugtalanság, delirium tremens, alkoholelvonási tünetek, status epilepticus kezelésére szoros orvosi felügyelet mellett. KIR-re ható egyéb készítményekkel használata kerülendő. Dózisa alvászavarok esetén 2, delirium tremens esetén 4 kapszula. Status epilepticusban infúzióban 24-60 mg/perc sebességgel kell kezdeni, majd fokozatosan csökkenteni a beadandó mennyiséget, s maximum 8 g adható be 12 órán keresztül.

**VALERIANA** draszté (100 mg extractum valerianae siccum). Hatásmechanizmusa nem ismert. A macskagyökér kivonat nyugtatólag hat és altató hatással is rendelkezik. Ingerültség, kimerültség, szorongás okozta vegetatív zavarok kezelésére is alkalmas. A macskagyökér kivonat emberben nyugtató hatást vált ki, míg macskában izgató hatású. Napi adagja 3 x 1 draszté, vagy lefekvés előtt 2 draszté.

## **II. GABA<sub>B</sub> transzmissziót fokozó (agonista) készítmények:**

**+BACLOFEN** tabl., (10 mg vagy 25 mg baclofenum). **+LIORESAL** tabl., (10 mg vagy 25 mg baclofenum). Enyhén sedatív centrális vázizomrelaxáns. Csökkenti mind a mono-, mind a polysynapticus reflexátvitelt oly módon, hogy presynapticus GABA<sub>B</sub> receptorok ingerlése révén gátolja az izgató hatású glutamát és aszparát aminosavak felszabadulását a gerincvelői motoneuronokra. Alkalmazzák a váz-izomgörcsök enyhítésére, enyhíti az izmok merevségét, pl. fertőzés vagy trauma okozta spinalis izomgörcsökben vagy sclerosis multiplexben. Kisebb mértékben gátolja a vegetatív gerincvelői reflexeket is. Nem alkalmazható psychosisokban, epilepsiában és Parkinson-kórban. Dózisa 3x1 tableta-nap.

A glicin, a gerincagy gátló transzmittere, mely gátló hatását a Cl<sup>-</sup> csatornák nyitására keresztül fejti ki. A glicinhez hasonló agonista hatást fejt ki a taurin és a β-alanin. A

sztrichnin (görcsöket okoz) viszont gátolja a glicin, taurin és  $\beta$ -alanin hatásait (antagonista). A glicin felszabadulás gátlása útján vált ki görcsöt a tetanusztoxin.

Savas, excitátoros aminosavak (EAA): A glutaminsav és aszparaginsav tartozik ebbe a csoportba, s a gyors excitátoros synapticus ingerületátvitelben töltenek be fontos szerepet. Legnagyobb részben az agykéregben, a bazális ganglionokban és a szenzoros pályák idegsejtjeinek vesiculáiban találhatóak és  $\text{Ca}^{2+}$ -függő exocitózis folyamán szabadulnak fel s jutnak ki a synapticus résbe. Az EAA- másnéven glutamát-receptorok további alcsoportokra oszthatók, melyek közül a legismertebbek: (i) az NMDA (N-metil-D-aszparaginsav), (ii) az AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav, (iii) és kainátreceptorok. Ezen receptorok általában együtt találhatóak. Az NMDA receptorok stimulálása lassú depolarizációt eredményez, s növeli a sejtmembrán  $\text{Ca}^{2+}$ -ionra való permeabilitását. Az AMPA és kainátreceptorok izgalma gyors depolarizációt vált ki, és a sejtmembrán  $\text{Ca}^{2+}$  permeabilitása alacsony marad.

Az NMDA receptoroknak fontos szerepet tulajdonítanak a hosszútávú ingerületi állapotok kialakulásában, s így elsősorban a tanulási és memória kapcsolatok kialakulásában. Az NMDA receptorok emelkedett aktivitása (glutaminsav magas koncentrációban való jelenléte) növeli a sejtben lévő  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációt, mely a sejt elhalásához vezet (excitotoxicus hatás). Ez utóbbi azt jelenti, hogy az NMDA receptorok fontos szerepet töltenek be a különböző neurodegeneratív folyamatok kialakulásában. Ezért az NMDA antagonisták fontos szerepet tölthetnek be a stroke vagy epilepszia okozta agyi károsodások enyhítésében. Jelenleg NMDA antagonistá vegyületek gyógyszerként még nincsenek forgalomban.

#### Acetilcolin (acetylcholine):

A központi idegrendszer idegvégződéseiben, ugyanúgy mint a perifériás idegrendszer esetében, muszkarin és nikotin receptorok egyaránt megtalálhatók.

Nikotin-receptorok a gerincvelő Renshaw-sejtjeiben és a motoros neuronok átkapcsolódásánál helyezkednek el. Az agykéregben nikotin receptorokat mindeddig nem sikerült kimutatni.

Muszkarin-receptorok az agy különböző területein megtalálhatók, így az előagyban, a hippocampusban, a bulbus olfactoriusban, a formatio reticularisban, és a bazális ganglionokban. Továbbá, a neostriatum és a n. accumbens rövid interneuronjai szoros kapcsolatban állnak ezen területek dopaminerg neuronjaival is. A muszkarin receptorok négy altípusra oszthatók,  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ , és  $M_4$ . Az  $M_1$  altípus a központi idegrendszerben, az  $M_2$  altípus a szívben és a simaizomban (bél, méh), az  $M_3$  az exokrin szekréciós sejtekben, simaizomban (bél, hólyag, trachea), valamint az ér-endothel sejtjeiben, az  $M_4$  receptorok a simaizomban (méh, hólyag, tüdő) találhatóak.

A központi idegrendszeri cholinerg transzmisszió fontos szerepet játszik (i) a rövid távú memória fenntartásában. Ezt a fontos szerepet legjobban az bizonyítja, hogy az atropin és a szkopolamin (cholinolyticus anyagok) amnesziát váltanak ki. A centrális cholinerg receptorok blokkolása pedig a tudat folyamatainak megzavarása mellett delíriumot is kivált. Azt is kimutatták, hogy (ii) Alzheimer betegségben elpusztulnak a kéreg és hippocampus cholinerg idegpályái. A cholinerg transzmisszió (iii) a motoros folyamatok ellenőrzésében is fontos szerepet játszik, hiszen a striatum dopamin-acetilcolin egyensúlyának a megbomlása a motoros funkciózavarok kialakulásához, parkinsonizmushoz vezet, mely cholinolyticumokkal mérsékelhető.

Monoaminok (dopamin, noradrenalin, adrenalin, szerotonin, hisztamin):

Az agyi synapsisok kb. 10%-a monoaminerg.

Dopamin: A dopamint eredetileg úgy tekintették, mint a noradrenalin (norepinefrin) prekursora, de később kiderült, hogy önálló transzmitter, melynek megoszlása az egyes agyterületeken jól definiálható. A KIR catecholamin-tartalmának több mint 50%-a dopamin. A KIR dopaminerg idegvégződésekből hiányzik a dopamin- $\beta$ -hidroxiláz, így a fenilalaninból kiinduló szintézis a dopamin szintjén megáll, s nem képződik dopaminból noradrenalin. A dopamin synapticus részből történő eliminációja egyrészt „reuptake” (újrafelvétel) útján történik a synapsis presynapticus membránján keresztül, másrészt pedig a noradrenalinhoz hasonlóan a COMT (catechol-O-metil-transzferáz) és a MAO (monoaminoxidáz) metabolizálja, s végtermékként dihidro-fenil ecetsav és homovanillinsav keletkezik.

A KIR dopamin-pályái azok hosszúsága alapján osztályozhatók.

1. A hosszú lefutású pályák közé tartoznak a (i) nigrostriatalis dopaminerg pálya, mely a substantia nigra-ból indul s az axonok a corpus striatumban végződnek. A (ii) mesolimbicus-mesocorticalis dopaminerg pálya a középagyból indul, s az axonok a limbicus rendszerben, a nucleus accumbensben, és az agykéregben végződnek.

2. A közepes hosszúságú pályák neuronjai a (i) hypothalamusból indulnak, s az eminentia mediana külső kérgében és a hypophysisben végződnek. Közepes hosszúságú dopaminerg pályák találhatók (ii) még a III. és IV. agykamra körüli idegsejtekben is.

3. Rövid lefutású dopaminerg pályák a (i) retinában valamint a (ii) bulbus olfactoriusban helyezkednek el.

Dopamin receptorok: A dopamin receptorok 5 típusát különíthetjük el, melyeket öt különböző gén kódol. Ezek a D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, és D<sub>5</sub> receptorok.

A D<sub>1</sub> jellegű receptorcsaládba tartoznak a D<sub>1</sub> és D<sub>5</sub> receptorok, míg a D<sub>2</sub> jellegű receptorcsalád tagjai a D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> és D<sub>4</sub> receptorok. A D<sub>1</sub> receptorcsaládba tartozó receptorok a dopamin mikromoláris nagyságrendjére érzékenyek, míg a D<sub>2</sub> receptorcsalád tagjait a dopamin már nanomoláris koncentrációban ingerületbe hozza.

A dopamin transzmisszió fontos szerepet tölt be:

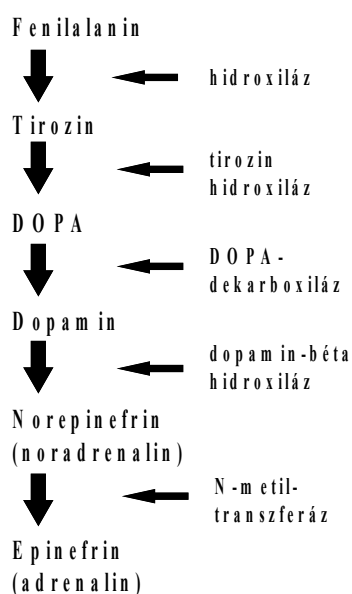
- (i) a mozgás koordinálásában (nigrostriatalis pálya), melynek zavara hypokinesziát (parkinsonizmus) vagy pedig hyperkinetikus tüneteket (ballismus) okoz. A parkinsonizmus kezelésére a dopamin rendszer (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>) működését fokozó készítményeket alkalmaznak.
- (i) az emocionális válaszok és a motiváció (jutalmazás-büntetés) kialakításában (mesolimbicus pálya). A dopaminerg receptorok hyperfunkciója pszichotikus tünetek kialakulásához, schizophrénia létrejöttéhez vezet. Ezért dopamin funkciót (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) gátló készítményekkel lehet eredményeket elérni a pszichosis és schizophrénia kezelésében.
- (ii) a táplálékfelvétel szabályozásában.
- (iii) a kemoszenzitív trigger zóna (hányás központja) ingerületi folyamatainak szabályozásában. Dopamin antagonisták hányáscsillapító hatással rendelkeznek.
- (iv) a prolaktinfelszabadulás szabályozásában. Dopamin receptorok stimulálása csökkenti a prolaktinszekréciót, s így a tejelválasztást. A dopamin receptorok blokkolása viszont fokozza a prolaktinszekréciót, ezért a tejelválasztás növekedése jön létre.



A dopamin receptorokon kívül a dopamin „reuptake” gátlók is fontos farmakológiai szerepet töltenek be a központi idegrendszeri funkciók szabályozásában. A dopamin „reuptake” gátlók közé tartozik pl. a kokain és a mazindol.

Noradrenalin (norepinefrin), adrenalin (epinefrin):

Ezen transzmitterek egyaránt megtalálhatók a perifériás és a központi idegrendszerben. A noradrenalin a transzmitter a sympathicus postganglionális rostokon, valamint a központi idegrendszer noradrenerg pályáin. Ezen utóbbiak nyúlványai az agytörzsből indulnak és ellátják az előagy, a cortex, a corpus striatum valamint a hippocampus területeit. A noradrenalin a KIR-ben ugyanúgy, mint a perifériás sympathicus idegrendszer esetén, a végkészülékben szintetizálódik fenilalaninból, ahogyan azt a 17. ábra mutatja.



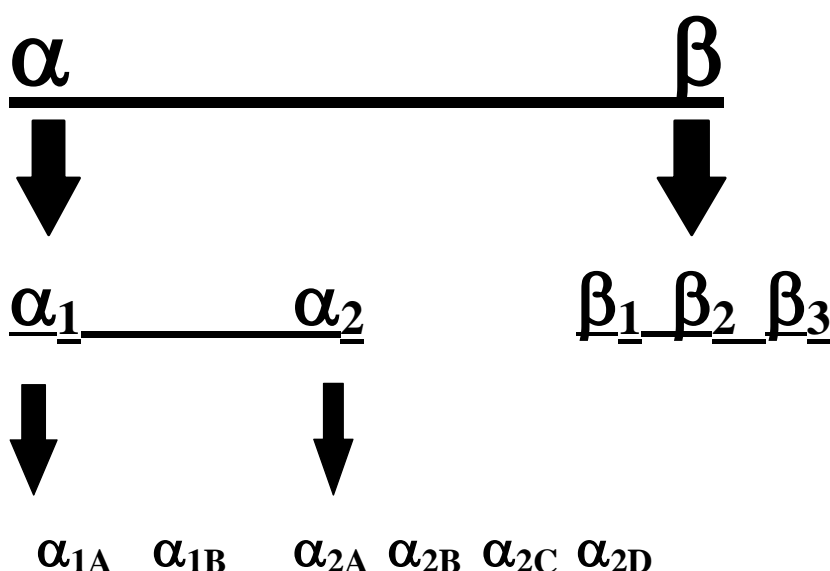
17. ábra

A folyamat a dopamin szintéziséig a sejtplazmában játszódik le. A dopamint egy transzporter segítségével a sympathicus vesiculumok felveszik, ahol a dopamin-β-hidroxiláz enzim hatására noradrenalin képződik és tárolódik. A KIR neuronjainak nagy részében a dopamin-β-hidroxiláz enzim hiányzik, s ezekben az idegsejtekben a szintézis csak a dopaminig jut el, s így a KIR jelentős részében a dopamin játssza a transzmitter szerepét az ingerületek továbbításában. A noradrenalin a vesiculumokon kívül a sejtplazmában is jelen van, azonban ezen utóbbi helyről a noradrenalin normál idegimpulzus hatására nem szabadul fel, viszont indirekt sympathicus izgatók, pl. tiramin, ezen citoplazmatikus helyekről is felszabadítja a noradrenalint. A noradrenalin felszabadulását az idegimpulzusok indítják el, mely során az intracelluláris  $Ca^{2+}$  emelkedik s ennek következményeképp a vesiculák noradrenalintartalma exocitosis útján kijut a synapticus részbe.

A noradrenalin létrehozza a postsynapticus membrán receptoraihoz kötődve a tovaterjedő akciós potenciált. A felszabadult noradrenalin egy része (i) „reuptake” útján a presynapticus membránon keresztül visszakerül az intracelluláris térbe, más része (ii) pedig enzimatis bomlás útján eliminálódik MAO-A (főleg monoamin tartalmú neuronokhoz kapcsolódik), MAO-B (elsősorban gliasejtekben található) és COMT révén. A

metabolizálódott noradrenalin vanilil-mandulasav vagy 3-metoxi-4-hidroxifenilglikol formájában a vizelettel ürül ki.

**Az adrenoceptorok felosztása:** A 18. ábra szemlélteti, hogy az adrenoceptorokat két nagy csoportra,  $\alpha$  és  $\beta$  receptorokra oszthatjuk. Ezeket tovább oszthatjuk mindkét csoportban, klinikai jelentősége jelenleg az  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ , és  $\beta_2$  receptoroknak van. Az  $\alpha$  receptorok típusainak további osztályozása (1A, 1B, 2A, 2B....) manapság csak kísérleti szempontból jelentős. Az  $\alpha$  és  $\beta$  receptorok a kardiovaszularis rendszer szabályozásában fontos szerepet töltenek be, s számos gyógyszerkészítmény hatásmechanizmusa ezen receptorok működésének befolyásolásán keresztül valósul meg, ezért azok szerepét a kardiovaszularis fejezetben részleteiben tárgyaljuk.



18. ábra

Az  $\alpha_1$  receptorok a különböző szövetek, szervek simaizomzatában fordulnak elő. Az  $\alpha_1$  receptorok  $G_q$ -proteinekhez kapcsolt receptorok, ezért a foszfolipáz C – inozitoltrifoszfát - diacilglicerol (PLC-IP3-DAG) mechanizmus működésén keresztül befolyásolják a simaizomsejtek funkcióit. A PLC fokozza az IP3 termelődését, melynek hatására az intracelluláris raktárakból és főleg az extracelluláris térből a sejtben megnő a szabad  $Ca^{2+}$  szint, ami a simaizomsejt összehúzódását eredményezi.

Az  $\alpha_2$ -receptorok főleg a presynapticus membránon helyezkednek el. Az  $\alpha_2$  receptorok  $G_i$  proteinekhez kapcsoltak, ezért aktiválódásuk (izgatás) folyamán a cAMP (ciklikus AMP) koncentráció csökkenése jön létre, mely a  $Ca^{2+}$  csatornák működését lassítja, ezért csökken az intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint, mely a transzmitterfelszabadulás gátlását eredményezi. Tehát az  $\alpha_2$ -receptorok stimulálása gátló hatást vált ki a transzmitterfelszabadulásra (presynapticus gátlás).

A  $\beta_1$ -receptorok döntően a szívben, továbbá a neurohypophysisben (ADH felszabadulás), a zsírsejteken és a vesében (reninfelszabadulás) fordulnak elő, ezért az említett szövetek működését ezen receptorokon keresztül lehet befolyásolni. A  $\beta_1$  receptorok működése  $G_s$  proteineken keresztül valósul meg, s ezért a receptorok stimulálása a sejtek

cAMP koncentrációjának emelkedéséhez vezet, melynek hatására a szívműködés fokozódik, a zsírszövetben pedig fokozódik a lipolysis.

A  $\beta_2$  receptorok stimulálása főképp a simaizmok relaxációjáért felelős. A  $\beta_2$  receptorok stimulálása ugyanúgy, mint a  $\beta_1$  receptorok izgatása, a sejtek cAMP szintjének az emelkedését okozza, de ez a cAMP emelkedés a simaizmokban relaxációt eredményez.

A  $\beta_3$  receptorokat meg kell említeni abból a szempontból, hogy a propranolol ( $\beta_1$  és  $\beta_2$  blokkoló) felfüggeszti az isoprenalin  $\beta_1$  (pozitív inotrop, pozitív chronotrop, valamint bél-simaizom relaxáló hatás) és  $\beta_2$  (vasodilatatio az izmok, koronáriák és vese ereiben, bronchus és méhizomrelaxáló hatás) receptor-izgató hatásait, de nem függeszti fel az isoprenalin lipolyticus hatását. Tehát az isoprenalin lipolyticus hatása propranolol jelenlétében is létrejön, s ezért a  $\beta_3$  receptorokat tették felelőssé. Az isoprenalin tehát a  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  és  $\beta_3$  receptorok agonistája.

### **A noradrenerg ingerületátvitel blokkolása:**

1. A noradrenalin szintézis gátlása. Ebbe a csoportba tartozik a DOPA-dekarboxiláz enzimet gátló carbidopa. A carbidopa a levodopa (L-DOPA) extracerebrális dekarboxilációját megakadályozva növeli az L-DOPA koncentrációját és így a bejutását a véragy-gáton keresztül az agyba, ahol az L-DOPA-ból dopamin képződik. Parkinson betegségben alkalmazzák kombinációban a carbidopát L-DOPA-val együtt.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

2. Hamis transzmitter képzés. Ebbe a csoportba tartozik az enyhe és közepes hypertonia formák kezelésére alkalmazott methyldopa. A noradrenalint szintetizáló enzimatis folyamatba bekapcsolódva a methyldopából  $\alpha$ -metil-noradrenalin képződik, s az utóbbi elfoglalja, de nem izgatja a postsynapticus membránon lévő  $\alpha_1$  receptorokat, így megakadályozza az akciós potenciál létrejöttét és az ingerület tovaterjedését. Ugyanakkor a felszabaduló  $\alpha$ -metil-noradrenalin izgatja a presynapticus membránon elhelyezkedő  $\alpha_2$  receptorokat, mely gátolja a presynapticus membránból exocitózissal felszabaduló és a synapticus részbe kerülő catecholaminok felszabadulását.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+DOPEGYT tabl., (250 mg methyldopum).

3. Noradrenalin tárolásának gátlása: A csoport legjellemzőbb képviselője a reserpin. A reserpin fokozatosan kiüríti a synapticus vesiculumok noradrenalin raktárait. Ennek következtében a noradrenalin az idegsejt sejtplazmájába kerül, ahol a MAO enzimatis úton lebontja. A reserpin nem csak a noradrenalint, hanem a dopamin és szerotonin tárolóhelyeket is kiüríti. A reserpint ezen tulajdonsága miatt önmagában vérnyomáscsökkentésre alkalmazzák. Az utóbbi időkben csak thiazidokkal együtt kombinációban használták az enyhe hypertonia formáinak kezelésére, elsősorban akkor, ha szívkamrai aritmiák is jelentkeztek. Hatásának kezdetén (az acut catecholaminfelszabadulás miatt) vérnyomásemelő, melyet más gyógyszerrel ellensúlyozni kell. Mellékhatásként depresszióra emlékeztető nyomott hangulat (szerotoninerg hatás) és indítékszegénység (dopaminerg hatás) jelentkezik.

**Forgalomból való kivonása megtörtént. ERPOZID** tabl., (0.1 mg reserpinum + 10 mg hydrochlorothiazidum).

**Forgalomból való kivonása megtörtént. ERPOZID FORTE** tabl., (0.25 mg reserpinum + 25 mg hydrochlorothiazidum). Csupán történeti érdekessége van az említett gyógyszerkombinációknak, de a készítmények thiazid komponense, mint vizelethajtó, jelenleg is forgalomban van, s a diureticumok fejezetben teljes részletességgel tárgyaljuk a thiazidok farmakológiáját.

4. Noradrenalin exocitózis útján történő felszabadulásának gátlása: a csoport jellemző képviselője a clonidin és a guanfacin, melyek szelektíven izgatják a presynapticus membránon elhelyezkedő  $\alpha_2$  receptorokat, s ennek következtében a cAMP szint csökken. A cAMP szint csökkenés meggátolja az intracelluláris  $Ca^{2+}$  növekedést, s ennek következtében nem szabadul fel noradrenalin az idegsejtvégződésből exocitosis útján. A clonidint vérnyomáscsökkentőként ma már nem alkalmazzák, viszont természetben a glaucoma kezelésére igen, mert csökkenti a csarnokvíz termelődését. A guanfacint hatékony vérnyomáscsökkentőként ma is alkalmazzák.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**ESTULIC** tabl., 1 mg, (guanfacinium hydrochloricum). Erőteljes vérnyomáscsökkentő.

5. A felszabadult noradrenalin postsynapticus  $\alpha$  és  $\beta$  receptorokon való gátlása: az  $\alpha$  és  $\beta$  antagonisták közös tulajdonsága, hogy gátolják a már felszabadult noradrenalin és adrenalin farmakológiai hatásait a postsynapticus membránon.

Azon készítmények, melyek az  $\alpha_1$  postsynapticus receptorokat elfoglalják és blokkolják, hatékony vérnyomáscsökkentők. Ebbe a csoportba sorolható a prazosin, a phentolamin (phaeochromocytoma – chromaffin hormontermelő sejtekből kiinduló, bioaktív molekulákat szabályozatlanul termelő és időszakosan ürítő daganat - diagnosztizálására használják), a phenoxybenzamin (phaeochromocytoma kezelése) és az urapidil. A tolazolin hatékony Raynaud betegségben (perifériás érszűkület). Ugyancsak  $\alpha_1$ -receptor antagonistáknak (sympatholyticus) hatásuk van az ergot alkaloidoknak és származékaiknak.  $\alpha_1$ -receptor agonizmusuk felett domináns a direkt vasoconstrictor hatás, amely a méhizomzat összehúzódását eredményezi, ezért szülés utáni vérzésesillapításra használják az ergometrint (++) Ergonovin). Az ergotamin a migrain terápiájában hatékony, mert csökkenti az artériák pulzálását.

A klinikumban használatos  $\beta$ -receptor blokkolók közül a  $\beta_1$  blokkolók a szívizom-ischaemia és a szívelégtelenség kezelésében, ritmuszavarok megszüntetésében, valamint a magas vérnyomás csökkentésében játszanak szerepet. A  $\beta_2$  receptorok blokkolása egy sor mellékhatásért felelős (pl. asztmás roham jön létre), ezért előnyben részesítik a szelektív  $\beta_1$  blokkoló készítményeket a szívizom iszkémiájának és ritmuszavarainak a kezelésében.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ $\alpha$ -RECEPTOR BLOKKOLÓ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**MINIPRESS** tabl., (1 mg vagy 2 mg prazosinium chloratum) és +**MINIPRESS** retard caps., (1 mg, 2 mg, 4 mg, vagy 6 mg prazosinium chloratum).

+**EBRANTIL** retard caps., (30 mg, 60 mg vagy 90 mg), +**EBRANTIL** inj., (25 mg vagy 50 mg urapidilum ampullánként).

++**ERGAM** csepp (0.3 mg 1 ml-ben ergotaminium tartaricum) és inj., (3 mg ampullánként ergotaminium tartaricum).

### **FORGALOMBAN LÉVŐ $\beta$ -RECEPTOR BLOKKOLÓ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**BETALOC** tabl., (50 mg vagy 100 mg metoprololium), inj., (1 mg metoprololium ampullánként), szelektív  $\beta_1$  blokkoló.

+**BETALOC ZOK, METOPROLOL Z** retard tabl., (25 mg, 50 mg, 100 mg vagy 200 mg metoprololum) szelektív  $\beta_1$  blokkoló.

+**METOPROLOL Z HEXAL** tabl., (50 mg vagy 100 mg metoprololium), szelektív  $\beta_1$  blokkoló.

+**VISKEN** tabl., (5 mg pindololum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

+**VISKALDIX** tabl., (10 mg pindololum + 5 mg clopamidum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

+**PROPRANOLOL** tabl. (40 mg propranololium chloratum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

+**HUMA-PRONOL** tabl., (40 mg propranololium chloratum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

+**SOTALEX MITE** tabl. (80 mg sotalolium chloratum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

Csak kizárólag szemészeti céllal alkalmazzák az alábbi  $\beta$  blokkoló készítményeket:

+**ARUTIMOL** szemcsepp (0.5% timololum maleinicum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

+**CUSIMOLOL, +HUMA-TIMOLOL** szemcsepp (0.25% vagy 0.5% timololum maleinicum), nem-szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkoló.

### **A noradrenerg ingerületátvitel stimulálása:**

1. Noradrenalin mennyiségének növelése nem-exocitosis útján (indirekt sympathicus izgatók): ezen készítmények a noradrenalinhoz hasonló szerkezetűek, s így könnyen bejutnak az adrenerg végkészülékbe az extracelluláris térből (uptake 1). Az indirekt sympathicus izgatók hatására a vezikuláris noradrenalin átkerül a sejtplazmába, s innen sokkal több noradrenalin szabadul fel, mint ha az exocitosis útján szabadulna fel. A csoport legjellemzőbb képviselője az ephedrin, melyet elsősorban asthma bronchiale, hypotonia, collapsus-veszély, fenyegető légzőközpont-bénulás és allergia esetén kombinációban alkalmaznak. Az ephedrin parciális noradrenerg receptoragonista hatással is rendelkezik.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**EPHERIT** tabl., (50 mg ephedrinium chloratum)

+**HEMORID** kenőcs, végbélkúp (kombinált készítmény, az ephedrinium chloratum érszűkítő tulajdonságát használják ki), elsősorban a nodi haemorrhoidales (aranyeres csomók) kezelésére alkalmazzák.

+**CODERIT N** tabl., kombinált készítmény (20 mg codeinium chloratum + 20 mg ephedrinium chloratum). A kodein centrális hatása révén csökkenti a köhögést, az ephedrin pedig a noradrenalin felszabadításával tágítja a bronchusokat a simaizmok elernyesztésével.

+**CODERETTA N** tabl., kombinált készítmény (5 mg codeinium chloratum + 5 mg ephedrinium chloratum). Gyermekeknek adják 7 éves korig. Hatása a Coderit N tablettáéval azonos.

2. Exocitosis stimulálásával felszabaduló noradrenalin mennyiség-növelés. Ezen csoport képviselői közé tartoznak a presynapticus membránon lévő  $\alpha_2$ -receptorok blokkolói. Az  $\alpha_2$ -receptorok (presynapticus) blokádja fokozza a noradrenalin felszabadulást, így az éberséget és a reakciókészséget. Klasszikus képviselője a yohimbin, mely egyben potencianövelő szer is. A yohimbint állatkísérletekben alkalmazzák gyógyszerek hatásmechanizmusainak tisztázására.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:

3. A noradrenalin visszavételének blokkolása (uptake). Az uptake 1 funkciója az, hogy az ingerület hatására felszabaduló és a synapticus részbe került noradrenalint a carriermolekula-rendszer mihamarabb visszajuttatja az idegsejtbe. A carriermolekula gátlói megakadályozzák azt, hogy a synapticus részbe került noradrenalin visszakerüljön az idegsejtbe, s így a felszabadult noradrenalin tovább tartózkodhat és kötődhet a postsynapticus membrán receptoraihoz, létrehozva azokon a fiziológiás hatást és az ingerület tovaterjedését. Ezen mechanizmus alapján fejtik ki hatásukat a depresszió kezelésére használt tricyclikus antidepresszív szerek (desipramin, imipramin, amitriptylin, dibenzepin, doxepin).

A noradrenalin uptake 2 carriermechanizmusának blokkolása ugyancsak a noradrenalin visszavételének gátlása, de az nem idegsejten, hanem simaizmon, szívizmon és endotheliumon valósul meg. Az uptake 1-re ható szerek nem is befolyásolják az uptake 2 carrier funkcióját. Specifikus uptake 2 blokkolót nem használnak jelenleg a klinikumban, de pl. a glukokortikoidok asthma-ellenes hatását ezen uptake 2 carriermolekulák blokkolásával hozzák kapcsolatba.

**FORGALOMBAN LÉVŐ UPTAKE 1 BLOKKOLÓK:** A szerotonin és noradrenalin reuptake-t gátolják.

+**MELIPRAMIN** tabl. (25 mg imipraminium chloratum), inj.. Tricyclikus antidepresszív szer. Az adrenerg és noradrenerg, valamint a 5-HT<sub>2</sub> receptorokat befolyásolja.

+**TEPERIN** draszté (25 mg amitriptylinum), inj., (50 mg amitriptylinum), Tricyclikus antidepresszív szer. Gátolja a szerotonin és noradrenalin újrafelvételét. Endo- és psychoreactiv, valamint organicus eredetű depressziók kezelésére alkalmas. MAO-inhibitorokkal és sympathicus izgatókkal tilos együtt adni, mert fokozódik a centrális hatás. Maximális napi adagja 300 mg.

+**ANAFRANIL** filmtabl., (10 mg vagy 25 mg clomipraminium chloratum), +**ANAFRANIL SR** filmtabl., (clomipraminium chloratum 75 mg), +**ANAFRANIL** inj., (25 mg clomipraminium chloratum 2 ml-ben). Antidepresszív szer. A szerotonin és noradrenalin újrafelvételét gátolja. Egyedi adagolást kíván, de adagja a napi 150 mg-ot nem haladhatja meg.

+**LUDIOMIL** filmtabl., (10 mg, 25 mg, 50 mg vagy 75 mg maprotilinium chloratum),

+**LUDIOMIL** inj., (25 mg maprotilinium mesylicum 5 ml-es ampullában). Tetracyclikus antidepresszív készítmény. Gátolja a noradrenalin újrafelvételét. Nem adható MAO bénítókkal. Napi adagja maximum 150 mg.

4. A noradrenalint bontó MAO-A gátlása. A MAO enzim két formája ismert, a MAO-A és MAO-B. A MAO-A elsősorban a szerotonint és noradrenalint, a MAO-B enzim pedig főleg a dopamint és feniletilamint bontja. MAO-A és MAO-B egyidejű blokkolása miatt hypertoniás krízis jöhet létre, mivel a bélhámsejtek (amelyek mindkét izoenzimet tartalmazzák) képtelenek lesznek bontani a táplálékban levő sympathomimeticumokat. Ezért

a nem-szelektív MAO bénítók esetén kerülendő tiraminban gazdag élelmiszerek fogyasztása (sajt, máj, banán, halak, vörösbor). A MAO-A viszonylag szelektív és reverzibilis bénítója a moclobemid, amely nem okoz hypertóniás krízist, ezért kiválóan alkalmazható depresszió megszüntetésére.

Knoll József és Magyar Kálmán fedezte fel a szelektív MAO-B bénító készítményt, az L-deprenyl-t (vagy selegilin), amely a Parkinson-kór gyógyszere. Mivel a bélben lévő MAO-A enzim az L-deprenyl alkalmazása során nem bénul, nem jön létre hypertóniás krízis. A készítmény igen jó szabadgyökfogó tulajdonságokkal is rendelkezik, ezáltal neuroprotectív is.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

+**AURORIX „ROCHE”** filmtabl., (100 mg, 150 mg vagy 300 mg moclobemidum). A MAO-A szelektív és reverzibilis gátlószere. Depressív szindrómák és szociális phobia kezelésére szolgál. Kontraindikált az adása selegilinnel (JUMEX). Tiraminban gazdag ételek is fogyaszthatók, nem okoz hypertóniás krízist. Napi adagja maximum 600 mg, ami 8-12 héten keresztül alkalmazható.

++**JUMEX** tabl., (5 mg vagy 10 mg selegilinium chloratum), MAO-B blokkoló, a MAO-A enzimre nem hat. Nem antidepresszív szer! A Parkinson-kór gyógyszere. Növeli az idegrendszer dopamin tartalmát. A készítmény külön előnye a szabadgyök megkötő képessége.

5. A noradrenalin hatásainak utánzása ( $\alpha$  és  $\beta$  receptor agonisták). Az ebbe a csoportba tartozó készítmények ingerlik a célsejteken elhelyezkedő  $\alpha$  és  $\beta$  receptorokat. A szelektív  $\alpha_1$  receptor izgatókat érszűkítő tulajdonságaik miatt (i) helyi érzéstelenítőkkel kombinálva a helyi érzéstelenítő hatás megnyújtására, (ii) orrcseppként a nyálkahártya duzzanatának enyhítésére, (iii) anaphylaxias shockban alkalmazzák.

### FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:

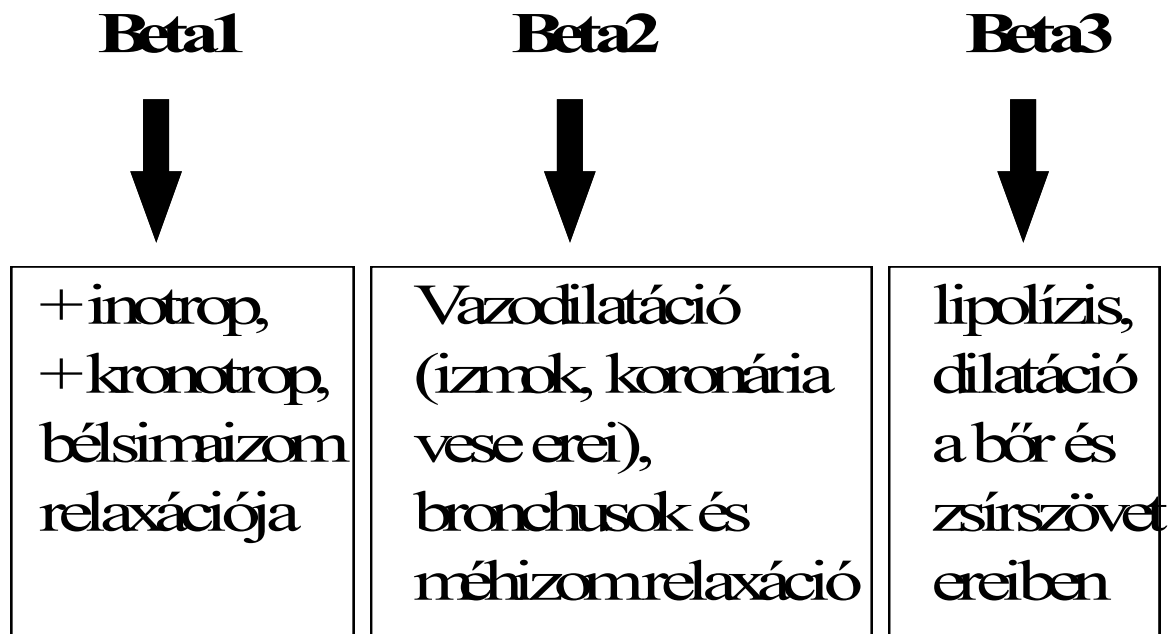
(i) +**LIDOCAIN 2% - ADRENALIN 0.001%** inj., (20 mg vagy 40 mg lidocainium chloratum 1 ml-es és 2 ml-es ampullákban). Helyi érzéstelenítés céljából alkalmazzák fogászatban, nőgyógyászatban, sebészetben. AV-blokkban, epilepsziában, lidocain túlérzékenység esetén ellenjavalt.

(ii) +**NOVORIN 0.05% és 0.1%-os** orrcsepp (5 mg vagy 10 mg xylometazolinium chloratum 10 ml oldatban). Lokálisan alkalmazva érszűkítő hatása miatt megszünteti az orr- és garatnyálkahártya duzzanatát (anticongestív hatás). A hatás néhány percen belül kialakul és óráig eltart.

(iii) + **DOPAMIN ADMEDA** inj., infúzióhoz (50 mg, 200 mg, 250 mg vagy 500 mg dopaminum hydrochloricum ampulláknént). A dopamin hatását kis koncentrációban a  $D_1$ -receptorok (vasodilatatio renális erekben), közepes koncentrációban  $D_1 + \beta_1$  receptorok (pozitív inotrop hatás), magasabb koncentrációban pedig a  $D_1 + \beta_1 + \alpha_1$  receptorok izgatásával (perifériás rezisztencia emelkedése) fejtik ki. Alkalmazzák: cardiogen shockban (infarktusz okozta szívelégtelenség). Centrális hatása nincs, mivel nem jut át a vér-agy gáton.

A  $\beta$  adrenerg receptorok izgatásán keresztül (19. ábra) fejtik ki hatásaikat a fenilalkilaminok (isoprenalin = isoproterenol).

**ISOPRENALIN (isoproterenol)**  
**Beta receptor izgalom**



19. ábra

Az isoproterenol a  $\beta_1$  receptorok izgalma miatt pozitív inotrop és chronotrop hatást hoz létre a szívizmon, továbbá  $\beta_2$  agonizmus révén vazodilatációt okoz az izmokban, a koronáriákban és a vese ereiben. A bélben található  $\beta_2$  receptorok izgalma miatt az isoproterenol a bélsatorna simaizmainak tónusát csökkenti, ellazítja a bronchusok simaizomzatát, gátolja az IL-1 (interleukin-1) és a TNF- $\alpha$  (tumor necrosis faktor- $\alpha$ ) termelődését. Ez az oka az isoproterenol antiasthmaticus hatásnak. Megfigyelték, hogy az isoproterenol lipolysisre gyakorolt hatásait nem lehet propranolollal ( $\beta_{1,2}$  antagonistá) felfüggeszteni. Ezért az isoproterenol lipolysishez kötött hatását a  $\beta_3$  receptorok hatásával hozták összefüggésbe. Az isoproterenol tehát mindhárom  $\beta$  receptor agonistája.

**FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+ISUPREL** inj., (0.2 mg isoprenalinium chloratum ampullánként). Adjuvánsként alkalmazható shock kezelésében, bronchospasmus során. Alkalmazható (ritkán) szívben pozitív inotrop hatás céljából is. Magyarországon nincs forgalomban.

**+DOBUTREX, DOBUTAMIN HEXAL** inj., (250 mg dobutaminum porampullánként). Alkalmazható a  $\beta_1$  receptorok izgatása miatt szívelégtelenségben, heveny szívinfarktusbán, cardiogen shockban, szívműtétek utáni állapotban a szív kontrakciós erejének javítása (pozitív inotrop hatás) érdekében.



**+DOPAMIN ADMEDA**inj., infúzióhoz (50 mg, 200 mg, 250 mg vagy 500 mg dopaminum hydrochloricum). A szív és keringés fejezetben tárgyaljuk, mint pozitív inotrop hatású szert, mely szívelégtelenség kezelésére szolgál. Direkt módon izgatja a szív  $\beta_1$ -receptorait (pozitív inotrop és chronotrop hatás), valamint az erek simaizomzatának dopamin ( $D_1$ ) receptorait ezért perifériás értágulatot hoz létre. A készítmény értágító hatását fokozza, hogy a periférián a presynapticus dopamin ( $D_2$ ) receptorokon keresztül gátolja a norepinephrin felszabadulását. Indirekt sympathicus izgató hatása miatt azonban a norepinephrin felszabadulását növeli, viszont ezen hatás csak magas koncentrációban jön létre. A dopamint a bélben lévő MAO-A enzim gyorsan bontja, ezért orálisan nem alkalmazható. Nagyobb koncentrációkban fokozza a perifériás ellenállást, ezért a lehető legkisebb koncentrációkban kell mindig adni. Kezdeti dózisa 0.5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$  infúzióban, mely shock-ban 2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$  dóziséig emelhető. Maximális adagja 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ .

**+SALBUTAMOL** tabl., (2 mg salbutamolium sulfuricum). A salbutamol a  $\beta_2$ -receptorokat stimulálja, ezért a bronchusok tágítására szolgáló készítmény (asthma bronchiale, chronicus bronchitis, fizikai terhelés miatt létrejött asthmás roham, emphysema esetén). Minimálisan izgatja a szív  $\beta_1$ -receptorait is. A salbutamolt tilos együtt adni  $\beta_2$  blokkolókkal vagy nem szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkolókkal (pl. propranolol), mert egymás hatásait antagonizálják.

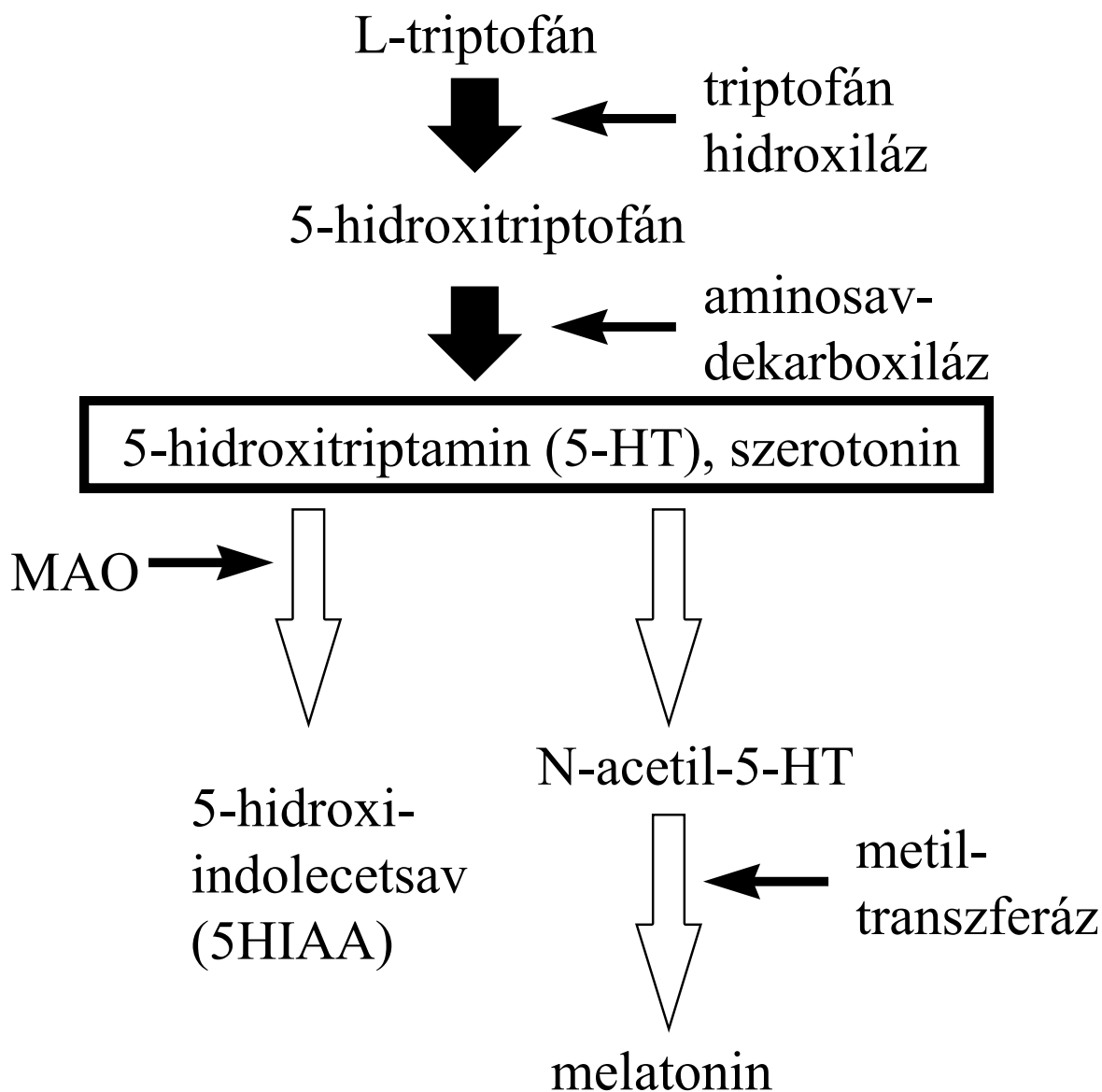
**+VENTOLIN** aerosol (100  $\mu\text{g}$  salbutamolium adagonként). **+BUVENTOLIN AEROSOL** (200 $\mu\text{g}$  salbutamolium adagonként). Hatásmechanizmusa a  $\beta_2$  receptorok izgatásában nyilvánul meg. Belélegezve a hatása 3-5 perc alatt kifejlődik és 5-6 órán át biztosít tartós védelmet az asthma különböző formáival szemben. Hatása és alkalmazása hasonló a fentebb említett készítményekhez.

**+BRICANYL** elixír (30 mg terbutalinium sulfuricum 100 ml elixírben), inj., (0.5 mg terbutalinium sulfuricum 1 ml ampullában), spray (100 mg terbutalinium sulfuricum palackonként), tabl., (2.5 mg terbutalinium sulfuricum). A  $\beta_2$  receptorok izgalma miatt oldja a bronchusok görcsét, ezenkívül az uterus simaizomzatának ellazítása miatt koraszülés megakadályozására is alkalmazható.

**+BRICANYL TURBUHALER** por inhalációhoz (0.5 mg/adag terbutalinium sulfuricum). Alkalmazzák asthma bronchiale, bronchitis chronica és tüdő emphysema eseteiben. Tilos együtt adni  $\beta$  blokkolókkal és MAO bénítókkal.

#### Szerotonin, 5-hidroxitriptamin (5-HT):

A szervezetben a szerotonin szintézise az L-triptofán aminosavból indul ki (20. ábra).



20. ábra

A szervezet szerotonin tartalma (i) 90%-ban a bél entero-chromaffin sejtjeiben, s a maradék a (ii) vérlemezkékben és a (iii) a középagy raphe magjaiban lokalizálódik. A szervezetben képződő szerotonint részben a MAO bontja le (főleg a MAO-A) és 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) keletkezik, másrészt pedig biotranszformáció útján a szerotoninból melatonin képződik (20. ábra). Az 5-HIAA mennyisége a szervezetben a carcinoid tumorok (az entero-chromaffin sejtekből kiinduló, szabályozatlanul hormontermelő és időszakosan ürítő daganat) aktivitását mutatja, így az 5-HIAA vizsgálata alapján eldönthető, hogy tumoraktivitás előfordul vagy sem a beteg szervezetében.

#### Szerotonin hatásai:

1. Három fázisú vérnyomásváltozás:

- a) kezdetben a vérnyomás csökken a kemoszenzitív trigger area neuronjain elhelyezkedő szerotoninreceptorok izgalma miatt

- b) majd nő a vérnyomás a kialakult vasoconstrictio miatt (5-HT<sub>2A</sub> receptorizgalom simaizomban)
- c) a vérnyomás ismét csökken a vázizomzat ereinek tágulata miatt (az 5-HT<sub>1A</sub> receptorizgalom az endothelen).

2. A szerotonin összehúzza a bronchiolusok simaizomzatát.

3. A szerotonin összehúzza a bélfal simaizomzatát, ezért a szerotonin produkció fokozódása (különösen hirtelen, egyszerre történő felszabadulásakor) heveny hasmenést vált ki, melyet bőrér-tágulat kísér. Mivel a carcinoid tumor okoz időszakos excessiv szerotoninfelszabadulást a leggyakrabban, az arckipirulással járó váratlan erőteljes hasmenést carcinoid-szindrómának hívják, mely a tumor korai jele.

4. A szerotonin a vérlemezkék aggregációját idézi elő, de ez a hatás független a vérlemezkékben tárolt szerotonin felszabadulásától.

Szerotonin (5-HT) receptorok:

Az 5-HT receptorokat az alábbi típusokba sorolhatjuk, melyek közül az 1-es típus hatása az adenil-cikláz enzim gátlásán keresztül mediálódik, míg 2-es típus a foszfolipáz-C-t aktiválja (IP<sub>3</sub>/DAG útvonal).

Az 5-HT<sub>1A</sub> receptor-gén az 5-ös chromosomán található meg. A receptorok izgalma továbbá szerotonerg tünetegyüttest vált ki, így emberen hypomania, nyugtalanság, hyporeflexia, excitatio, myoclonus figyelhető meg. Ezen receptorok felelősek a táplálékfelvétel szabályozásáért, izgalmuk gátolja a táplálék felvételét. A testhőmérséklet szabályozásában is fontos szerep jut az 5-HT<sub>1A</sub> receptoroknak. Az alvás-ébrenlét folyamatában is szerepet játszanak.

Az 5-HT<sub>1B</sub> receptorok a szexuális aktivitást szabályozzák.

Az 5-HT<sub>1D</sub> receptorok egy része az 1A és 1B receptorokhoz hasonlóan szerotonerg autoreceptorok, melyek presynapticusan gátolják a szerotonin felszabadulását. A mozgásszabályozás kontrollálásában és koordinálásában is szerepet játszanak. A migrain kialakulásában is ugyancsak szerepet tulajdonítanak ezen receptorcsoportnak.

5-HT<sub>2</sub> receptorok 78 %-os homológiát mutatnak az 5-HT<sub>1C</sub> receptorokkal. Az 5-HT<sub>2</sub> receptorok számának csökkenése figyelhető meg Alzheimer-kórban, párhuzamosan az acethylkolin és a GABA koncentrációjának csökkenésével. Vizsgálatok kimutatták, hogy az 5-HT<sub>2</sub> receptorok száma magasabb az öngyilkosságot elkövetett depresszióban szenvedett betegek agyában. Továbbá, azt is megfigyelték, hogy az 5-HT<sub>2</sub> receptorok száma ugyancsak magasabb a depressziós állapotban lévő betegek vérlemezkéiben. Csökkent receptorszámot és receptorfunkciót figyeltek meg schisophreniában és Parkinson-kórban is. Az 5-HT<sub>2</sub> receptorok gátolják a glutamát és aszparát felszabadulását a cerebellumban, az acetilkolin felszabadulást a hippocampusban, a dopaminfelszabadulást pedig a striatumban. A gerincvelőben viszont fokozzák a P-anyag felszabadulását. A szervezet nap-éj (cirkadián) szabályozásban is fontos szerepet játszanak.

Az 5-HT<sub>2A</sub> receptorok izgalma arteriolák, bronchusok, bélsimaizmok összehúzódásáért és a thrombocyták aggregatiojáért felelős. Centrálisan az 5-HT<sub>2A</sub> és az 5-HT<sub>2C</sub> erős izgalma hallucinációt okoz (LSD mint agonista).

5-HT<sub>2C</sub> receptorok régen 5-HT<sub>1C</sub> néven szerepeltek, de farmakológiájuk közelebb áll az 5-HT<sub>2</sub> receptorokhoz, ezért kerültek ki az 5-HT<sub>1</sub> receptorok csoportjából. Az 5-HT<sub>2C</sub> receptorok szerepet játszanak az alvás-ébrenlét, testhőmérséklet, szexuális aktivitás szabályozásában. Fontos szerepet töltenek be a cerebrospinalis folyadék termelésének kontrollálásában. Az 5-HT<sub>2C</sub> receptor-gén az X chromosomán helyezkedik el.

5-HT<sub>3</sub> receptorok ioncsatornát képeznek. Legnagyobb mennyiségben az area postrema területén található, s ebből következik, hogy az 5-HT<sub>3</sub> receptorok alapvető fontossággal bírnak a hányás folyamatának agyi szabályozásában. Izgalmuk hányást vált ki. Továbbá, az 5-HT<sub>3</sub> receptorok antagonizálása képes gátolni a kokain-, nikotin-, etanol-, és benzodiazepin- elvonás tüneteit. Az Alzheimer-kór terápiájában is lehetőség nyílt az 5-HT<sub>3</sub> blokkolók alkalmazására, mivel a tanulási állatmodelleken az 5-HT<sub>3</sub> receptor blokkolók hatásosnak bizonyultak. A fájdalom érzőidegvégződéseken izgalmuk fájdalmat vált ki (rovar és csaláncsípés).

5-HT<sub>4</sub> receptorok izgalma fokozza a cAMP intracelluláris koncentrációját. Az 5-HT<sub>4</sub> receptorok izgalma valószínűleg az acetilkolin-felszabadulás fokozásával a bélben összehúzóásokat vált ki.

5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> és 5-HT<sub>7</sub> receptorokat ugyancsak felfedezték a 2000-es évek elején, s azok a depresszió és a schizofrenia kialakulásában ugyan csak fontos szerepet töltenek be.

## VI. SEDATIVUMOK, HYPNOTICUMOK, ANXIOLYTICUMOK

Sedato-hypnoticumok csoportjába tartoznak azon készítmények, melyek kis adagban nyugtató, közepes adagban altató hatással rendelkeznek, nagy adagokban pedig nagy hatáserősségű képviselőik narkózist okoznak. A sedativumok (nyugtatók) csökkentik a szorongást, pszichés feszültséget, a motoros nyugtalanságot, a KIR ingerlékenységét és általában hátrányosan befolyásolják a szellemi tevékenységet és a teljesítményt. A hypnoticumok (altatók) olyan készítmények, melyek elősegítik az elalvást, megnyújtják és mélyítik az alvást. Megfelelő adagolás során a gyógyszerkészítmények nem okoznak kábultságot és reakcióidő megnyúlást az ébredést követően, hacsak nem ez a cél (egy hosszú hatású benzodiazepinnek az éjszakai alvás elősegítésére olyan dózisban adnak depressziós betegeknek, hogy másnap délelőtt még szedáló hatásuk legyen). Emelve az altatók dózisát narkózishoz hasonló állapot alakul ki. Az anxiolyticumok a szorongást viszonylag szelektíven csökkentik, s ezért szorongáscsökkentőknek is nevezik azokat.

A sedato-hypnoticumok és anxiolyticumok rendkívül heterogén gyógyszer-csoport, eltérő kémiai struktúrákkal, de a farmakológiai hatásuk és hatásmechanizmusuk nagyon hasonló. A különböző készítmények főképp hatáserősségükben, a hatás időtartamában, valamint dózis-hatás görbéjük alapján térnek el egymástól. Valamennyi készítmény KIR gátló hatása (hatásmechanizmus) abban nyilvánul meg, hogy a GABA hatásait utánozzák és erősítik annak GABA<sub>A</sub> receptorok által mediált gátló hatását, amely a Cl<sup>-</sup> csatornák nyitására alapszik, s így általános depresszív hatást fejtenek ki a KIR-re. A legtöbb készítménynek erős görcsgátló és izomrelaxáns hatása is van, ezért sikerrel alkalmazhatók az epilepszia és bizonyos spasticus állapotok kezelésére. Változó mértékben, de a csoport szinte valamennyi tagjának alkalmazásakor kialakul a dependencia, a tolerancia, s megjelennek a készítmények alkalmazásának abbahagyásakor az elvonási tünetek. Kialakul a szerek alkalmazásakor a kereszt-tolerancia és kereszt-dependencia jelensége is. Az erősen addiktív szerek mint a gluthetimid, meprobamat, barbiturátok rendszeres használata mindenképpen kerülendő, ezért ezek javallatait az utóbbi két évtizedben jelentősen megváltoztak, az akut beavatkozásokra korlátozódtak, vagy pedig kiszorultak a klinikai gyakorlatból. Mint központi idegrendszeri depresszánsok, egymás hatásait erősítik, ezért párhuzamos jellegű adagolásuk többnyire nem javasolt és nem indokolható, s alkalmazásuk során alkohol fogyasztása tilos. Emellett gépjárművek vezetése valamint veszélyes munkahelyeken való munkavégzés a készítmények terápiás céllal történő használatakor nem megengedhető. A sedato-hypnoticumok és

anxiolyticumok kiváló lipidoldékonyságuk miatt áthatolnak a placentán s így bekerülve a magzati keringésbe gátolják a magzati idegrendszer működését.

A sedato-hypnoticumok és anxiolyticumok négy főbb csoportja ismeretes, amelyek az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. **benzodiazepin származékok,**
2. **barbiturátok,**
3. **szerootonin vagy 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonisták,**
4. **egyéb készítmények.**

### **1. Benzodiazepinek:**

Hatásmechanizmusuk abban nyilvánul meg, hogy fokozzák a GABA hatását a KIR-ben, elsősorban a limbicus rendszerben, az agykéregben, az agytörzsi reticularis rendszerben valamint a kisagy-kéregben. Anxiolyticus, sedato-hypnoticus, anticonvulsiv és izomrelaxáns hatásokkal egyaránt rendelkeznek, de az említett hatások kifejlődése az alkalmazott készítmény dózisaitól függ. A benzodiazepinek javallatai és ellenjavallatai: főképpen a szorongás csökkentésére alkalmazzák. Használják az (i) epilepszia (status epilepticus) kezelésére és (ii) műtéti előkezelésre (általános érzéstelenítés bevezetésére) egyaránt. A benzodiazepinek javallatai között szerepel az (iii) alkohol elvonási tünetek csökkentése, az (iv) izomkontraktúra és tetanus-indukálta izomgörcsök enyhítése, az (v) antidepresszív terápia első 2-3 hetének megkönnyítése, amennyiben szelektív monoamin visszavétel-gátlót alkalmaztak, valamint a (vi) neurolepticumok mellékhatásaként kialakuló acut dystonia kezelése. A benzodiazepinek nem adhatók izomrelaxáló hatásuk miatt myasthenia gravisban és alvási apnoe szindrómában szenvedőknél a panaszok súlyosbítása miatt, emellett az erős horkolást is tovább fokozzák. Az ellenjavallatok közé tartozik még a zárt zugú glaucoma, súlyos idült obstructív légzőszervi betegség és az előrehaladott cerebralis atherosclerosis. Terhességben közülük csak egyes készítmények alkalmazhatók, azok is csak a terhesség utolsó szakában. Farmakokinetika és metabolizmus: A bélcsatornából a benzodiazepinek jól felszívódnak, orálisan és parenterálisan egyaránt alkalmazhatók. Viszonylag erősen kötődnek a plazmaproteinekhez, ezért a hatásuk elhúzódó, eliminációjuk viszonylag lassú. Mivel csak a szabad molekulák kerülnek be a KIR-be, ezért olyan gyógyszerkészítmények melyek leszorítják a plazmakötésből a benzodiazepineket, módosítják a hatás időtartamát és a szerek eliminációját. A májban metabolizálódnak microsomalis oxidáció és glukuronid-transzferázok konjugációja útján. Számos esetben biológiailag aktív metabolitok képződnek, amelyek akár 100 órás felezési időt és hatást is biztosítanak. Ilyenkor a másnapi álmoság, levertség igen gyakori mellékhatások. A májfunkciók romlása akadályozza a benzodiazepinek eliminációját, ezért májbetegségek fennállása esetén csökkenteni kell az adagokat. Toxicitásuk kicsi, túladagoláskor sem jelentkezik komolyabb szövődmény, biztonsággal alkalmazhatók. Sokszor illegálisan alkalmazzák a benzodiazepineket öngyilkossági céllal, de nem egyedül, hanem egyéb szerekkel (alkohol) kombinálva, s ilyenkor a halál oka a légzésdepresszió. Benzodiazepin túladagoláskor **ANEXATE** inj adható, amely benzodiazepin antagonist, s leszorítja a benzodiazepineket a receptorról, enyhítve a túladagolás tüneteit. A benzodiazepinek adagolásának hirtelen abbahagyása vagy az **ANEXATE** alkalmazása elvonási tüneteket eredményez, s azok súlyossága az alkalmazott benzodiazepinektől függ, de az elvonási tünetek lényegesen kisebb intenzitásúak, mint opiátok esetén. A hosszantartóan szedett benzodiazepineket fokozatosan csökkentve kell elhagyni.

Gyógyszerinterakcióba lépnek számos KIR-re ható készítménnyel, így tri- és tetraciklikus antidepresszánsokkal, izomrelaxációt okozó gyógyszerekkel. Cimetidin (H<sub>2</sub>-receptor antagonist, peptikus gyomor- és nyombélfekély esetén alkalmazzák) gátolja a májban a microsomalis oxidációt, így fokozza a benzodiazepinek hatásait.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ BENZODIAZEPINEK ÉS SZÁRMAZÉKAI:**

**#DIAZEPAM DESITIN** rectalis oldat (5 mg diazepamum). A molekula benzodiazepin struktúra. Alkalmazása status epilepticusban, fokozott izomtónus, tetanus, eclampsia esetén. Nem javallott terhességben, szoptatás folyamán, továbbá altatószer, alkohol, psychopharmacokon okozta mérgezésekben. Nem adható glaucoma és myasthenia gravis fenállásakor sem. Status epilepticusban, nyugtalan, izgatott állapotokban, tetanus esetén dózisa 5-10 mg rectalisan, amely 4-6 óránként ismételhető.

**#SEDUXEN** tabl., (5 mg diazepamum), inj., (10 mg diazepamum). Anxiolyticus, anticonvulsiv, és izomrelaxáns hatásokkal rendelkezik. Gátolja a formatio reticularis működését. Alkalmazzák szorongásos állapotokban, endogen psychosisokban kiegészítő kezelésként. Epilepszia (nagyroham, kisroham, status epilepticus), delirium tremens, izomrigiditás és kontraktúra enyhítésére. Narcosisban a narcosis bevezetésére, abortusz veszélye esetén a görcsös állapotok megszüntetésére. Nem alkalmazható myasthenia gravis, terhesség esetén. A diazepam együttadása kerülendő KIR depresszánsokkal, tricyclikus antidepresszánsokkal, izomrelaxánsokkal (hatásfokozódás). Adagolás: 1-5 tabl./nap. Epilepsiában iv. adható (lassan) a rohamok megszűnéséig, de a maximális adag nem lépheti túl a 100 mg/nap adagot. Műanyag fecskendőben nem tárolható (felszívásra sem ajánlott) mert a diazepam műanyagokkal reakcióba lép.

**#MEDAZEPAM Q-10** tabl., (10 mg medazepamum). Szorongás, feszültség, nyugtalanság, oldására, továbbá psychogen eredetű keringészavarok, neurosisok javítására. Nem használható myasthenia gravisban, alkohol és nyugtató szerekkel történő mérgezésekben. Napi adagja 2x1 tabletta.

**#RUDOTEL** tabl., (10 mg medazepamum). Csekély toxicitású készítmény. Alkalmazása, adagolása, gyógyszerkölsönhatásai hasonlóak a csoport előbbi tagjaival.

**#ELENIUM** draszté (5 mg chlórdiazepoxidum). A psychotrop szerek csoportjába tartozó benzodiazepin-származék. Javítja a kedélyállapotot, szünteti a szorongást, csökkenti az izomtónust. Alkalmazzák neurosisok különböző formái, szorongással kísért depresszió, hallucináció, neurogén jellegű szív-érrendszeri zavarok esetén. Altatókkal, nyugtatókkal, antidepresszánsokkal együtt adva a nyugtató hatás fokozódik.

**#LIBRIUM** draszté (5 mg chlórdiazepoxidum). Alkalmazható szorongás, izgatott állapot, emocionális feszültség enyhítésére. Psychogen vagy neurogen jellegű izomrelaxáció céljából. Maximális napi adagja 20-40 mg.

**#FRISIUM** tabl., (10 mg clobazamum). Alkalmazási területe: acut és chronicus félelmi állapotok, psychovegetativ és psychosomaticus zavarok (szív és keringési elégtelenség), hangulati labilitás esetén. Epilepszia különböző formáiban kiegészítő kezelésként is alkalmazható. Nem használható acut fájdalomcsillapítók, altatók, neurolepticumok és alkohol okozta mérgezésekben. Terhesség első hónapjaiban és túlérzékenység esetében sem alkalmazható. Gyógyszerkölsönhatásokba lép centrális támadáspontú nyugtatókkal és alkohollal, továbbá antiepilepticumokkal és izomrelaxánsokkal (hatásfokozódás). Napi adagja 20-30 mg.

**#XANAX** tabl., (0.25 mg, 0.5 mg vagy 1 mg alprazolamum). **#XANAX SR** retard tabl., (0.5 mg, 1.0 mg vagy 2.0 mg alprazolamum). **#FRONTIN** tabl., (0.25 mg, 0.5 mg vagy 1 mg

alprazolamum). Alkalmazzák szorongásos állapotokban, neurotikus vagy reaktív depresszióban. Nem használható benzodiazepinekkal szembeni érzékenység, myasthenia gravis esetén. Gyógyszerkölcsonhatás áll fenn egyéb központi idegrendszerre ható készítményekkel, amelyek maguk is a KIR depresszióját okozzák (psychotrop szerek, görcsoldók, antihisztaminok, alkohol). Az alprazolam maximális napi dózisa 6 mg naponta.

**#DORMICUM** tabl., (7.5 mg vagy 15 mg midazolamum), inj. (5 mg vagy 15 mg ampullánként midazolamum). Anxiolyticus, sedato-hypnoticus, anticonvulsiv és izomrelaxáns hatásokkal rendelkezik. Alkalmazzák anaesthesia bevezetésére és fenntartására, lokálisan elvégzendő kis-sebészeti beavatkozásoknál, tartós nyugtatás céljából intenzív ellátás alkalmával. Kölcsonhatásokba lép a KIR-re ható egyéb gyógyszerekkel (sedato-hypnoticumok, neurolepticumok), így azokkal óvatosan adható.

**#GERODORM** tabl., (40 mg cinolazepamum). Altatásra használják, nem pedig anxiolyticus készítményként. Stimulálja a GABAerg idegsejtek transzmisszióját, elsősorban a limbicus rendszerben. EEG-vel kimutatható, hogy a béta hullámok aktivitása növekszik az alkalmazása folyamán. Hatása antidepresszánsokkal, sedatívumokkal, anaestheticumokkal, izomrelaxánsokkal, központi támadáspontú analgeticumokkal erősödik. Individuális adagolást kíván. Adagja általában felnőtteknek 1 tabletta 20-30 perccel lefekvés előtt.

**#EUNOCTIN** tabl., (10 mg nitrazepamum) **#EUNOCTIN MINI** tabl., (10 mg nitrazepamum). A limbicus rendszerre fejti ki elsősorban a hatását, erősíti a GABAerg hatást. A fiziológiás alváshoz viszonylag hasonló jellegű alvást biztosít. Hosszú hatástartama miatt átalvási zavar kezelésére alkalmazzák. A corticalis funkciókat közvetlenül kevésbé befolyásolja. Különböző eredetű alvászavarok, álmatlanság esetén alkalmazható. Különösen alkalmas más antiepilepticumokkal kombinálva az epilepszia (petit mal) kezelésére, önmagában antiepilepticus hatása gyenge. Nem szabad adni myasthenia gravisban, terhesség első hónapjaiban, és temporális epilepsziában. Dózisa alvászavar esetén 5-10 mg, epilepszia esetén maximális napi adagja 25 mg.

**#SIGNOPAM** tabl., (10 mg temazepamum). Gátolja a limbicus rendszer és a formatio reticularis működését az agytörzsben azáltal, hogy a GABAerg hatást potenciózza. A polysynapticus spinalis reflexek gátlása révén izomrelaxáns hatással is rendelkezik. Alkalmazzák különböző típusú alvászavarokban, vagy erős izgalmi állapotokban pl. hyperthyreosis esetén. Epilepsziában különféle antiepilepticumokkal kombinálva jó hatás érhető el. Egyéb központi idegrendszerre ható készítménnyel kombinálva fokozza azok KIR depresszív hatását. Altató adagja 1-3 tabletta lefekvés előtt.

**#LENDORMIN** tabl., (0.25 mg brotizolamum). GABAerg hatása a Cl<sup>-</sup> csatornák nyitásán alapul. Sedato-hypnoticus, anticonvulsiv, anxiolyticus és izomrelaxáns hatással rendelkezik. Elsősorban elalvási és átalvási zavarok ellen altatóként alkalmazható. Myasthenia gravis, zárt zugú glaucoma, acut légzési elégtelenség, terhesség első szakasza, májfunkciós zavarok esetén nem használható. Gyógyszerkölcsonhatásba lép egyéb sedato-hypnoticumokkal, neurolepticumokkal, H1-receptor blokkolókkal (KIR hatás erősödik). Adagja napi 1 tabletta lefekvés előtt.

**+GRANDAXIN** tabl., (50 mg tofisopamum). „Non-sedative” anxiolyticum, nem rendelkezik izomrelaxáns, alkoholpotenciózó és kardiodepresszív hatásokkal. Neurosisokban alkalmazható. Alkohollevonási szindróma eseteiben is használható. Az izomrelaxáns hatás hiánya miatt olyan szorongásos kórképekben is alkalmazható, mikor myasthenia gravis áll fenn. Napi adagja 50-300 mg.

**Benzodiazepin receptor agonisták, de nem benzodiazepin származékok:**

#**STILNOX** filmtabl., (10 mg zolpideminum hemitaricum). Nem benzodiazepin származék. GABA<sub>A</sub> agonista hatása miatt elalvási problémák megoldására alkalmazzák. Chronicus álmatlanság esetén kiváló hatást biztosít. Morfinszármazékokkal, barbiturátokkal, benzodiazepinokkal, antihisztaminokkal a KIR deprimáló hatása fokozódik, ezért azokkal való együttadása nagy körültekintést igényel. Dózisa este maximum 2 tableta.

#**IMOVANE** tabl., (7.5 mg zopiclonum). Nem benzodiazepin származék, altató hatással rendelkezik. Álmatlanság kezelésére használható. Négy hétnél tovább lehetőség szerint ne használjuk. Terhességben és szoptatás folyamán tilos alkalmazni. Együttes alkalmazása egyéb altatókkal és hypnoticumokkal nagy körültekintést igényel, hatásfokozódást eredményez. Alkohol használata tilos IMOVANE alkalmazásakor. Dózisa lefekvés előtt 1 tableta.

### **Benzodiazepin receptor antagonisták:**

+**ANEXATE**, +**FLUMAZENIL KABI** inj., (0.5 mg vagy 1 mg flumazenilum ampullánként). Kompetitív antagonistaként megelőzi a benzodiazepinek KIR-re kifejtett hatásait. Benzodiazepinek által bevezetett anesztézia felfüggesztésére, rövid diagnosztikai vagy terápiás beavatkozásokban a benzodiazepinek hatásainak felfüggesztésére, illetve benzodiazepinnel való túladagolásakor a KIR tünetek enyhítésére. Adagolása 0.2 mg kezdő adag 15 másodperc alatt iv., majd 0.1 mg percenként mindaddig, amíg az öntudat vissza nem tér, maximum 1 mg összmennyiség beadásáig.

### **2. Barbiturátok:**

A barbiturátok KIR hatásai az alkalmazott dózis függvényében sedatív, hypnoticus, vagy narcoticus hatásokat hoznak létre. A GABA<sub>A</sub>-receptor barbiturát kötőhelyén hatva fokozzák a GABA gátló transzmitter hatását a Cl<sup>-</sup> csatornák nyitvatartásának megnyújtása révén, nagy dózisban azonban helyettesítik is a GABA-t. A barbiturátok gátolják az ingerület tovaterjedését a hypothalamus magcsoportjaiban, valamint a felszálló aktivációs pályarendszer sejtjeiben. A klinikumban görcsgátló (anticonvulsiv) szerekként is alkalmazhatók, fokozzák a nem kábító fájdalomcsillapítók fájdalomcsillapító hatásait is, de a barbiturátoknak önmagukban nincsen fájdalomcsillapító hatása. Az alvás folyamán megváltoztatják a mélyalvási fázis jellegét, továbbá erőteljesen csökkentik a REM (rapid eye movement, paradox alvás) fázisok számát és időtartamát, ezért a fiziológias alvástól eltérő a barbiturát-indukálta alvás, ébredés után fáradtság jellemző. A non-REM mélyalvási stádium és a REM fázisok fiziológias körülmények között váltogatják egymást (egy éjszakai alvás során általában öt REM fázis alakul ki). Barbiturátok alkalmazásakor a REM fázisok számának csökkenése miatt a non-REM típusú alvás dominál. A barbiturátok indikációi: altatóként csak akkor alkalmazhatók, ha más altatók hatástalannak bizonyulnak. Barbiturátok nem alkalmazhatók Addison-kórban, terhesség és szoptatás időszakában, barbiturátallergiában, súlyos szív-, vese- és májelégtelenségben. Metabolizmus: microsomalis oxidáció és az azt követő glukuronsavas konjugáció, majd a vizelettel való kiürülés. A metabolizmus viszonylag lassú (phenobarbital esetén a felezési idő 4-5 nap), májbetegség fennállásakor vagy idős korban a barbiturát dózisokat csökkenteni kell. Enzimindukció révén a barbiturátok növelik számos gyógyszer biotranszformációját és eliminációját (kumarinok, digitoxin, szteroidok, griseofulvin), ezért ezt figyelembe kell venni a helyes dózis megállapításakor a barbiturátok és egyéb szerek együttes alkalmazásakor. Öngyilkosságra sokszor használják a barbiturátokat önmagukban vagy kombinációban. A mérgezés tünetei a légzésfunkciók és veseműködés csökkenése, keringési elégtelenség, coma. A



barbiturátmérgezést csak tünetileg lehet kezelni, mert antagonistá hatású készítmény nem ismert, így gyomormosás, forszírozott diuresis, vizelet alkalinizálása, lélegeztetés, plazmapótlás ajánlott. Fokozottan kell ügyelni a decubitusok elkerülésére. Tartós alkalmazás esetén tolerancia és dependencia egyaránt kifejlődik, abbahagyáskor pedig elvonási tünetek jelentkeznek, melyek az alkohol-elvonási szindrómához hasonlítanak és úgy is kezelendők.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ BARBITURÁTOK ÉS SZÁRMAZÉKAIK:**

**#SEVENAL** (100 mg phenobarbitalum) és **#SEVENALETTA** (15 mg phenobarbitalum) tabl. Epilepsiás rohamokban alkalmazható, amely nagyrohammal jár. Éjszakai epilepsziás tünetek mérséklésére, epilepsziás encephalopathiák kezelésére. Olyan betegségek esetén is használható, ahol nappali nyugtató hatás is szükséges, pl. post-traumás állapotokban. Addison-kórban nem alkalmazható. Az epilepticus adagot egyénileg kell beállítani. Napi adagja nem lépheti túl a 200 mg-ot, és **+SERTAN** tablettával kombinálható.

**+SERTAN** tabl., (250 mg primidonum). Barbiturát származék. Ezt a készítményt antiepilepticumként alkalmazzák, nem pedig altatószerként. Petit mal és focalis epilepsziában jó hatású. Ellenjavallt Addison-kórban és a vérképzőszervi betegségek esetén. Adagolása egyéni beállítást igényel, kisebb adagokkal kell kezdeni, de a napi adag nem haladhatja meg az 1000 mg-ot. Psychopharmacokkal együtt alkalmazva a sedatív hatás fokozódik.

**#GERMICID C** végbélkúp (20 mg phenobarbitalum + 100 mg aminophenazonum). Láz és fájdalomcsillapító kombináció, s elsősorban gyermekeknek alkalmazzák a láz és fájdalom csökkentésére. A phenobarbital fokozza az aminophenazon fájdalomcsillapító hatását. Napi adagja maximum 5 kúp/nap.

**#DEMALGONIL** inj., (60 mg allobarbitalum + 400 mg aminophenazonum + 600 mg urethanum kombináció) és csepp (450 mg allobarbitalum + 3 g aminophenazonum + 4.5 g urethanum kombináció 15-ml-es üvegenként). Használják fájdalom és lázcsillapításra, valamint gyermekgyógyászatban hyperpyrexia és lázas eclampsia esetén. Adagja naponta 1-2 ampulla, vagy 4x30-60 csepp).

### **3. Szerotonin vagy 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonisták:**

Ezek a készítmények nem-benzodiazepin származékok, és az anxiolyticumok legfiatalabb képviselői közé tartoznak. Újabb kutatások kimutatták, hogy a szerotonin igen fontos szerepet játszik a szorongás kialakulásában. Legismertebb képviselői közül Magyarországon jelenleg a buspiron található forgalomban mint 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista. A készítménynek nincs vagy csak nagyon kismértékű az izomrelaxás, sedato-hypnoticus és görcsgátló hatása. Az 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista hatása mellett a buspiron a dopamin (D2) receptorokon antagonistá hatást fejt ki. A teljes klinikai anxiolyticus hatás folyamatosan alakul ki, s kifejlődéséhez 2-3 hétre van szükség. Ebből következik, hogy az acut szorongásos állapotok enyhítésére nem alkalmas a készítmény. A buspiron dependenciát nem okoz, s ez a készítmények különösképpen jelentős előnye. MAO-bénítőkkel a hypertoniás krízis veszélye miatt együtt nem adható.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ 5-HT<sub>1A</sub> AGONISTA KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+ANXIRON** tabl., és **+SPITOMIN** tabl., (mindkét készítmény 5 mg vagy 10 mg buspironium chloratum-ot tartalmaz). Napi adagja maximum 60 mg.

### **4. Egyéb készítmények:**

Ebbe a csoportba tartozó származékok közül az évtizedeken keresztül alkalmazott alkoholokat és aldehideket (methylpentinol, paraldehyd, klorálhidrát, Dalgol), valamint brómtartalmú készítményeket (Albroman) kivonták a forgalomból (bár néhány hatóanyag a Ph. Hg. VII Gyógyszerkönyvben még hivatalos), míg a következő készítményeket jelenleg is forgalmazzák:

**+ANDAXIN** tabl., (200 mg meprobumatum). A KIR-ben több helyen fejti ki a hatását. Elsősorban a thalamus és a limbicus rendszer ingerületáttevődését gátolja. Erőteljes izomrelaxans hatásához a gerincevelő polysynapticus reflexpályáinak gátlása is hozzájárul. Alkalmazzák az emocionális és pszichés nyugtalanság és alvászavar enyhítésére. A KIR gyógyszereivel és alkohollal együtt alkalmazva fokozódik a KIR depresszív hatás. A centrális támadáspontú izomrelaxánsok hatását növeli, kivéve a karizoprodolét, melynek hatását csökkenti. Napi adagja 2-4 x 1-2 tableta.

**+TRIOXAZIN** tabl., (300 mg trimetozinum). Neurosisok, neuropathiás és alkoholelvonási tünetek kezelésére alkalmazzák. Ellenjavallatok és egyéb gyógyszerkölcsonhatások nem ismeretesek. Napi adagja maximum 3 g (10 tableta).

**++HEMINEVRIN** caps., (300 mg clomethiazolum), inj., (4 g clomethiazolum porampullánként). Alkalmazzák az alvászavarok különféle formáiban, nyugtalanság, delirium tremens, alkoholelvonási tünetek, status epilepticus kezelésére. Rövid idő alatt dependenciához és toleranciához vezet, ezért csak ellenőrzött körülmények között használható. KIR-re ható egyéb készítményekkel használata kerülendő. Dózisa alvászavarok esetén 2, delirium tremens esetén 4 kapszula. Status epilepticusban infúzióban 24-60 mg/perc sebességgel kell kezdeni, majd fokozatosan csökkenteni a beadandó mennyiséget, s maximum 8 g adható be 12 órán keresztül.

**+ATARAX** filmtabl., (25 mg hydroxyzinum hydrochloricum), inj., (100 mg hydroxyzinum hydrochloricum), syrup (400 mg hydroxyzinum hydrochloricum 200 ml-ben). A limbicus rendszerben és a formatio reticularisban keletkező postsynapticus potenciálokat gátolja. Erős antihistamin (H<sub>1</sub>-receptor blokkoló) és antiemetikus hatása is van, a H<sub>1</sub> blokkolókra jellemzően elsősorban a vestibularis (a belsőfül egyensúlyozásért felelős része) és gyomornyálkahártya-izgalom eredetű hányásokban. Alkalmazzák: Szorongás és feszültség tüneti kezelésére, neuroticus fejfájás, hányás csillapítására. Bőrgyógyászatban pruritus, urticaria, neurodermatitis és allergiás eredetű dermatosisok kezelésére. Nem alkalmazható altatószer és alkoholmérgezésekben, valamint MAO bénítókkal párhuzamos kezelésre. Egyidejű alkalmazása esetén felerősíti a neurolepticumok, sedato-hypnoticumok, antidepressivumok és anaestheticumok hatásait. Adagja individuális beállítást kíván és általában naponta 25-100 mg alkalmazható.

**#PIPOLPHEN** draszté és kúp (25 mg promethazinum hydrochloricum), inj., (50 mg promethazinum hydrochloricum). Gyenge szorongáscsökkentő, viszont igen erős H<sub>1</sub>-receptor blokkoló készítmény. Erős sedato-hypnoticus és gyenge neurolepticus hatása alapján alkalmazzák nyugtalanság, alvászavar és kialakuló psychosis kezelésére, H<sub>1</sub>-receptor blokkoló hatása alapján pedig allergiás panaszok eseteiben. Narcosis potenciózására is használják sebészi beavatkozások előtt. Nem szabad együtt adni MAO-bénítókkal, továbbá tilos adni májbetegségekben, alkoholintoxicációban és terhességben. Fokozza továbbá a sedativumok és fájdalomcsillapítók hatásait. Antihypertensiv készítményekkel való együttadás esetén fokozódik a vérnyomáscsökkentő hatás. Napi adagja maximum 4 x 1 tableta.

**VALERIANA** draszté (100 mg extractum valerianae siccum). Hatásmechanizmusa nem ismert. A macskagyökér kivonat nyugtatólag hat és altató hatással is rendelkezik. Ingerültség, kimerültség, szorongás okozta vegetatív zavarok kezelésére is alkalmas. Napi adagja 3 x 1-2 draszté, vagy lefekvés előtt 2 draszté.

### ANTIDEPRESSZÍV ÉS ANTIMANIÁS GYÓGYSZEREK

Azok a készítmények sorolhatók ebbe a csoportba melyek a depressio és a mania enyhítésére és megszüntetésére szolgálnak. A depressio népbetegségnek számít, fokozatosan emelkedik és a felnőtt lakosság 15%-át érinti.

A depressiv syndroma általában 9 tünet együttesében nyilvánul meg:

1. Dysthymia (levert hangulat) figyelhető meg egész nap, különösen ébredés után, amelyet azonban irritábilis hangulat is helyettesíthet.
2. Anhedonia (az öröm és érdeklődés elvesztése szinte minden területen).
3. Gyors és jelentős súlycsökkenés vagy súlygyarapodás, melynek háttérében csökkent vagy (atípusos esetben) fokozott étvágy áll.
4. Insomnia (álmatlanság), vagy atípusos esetben hypersomnia (kórosan fokozott alvásigény).
5. Motoros gátoltság vagy ritkábban agitatio.
6. Nagyfokú fáradtság.
7. Inadekvát önvádolás, büntudat, téveszmék és értéktelenség-érzés kialakulása.
8. Döntésképtelenség kialakulása.
9. Öngyilkossági gondolatok kialakulása, terv, kísérlet (főleg agitált depresszióban).

A depresszió kialakulásának 3 fő teóriája:

A. Noradrenalin hipotézis: az idegrendszer noradrenalinfelszabadulása és forgalma csökken (csökken a noradrenalin szintézis vagy fokozódik a lebomlás, illetve a receptorérzékenység megváltozása). Ezt támogatja az a tény, hogy a noradrenalin visszavételének vagy bontásának (MAO-A) gátlása illetve a felszabadulás fokozása ( $\alpha_2$  antagonizmus) antidepresszív hatásúak. Érdekes viszont, hogy a kokain nem javítja a depresszió lefolyását.

B. Szerotonin hipotézis: csökken a KIR szerotoninforgalma. Ezt támogatja az a megfigyelés, hogy azon gyógyszerkészítmények, melyek fokozzák a szerotonin szintézist vagy beavatkoznak a KIR szerotonin koncentrációjának növelésébe, csökkentik a primer depressio klinikai tüneteit. MAO-A bénítás révén a szerotonin koncentráció is emelkedik a synapticus részben.

C. Cholinerg hipotézis: jelentős szerepet tulajdonítanak az acetilkolinnek a primer depresszió kezelésében. A szervezet cholinerg aktivitásának fokozódása depressziót okoz, a cholinerg aktivitás csökkenése pedig mania kialakulását eredményezi. A klasszikus tri-(tetra)cyclycus antidepressivumok jelentős anticholinerg hatással is rendelkeznek.

Természetesen az előbb említett 3 fő hipotézis mellett egyéb transzmitterek is szerepet játszanak a primer depresszió kialakulásában. Ezek közé sorolható a GABA rendszer és egyéb neuropeptidek szerepe is. Újabb ismeretek szerint a primer depresszió kialakulása gyakran genetikai okokra vezethető vissza. Ezen utóbbi esetben a szerotonin/noradrenerg rendszer veleszületett okok miatt gyengén működik. Érdekesek azok a megfigyelések is, melyek szerint bizonyos neuronok szelektív elpusztítása a magzati agyban felnőtt korban az emberi depresszióra emlékeztető állapot megjelenéséhez vezet magasabbrendű állatokban.

Az antidepresszív szerek hatásmechanizmusa ezek alapján a szerotonin/noradrenalin koncentráció emelkedésére, esetleg az acetilkolin centrális hatásainak csökkenésére vezethető

vissza. Mindazon gyógyszerkészítmények, melyek a szerotonin vagy a noradrenalin felszabadult mennyiségét növelik, antidepresszív szerként szóba jöhetnek. Az antidepresszív szerek a következők alapján emelhetik a KIR-ben a felszabadult szerotonin/noradrenalin koncentrációját:

1. a monoamin reuptake blokkolása,
2. MAO-bénítés,
3. a szerotonin/noradrenalin szintézis fokozása,
4. a postsynapticus receptorok izgalmanak fokozása,
5. a presynapticus (gátló) autoreceptorok blokkolása,
6. az 5-HT (szerotonin) felvételének (reuptake) szelektív gátlása.

1. A reuptake-blokkoló antidepresszív szerek jellemzője, hogy a presynapticus neuronokból felszabadult szerotonin/noradrenalin visszavételének gátlása útján emelik a neurotranszmitterek koncentrációját a synapticus részben, s így növekszik a transmitter/receptor-komplex kialakulásának lehetősége. A depresszió tüneteit azonban csak hetek múlva mérséklük, ami felveti annak lehetőségét, hogy antidepresszív hatásukért a receptor-reguláció lassan kifejlődő módosulása a felelős, melyet a synapticus rés monoamin-tartalmának változása indít el. Ezzel magyarázható az is, hogy az antidepresszív szerek rendszertelen szedése azok hatástalanságához vezet.

**FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:** A szerotonin és noradrenalin reuptake-ot gátolják, s így fejtik ki antidepresszív hatásaikat.

+**MELIPRAMIN** tabl ( 25 mg imipraminium chloratum).Tricyclicus antidepresszív szer. Az adrenerg és noradrenerg, valamint az 5-HT<sub>2</sub> receptor-funkció módosításával hat.

+**TEPERIN** draszté (25 mg amitriptylinum), inj., (50 mg amitriptylinum). Tricyclicus antidepresszív szer. Gátolja a szerotonin és noradrenalin újrafelvételét. Endo- és psychoreactiv, valamint organicus eredetű depressziók kezelésére alkalmas. MAO-inhibitorokkal és sympathicus izgatókkal tilos együtt adni, mert fokozódik a centrális hatás. Maximális napi adagja 300 mg.

+**ANAFRANIL** filmtabl., (10 mg vagy 25 mg clomipraminium chloratum), +**ANAFRANIL SR** filmtabl., (75 mg clomipraminium chloratum), +**ANAFRANIL** inj., (25 mg clomipraminium chloratum 2 ml-ben). Antidepresszív szer. A szerotonin és noradrenalin újrafelvételét gátolja. Egyedi adagolást kíván, de adagja a napi 150 mg-ot nem haladhatja meg.

+**LUDIOMIL** filmtabl., (10 mg, 25 mg, 50 mg vagy 75 mg maprotilinium chloratum), +**LUDIOMIL** inj., (25 mg maprotilinium mesylicum 5 ml-es ampullában). Tetracyclicus antidepresszív készítmény. Gátolja a noradrenalin újrafelvételét. Hasonlóan más reuptake blokkolókhöz, nem adható együtt MAO bénítókkal (hyperthermiával járó szerotonin szindróma kialakulásának veszélye miatt). Napi adagja maximum 150 mg.

+**EDRONAX** tabl., (4 mg reboxetinum), Az acut depresszió kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény. A noradrenalin újrafelvétel szelektív gátlószere. Maximális napi adagja 6 mg.

2. A MAO enzim két formája ismert, a MAO-A és MAO-B. A MAO-A főleg a szerotont és noradrenalint, a MAO-B enzim pedig a dopamint és feniletilamint bontja. MAO-A és MAO-B egyidejű blokkolása miatt hypertoniás krízis jöhet létre. Ezért a nem-szelektív MAO bénítók esetén kerülendő tiraminban gazdag élelmiszerek fogyasztása (sajt,

máj, banán, halak, vörös bor), mert a bélben található MAO-A (és a kisebb mennyiségű MAO-B) bénítása miatt a tiramin felszívódik és kialakul a hypertoniás krízis. A MAO-A viszonylag szelektív és reverzibilis bénítója a moclobemid, mely nem okoz hypertoniás krízist, ezért kiválóan alkalmazható depresszió megszüntetésére. A klasszikus, irreverzibilis és nem szelektív MAO bénítókat (tranylcypropin, nialamid, phenelzin) Magyarországon kivonták a forgalomból.

Knoll József, Magyar Kálmán és Vizi E. Szilveszter fedezte fel a szelektív MAO-B bénító készítményt, a selegilint (L-deprenyl), amely a Parkinson-kór gyógyszere. Mivel a bélben lévő MAO-A enzim az L-deprenyl alkalmazása során nem bénul, ezért nem jön létre hypertoniás krízis.

**+AURORIX „ROCHE”** filmtabl., (100 mg, 150 mg vagy 300 mg moclobemidum). A MAO-A szelektív és reverzibilis gátlószere. Depressív szindrómák és szociális phobia kezelésére szolgál. A legkedvezőbb mellékhatásprofilú antidepressívum, de hatékonysága elmarad mind a nem-szelektív, mind a szelektív monoamin visszavétel gátlókéttől. Kontraindikált az adása selegilinnel (JUMEX). Tiramiban gazdag ételek is fogyaszthatók, nem okoz hypertoniás krízist. Napi adagja maximum 600 mg, ami 8-12 héten keresztül alkalmazható.

**++JUMEX** tabl., (5 mg vagy 10 mg selegilinium chloratum). A MAO-B izoenzimet már kis koncentrációban gátolja, a MAO-A enzimre pedig csak magas koncentrációban hat. Nem antidepressív szer! Parkinson-kór gyógyszere. Növeli az idegrendszer dopamin tartalmát, amellet neuroprotektív hatású is.

3. A szerotonin/noradrenalin szintézis fokozás. Az L-triptofánnak (mint a szerotonin prekursorának) kifejezett antidepressív hatása van és növelni képes az antidepressív szerek hatásait. A fenilalaninnak (a noradrenalin szintézishez szükséges) ugyancsak van antidepressív hatása, de ezen készítményeket mellékhatásaik miatt a forgalomból kivonták s ma már nem alkalmazzák a depressziók kezelésére.

4. A postsynapticus receptorok izgalmanak fokozása. A noradrenalin és a szerotonin csökkent felszabadulása ellensúlyozható a postsynapticus receptorokat közvetlenül izgató agonisták alkalmazásával. A postsynapticusan ható béta-agonista salbutamolnak van bizonyos mértékű antidepressív hatása, de a salbutamol elsődleges indikációs területe nem a depresszió kezelése! A bupropion, amely szelektív 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonista, ugyancsak rendelkezik magas koncentrációban antidepressív hatással, de a fő indikációja a szorongás kezelése (anxiolyticum).

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+SALBUTAMOL** tabl., (2 mg salbutamolium sulfuricum). A salbutamol a  $\beta_2$ -receptorokat stimulálja, ezért a bronchusok tágítására szolgáló készítmény (asthma bronchiale, chronicus bronchitis, fizikai terhelés miatt létrejött asthmás roham, emphysema pulmonum esetén). Minimálisan izgatja a szív  $\beta_1$ -receptorait. A salbutamolt tilos együtt adni  $\beta_2$  blokkolókkal vagy nem szelektív  $\beta_{1,2}$  blokkolókkal (pl. propranolol), mert egymás hatásait megantagonizálják.

**+VENTOLIN** aerosol (100  $\mu$ g salbutamolium adagonként). Hatásmechanizmusa a  $\beta_2$  receptorok izgatásában nyilvánul meg. Belélegezve a hatása 3-5 perc alatt kifejődik és 5-6 órán keresztül biztosít tartós védelmet az asthma különböző formáival szemben. Hatásai és alkalmazása hasonló a fentebb említett készítményekhez.

+**ANXIRON** tabl., (5 mg vagy 10 mg buspironium chloratum). Napi adagja maximum 60 mg. Szorongáscsökkentő hatása mellett magasabb koncentrációban antidepresszív hatása is van, a depresszió kezelésére azonban nem használják.

5. A presynapticus (gátló) autoreceptorok blokkolása. A tetracyclis antidepresszív mianserin a presynapticusan elhelyezkedő 5-HT<sub>2A</sub> és  $\alpha_2$  (gátló) autoreceptorok antagonistájaként fokozza a szerotonin és noradrenalin felszabadulást, emelve azok koncentrációját a synapticus részben. Szorongáscsökkentő hatása mellett depresszió kezelésére is alkalmazzák. A presynapticus  $\alpha_2$  autoreceptorok specifikus antagonistája a yohimbin, melynek a közelműtben már csak állatkísérletekben volt jelentősége, napjainkra azonban ismét forgalomba hozták mint potencianövelő szert. A yohimbin kisfokú antidepresszív hatással is rendelkezik.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+**MIAGEN** filmtabl., (10 mg, 30 mg vagy 60 mg mianserinium chloratum). Általános antidepresszáns hatása mellett kiváló anxiolyticus hatással is rendelkezik. A különféle depressziók kezelésére egyaránt alkalmas. Idős, cardiovascularis betegségekben szenvedő egyének is jól tolerálják. Mellékhatásként sedatio és hosszú alkalmazás esetén agranulocitosis jelentkezhethet. Mania esetén ellenjavallt a készítmény. Az alkohol depresszív hatását erősíti, ezért tilos az alkohol fogyasztása a terápia alatt. Nem alkalmazható MAO bénítókkal együtt. Mellékhatásként mania, convulsio, hypotonia és gynecomastia előfordulhat. Maximális napi adagja 90 mg.

6. Az 5-HT (szerotonin) felvételének (reuptake) szelektív gátlói. Az 5-HT (szerotonin) felvételét gátolják a presynapticus végkészülékbe, e mellett az 5-HT visszavételt a vörösvértestekben is gátolják. Így módon a szubsztrát mennyiségének fokozásával ez úton is növelik a KIR szerotonintartalmát.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ 5-HT (SZEROTONIN) REUPTAKE GÁTLÓ KÉSZÍTMÉNYEK (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor):**

+**SEROPRAM, CITAPRAM, CITAGEN** tabl., (20 mg citalopramum), inj., (20 mg citalopramum). Erősen gátolja a szerotonin felvételét (5-HT felvételt gátló). A legkülönbébb eredetű depressziókban és pánikzavarokban alkalmazzák. Elnyomja alvás során a REM fázisokat és elősegíti a mély lassú hullámú avást. Maximális napi adagja 60 mg.

+**ZOLOFT, +SERLIFT** tabl., (50 mg sertralinium chloratum), oldat (20 mg/ml sertralinium chloratum). +**STIMULOTON** tabl., (50 mg sertralinium chloratum). A thrombocyták szerotonin felvételét is gátolja. A hatás egy hét után alakul ki. MAO bénítókkal együtt alkalmazni tilos, de számos egyéb KIR-re ható gyógyszerrel kölcsönhatásba lép. Maximális egyszeri adagja pánikbetegségben és depressziókban 200 mg/nap.

#### **A MANIA KEZELÉSÉRE HASZNÁLT GYÓGYSZEREK:**

A mánia az úgynevezett bipoláris depressio (vagy mániás depressio) azon fázisa, amelyben a beteg hangulata, önértékelése, munkabírása éppen ellentétesen változik meg az egészséges állapothoz képest, mint a depressziós fázisban. Szemben a depresszióval, amely

önállóan is előfordul (unipoláris depressio), a mánia nem önálló betegség. Noha a neurális transzmisszió szintjén éppen ellenkezőnek mutatkozik, mint a depressio (a monoaminerg transzmitterek hatását fokozó szerek acutan súlyosbítják a mánia tüneteit, míg a cholinerg transzmisszió fokozása javítja), az antidepresszív terápia (különösen a depressziós fázisban) kedvezően hat a mánia lefolyására is. Mániás szakban azonban általában a gyógyszerelés specifikus kiegészítésére is szükség van: enyhébb esetben úgynevezett hangulatstabilizálók jönnek szóba (lítium, carbamazepin, valproát vagy clonazepam), mániás psychosisban viszont definitív antipsychoticus terápia.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**++TEGRETOL** kúp (125 mg vagy 250 mg carbamazepinum), syrup (100 mg carbamazepinum), tabl. (200 mg vagy 400 mg carbamazepinum).

A synapticus átvezetést (különösen a sorozatos akciós potenciálokat) gátolja, mert gátolja a feszültségfüggő Na-csatornákat. Görcsgátló, nyugtató és antidepresszív hatásokkal rendelkezik. Alkalmazzák epilepszia (grand mal, focalis rohamok), mania és alkoholelvonási syndroma eseteiben. Igen hatékony idiopathiás és trigeminus-neuralgiában, diabetes okozta neuropathiában, valamint érdekes módon neurogén diabetes insipidus esetén is. Óvatosan adható macrolid antibiotikumokkal és orális anticoagulansokkal. Lithiummal együtt alkalmazva neurotoxicus reakciók jelentkezhetnek. Tilos adni csontvelőkárosodás és szív-ingerületvezetési zavar eseteiben. Tricyclikus antidepresszív és MAO-bénító szerekkel együtt sem alkalmazható. Adagja az adott betegségtől függően egyéni beállítást kíván, de maximális adagja egyik betegség esetén sem haladhatja meg az 1200 mg-ot naponta.

**++TEGRETOL** kúp (125 mg vagy 250 mg carbamazepinum), syrup (100 mg carbamazepinum), tabl. (200 mg vagy 400 mg carbamazepinum). **++NEUROTOP** tabl., (200 mg carbamazepinum), retard tabl., (300 mg vagy 600 mg carbamazepinum). **++STAZEPIN** tabl., (200 mg carbamazepinum), és **++TIMONIL** retard tabl., (150 mg, 300 mg vagy 600 mg carbamazepinum). A hatások, javallatok, gyógyszerköcsönhatások, adagolás, a fent említettekkel megegyeznek.

**+CLONAZEPAMUM TC** tabl., (0.5 mg vagy 2 mg clonazepamum), **+RIVOTRIL** tabl., (0.5 mg vagy 2 mg clonazepamum), **+RIVOTRIL** inj., (1 mg clonazepamum ampullánként). A clonazepam (benzodiazepin származék) kifejezett anticonvulsiv hatással rendelkezik és igen jó anti-mániás hatása is van. Fokozza központi idegrendszerben a GABA gátló hatásait. Alkalmazzák elsősorban az epilepszia minden formájának a kezelésére. Myasthenia gravisban nem adható. Alkohol fogyasztása tilos használata során. Terheseknek és szoptató anyáknak sem adható. Számos mellékhatása van, sedatio, izomgyengeség, szédülés, fáradtság, kimerültségérzés és ataxia. A mellékhatások azonban a gyógyszer elhagyásakor vagy a dózis csökkentésekor megszűnnek. Légzésdepresszió is kialakulhat. Egyéb KIR-re ható gyógyszerekkel együtt adva potenciórozzák azok hatásait. A clonazepam adagolása függ az életkortól, és egyéni beállítást kíván. Maximális dózisa 4 mg/nap.

**+CONVULEX** caps., (150 mg, 300 mg vagy 500 mg acidum valproicum) syrup (50 mg Na-valproicum 100 ml syrupban). **+DEPAKINE CHRONO** filmtabl., (300 mg vagy 500 mg Na-valproicum) **+DEPAKINE CHRONO** syrup (Na-valproicum 300 mg/5 ml). A GABA-transzamináz gátlásával növeli a GABA szintjét a KIR-ben, továbbá (a carbamazepinhez hasonlóan) megelőzi akciós potenciál-sorozat keletkezését a feszültségfüggő nátriumcsatornák gátlása révén. Főképpen az epilepsziás rohamok (minden forma) megelőzésére alkalmazzák, de kiváló a mania kezelésére is. Acut és chronicus hepatitis esetén ellenjavallt. Terhesség és szoptatás folyamán ugyancsak nem vagy óvatosan adható.

Mellékhatásként vasculitis, tremor, convulsio, thrombocytopenia, májműködési zavar előfordulhat. Barbiturátok, phenytoin és a carbamazepin fokozza (enzimindukció) a valproinsav metabolizmusát, a valproinsav pedig megemelheti az előbbieket plazmakoncentrációját, ezért ezeket a készítményeket csak óvatosan lehet együttesen adni. A valproinsav nem gátolja a fogamzásgátlók hatását, szemben más antiepilepticumokkal, amelyek enzimindukálók, s így a fogamzásgátló hatás azokkal csökken. Cumarinszármazékokkal a valproinsav együtt adva a vérzési időt megnyújtja. Adagolása egyéni beállítást kíván, de a napi dózis nem haladhatja meg az 1200 mg-ot.

**+HALOPERIDOL** tabl., (1.5 mg haloperidolum), inj., (5 mg haloperidolum), csepp (0.2% haloperidolum). Specifikus postsynapticus dopaminreceptor antagonist, így gátolja a dopamin izgató hatásait. Antipsychoticus, fájdalom és hányáscsillapító hatással rendelkezik. Alkalmazható maniás psychosis, agitált psychopathia, acut és chronicus schizophrenia, paranoia és súlyos confusio kezelésére. Ittasságból eredő delirium tremens kezelésére is használják. A haloperidol csökkenti az agresszivitást, csuklást és a hányingert. Major analgeticum, végső esetben a chronicus jellegű fájdalmak csillapítására is használják. A haloperidol ellenjavallt: bizonyos pyramidalis vagy extrapyramidalis neurológiai betegségek, alkohol és egyéb KIR jellegű depressív szerek okozta depressio és a basalis ganglionok sérülése esetén. Mellékhatásként EKG változások, leukopenia, leukocytosis, vörösvérsejtszámcsökkenés, székrekedés, hasmenés, álmoság, álmatlanság, akinesia, tremor, parkinson-szerű tünetek, izom-rigiditas, szorongás, euphoria, depresszió, hyperpirexia és hóguta léphet fel. Legjellemzőbb mellékhatása a tardiv dyskinesia (akarattól független periodikus mozgások, főleg a felső testfélen), mely a kezelt esetek negyedében is jelentkezhet. Gyógyszerkölsönhatások: egyéb depressív szerekkel (alkohol, nyugtató- és altatószerek, fájdalomcsillapítók) alkalmazva légzészénelást okozhat. A haloperidol gátolja a tricyclikus antidepresszánsok metabolizmusát, ezért növeli azok plazmaszintjét és toxicitását. Lítiummal való kombinációs kezelésben encephalopathia-szerű tünetek jelentkezhetnek, ilyenkor a terápiát azonnal fel kell függeszteni. A haloperidol az oralis anticoagulánsok hatásait csökkenti, az adrenalin és sympathicus izgatók hatásait antagonizálja. Az adagolás individuális beállítást kíván, de semmiképpen sem haladhatja meg a haloperidol dózisa a 100 mg/nap adagot. Általában a napi adag 10-20 mg.

**+HALOPERIDOL DECANOATE** inj., (50 mg haloperidolum 1 ml szezámolajban). A hatóanyag folyamatosan szabadul fel az im. inj.-ből. Alkalmazzák a chronicus schizophrenia fenntartó kezelésére. Az ellenjavallata, mellékhatásai és gyógyszerkölsönhatásai hasonlóak az előbbi készítménynél ismertettekkel. Adagja nem haladhatja meg a napi 100 mg-ot.

**++LEPONEX, CLOZAPINE GEROT** tabl., (25 mg vagy 100 mg clozapinum), inj., (50 mg clozapinum). Antipsychoticus hatású, de a D<sub>2</sub> receptorokra kevésbé hat, mint a haloperidol. Olyan egyéneknek is adható, akik más antipsychoticus gyógyszerekre rosszul reagálnak, vagy az extrapyramidalis mellékhatások miatt azok nem adhatók. Extrapyramidalis reakciókat nem okoz, így Parkinson-szerű tüneteket sem. Alkalmazható a schizophrenia és mánia mindenfajta kezelésére, ha a betegségek egyéb gyógyszerekre már nem reagálnak. Ellenjavallt: a készítményre való túlérzékenység, súlyos anaemia, emelkedett koponyaűri nyomás, zártzúgú glaucoma, hypotonia, cardiomyopathia esetén. Mellékhatások: agranulocytosis, ilyenkor a kezelést azonnal abba kell hagyni. Álmoság, fáradtság, EKG zavarok, nagyon enyhe fokú extrapyramidalis tünetek (tremor, rigiditas) jelentkezhetnek. Ritkán keringési collapsus léphet fel. Gyógyszerkölsönhatások: óvatosan adhatók sedatívumokkal, analgeticumokkal, antihistaminokkal, narcoticumokkal és hypnoticumokkal, mert ezek hatását a Laponex fokozza. Benzodiazepin származékokkal együtt keringési collapsus vagy légzészénelás



alakulhat ki. Adagolása individuális beállítást kíván, fokozatosan emelve a dózist a kívánt hatás eléréséig, de maximális napi dózisa nem haladhatja meg a 450 mg-ot.

++**LITICARB** tabl., (500 mg lithium carbonicum). Elsősorban bipoláris depresszió mániás fázisában alkalmazható, de adandó a depressziós szakban is, amennyiben az antidepresszív terápia mániás tüneteket provokál. Nem használható akkor, ha leromlott a beteg egészségi állapota és ha az egyén életkora 65 év felett van. Na<sup>+</sup> és sóháztartás zavarával járó betegségben sem adható. Mellékhatásai között szerepel a hányás, hányinger, fáradékonyság, szédülés, EKG elváltozások, vese- és pajzsmirigytoxicitás. Intoxicatio ritkán lép fel, általában 1-2 év utáni adagolást követően jelentkezik. Ilyenkor a beteget intenzív osztályon tünetileg kell kezelni (folyadék- és sóháztartás rendezése, peritoneális vagy haemodialysis). Napi adagja maximum 1500 mg, a hatás kb. 5-7 nap után fejlődik ki.

**ELEKTROCONVULSIV terápia:** Fő indikációját a gyógyszer-rezisztens depressziók és maniak képezik, illetve olyan esetekben is alkalmazzák, amikor a gyógyszeres terápia hatásának elérésére 1-2 hétig kellene várni. Ezt a terápiát mindig altatásban és izomrelaxánsok jelenlétében kell végezni. Naponta 2-3 kezelést kell használni, és általában 8-9 kezelés elegendő szokott lenni. Az elektroconvulsiv terápia hatásmechanizmusa nem ismert, de valószínűleg rendkívül komplex neurotranszmitter hatásváltozásokról van szó, amely a postsynapticus receptorok számának megváltozásában is kifejezésre jutnak. Ha csak mód van rá, el kell kerülni ezt a drasztikus beavatkozást.

## VII. ANTIEPILEPTICUMOK

Az epilepszia (morbus sacer = szent betegség, már az ókorban ismert volt), magyar népies nevén „nyavajatörés”, a KIR-ben az izgalom és a gátlás egyensúlyának megbomlásával, az izgalom túlsúlyba kerülésével járó betegség, amely klinikailag visszatérő rohamokban jelentkezik. A roham legtöbbször a vázizomzat tónusfokozódásában és/vagy rángatózásában (clonus) nyilvánul meg (görcsroham), de attól függően, hogy az agy mely funkcióért felelős neuronjaitéri a kórosan fokozott kisülés, bármely tünetben megnyilvánulhat: tónuscsökkenés, eszméletvesztés, hallucináció, bizarr viselkedés, láthatólag megtartott eszmélet melletti kontaktusvesztés a környezettel („absence”= távollét; más néven petit mal = kis roham). A roham továbbá lehet fokális (egy góc, vagyis egy körülírt neuroncsoport izgalma) vagy generalizált (az agy nagyobb területére kiterjedő izgalom). Ezen izgalmi állapot sokféle okból jöhet létre, egy részük a gátló rendszerek meggyengülésének tulajdonítható. Az epilepszia esetén a rohamok egész életen keresztül ismétlődnek, ezért az ilyen betegséget az egész életen keresztül kell kezelni azért, hogy a rohamok kialakulását megelőzzük. Az epilepsziák fajtái a következőekben foglalhatók össze:

I. Primer vagy idiopathiás epilepsziák esetén a kiváltó ok nem ismeretes. Ide tartozik az idiopathiás fokális és az idiopathiás generalizált epilepszia.

II. Szekunder vagy szimptomatikus epilepsziáról akkor beszélünk, ha azonosítható etiológiai faktor(ok) áll(nak) az epilepszia hátterében. A szekunder epilepsziák ugyancsak lehetnek fokálisak vagy generalizáltak. Traumák okozta agykárosodások, agyi keringészavarok, anyagcserebetegségek, gyulladások, mérgezések válthatják ki ezen típusú epilepsziák formáit.

Az epilepsziás roham klinikailag három lépésben játszódik le:

1. A roham bevezető tünetei. A beteg érzi, hogy a roham be fog következni. Az epilepsziás góc elhelyezkedése utalhat az epilepszia fókára.

2. A roham lefolyása. A roham során az érintett agyterületek teljes mértékű izgalomba kerülnek. Ez néhány percig tart, hiszen az idegsejtek anyagcseréjének kimerülése miatt a roham megszűnik.

3. Postictalis (ictus = esemény, ütés, roham) állapot, mely lehet egészen rövid de lehet hosszabb eszméletvesztés vagy órákig, napokig tartó homályállapot, melyet reverzibilis, súlyosabb esetben részben irreverzibilis idegsejtkárosodás okoz. Különösen veszélyes a görcsök sorozata (status epilepticus) és a gyermekkori absence roham.

Sok esetben a roham után nem következik be teljes funkcionális rendeződés, és a roham hamarosan, már az anyagcsere részleges helyreállása után megismétlődik. Ezt az ismétlődő rohamokkal járó állapotot hívjuk status epilepticusnak. Amennyiben az epilepsziás roham tonusos-clonusos görcsökkel jár, melyek az egész testre kiterjednek, grand mal-ról (nagyroham) beszélünk.

Gyermekkorban az olyan idiopathiás generalizált epilepsziák dominálnak, amelyek csupán rövid ideig tartó emlékezetkieséssel járnak (absence, kisroham). A felnőtt korban ez myoclonosus (kis kiterjedésű, meghatározott izom clonusa) tünetekkel is társulhat.

A felnőttkor leggyakoribb epilepszia-típusa a fokális (parciális) roham. Az epilepsziás góc többnyire a frontális vagy temporalis lebenyben helyezkedik el. Az epilepszia azonban nemcsak rohamokból áll, hanem a betegekben idővel rendszerint psychopathologiai tünetek is kialakulnak (depressio, szorongás, psychosis), melyeket ugyancsak kezelni kell.

Az antiepilepticumok hatásmódjai a következő 3 csoportba sorolhatók:

1. A GABAerg (gátló) transzmisszió fokozása: az ebbe a csoportba tartozó készítmények növelik a  $\text{Cl}^-$  ioncsatornák nyitási készségét, ezáltal erősítik a  $\text{GABA}_A$ -receptorokon a GABA hatását. Ilyen hatást fejtenek ki:

A) a benzodiazepin származékok, melyek a  $\text{Cl}^-$  csatornák nyitvatartásának frekvenciáját növelik;

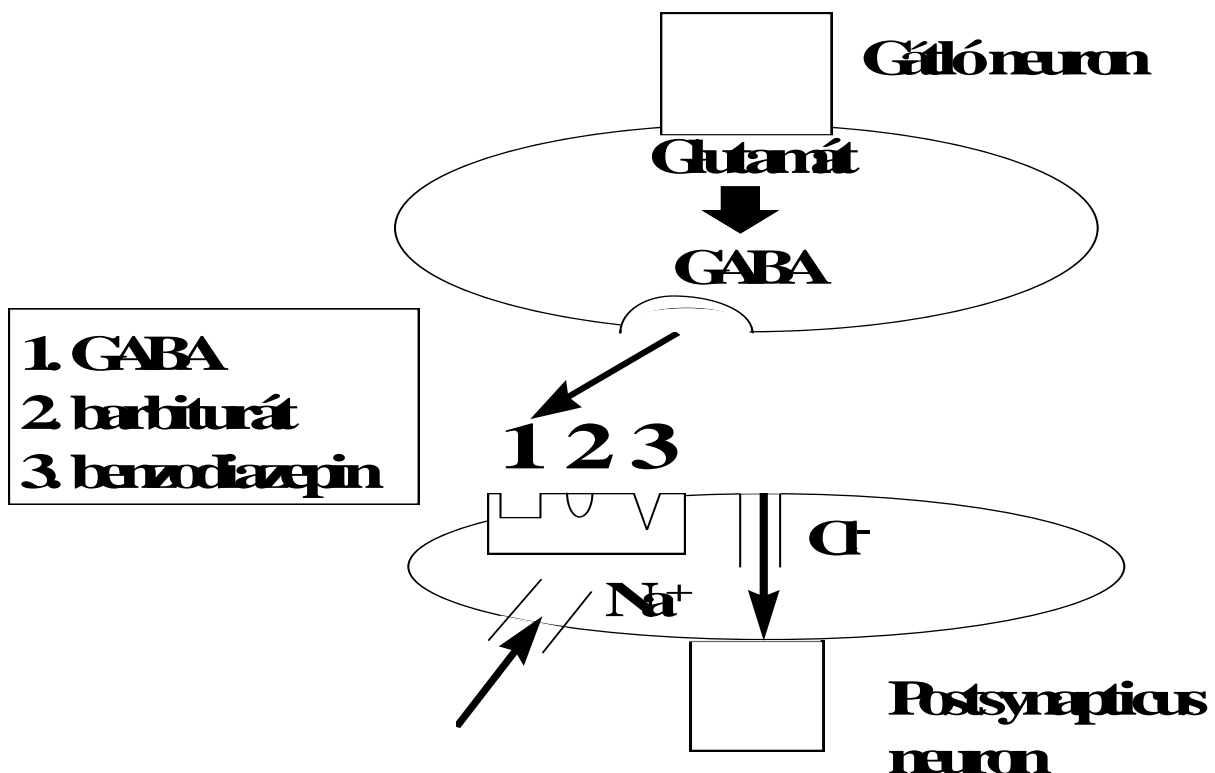
B) a barbiturátszármazékok, melyek a  $\text{Cl}^-$  csatornák nyitvatartásának időtartamát fokozzák (nagy dózisokban GABA nélkül is nyitják a csatornákat);

C) a GABA mennyiségét növelő készítmények, melyek irreverzibilis módon gátolják a GABA-t bontó enzimet (esetleg fokozzák a GABA szintézisét).

2. A glutamát (excitatoros) transzmisszió gátlása a glutamát felszabadulásának presynapticus blokkolása révén.

3. Az ioncsatornákra és ionáramokra gyakorolt hatások módosítása: az egyes, akciós potenciál generálásában lényeges ioncsatornák blokkolása, pl. a T-típusú  $\text{Ca}^{2+}$  csatornák és a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$  csatornák (pl., lamotrigin) gátlása.

Az előbbi 3 mechanizmust összefoglalva a 21. ábra szemlélteti:



21. ábra

Az antiepilepticus kezelés alapelvei. A betegekkel való együttműködés a kezelés sikerének nagyon fontos tényezője. A dózisokat individuálisan kell megállapítani. Gyógyszermetabolizmust és az életkort is figyelembe kell venni a betegnél.

1. Monoterápia: mindig monoterápiával kell kezdeni, és a gyógyszer vérszintjét ellenőrizni kell.

2. Biterápia: a monoterápia sikertelensége esetén kell alkalmazni. eltérő támadáspontú gyógyszereket alkalmazunk. Három-öt éves rohammentesség esetén megkísérelhetjük a gyógyszerek fokozatos elhagyását. Az adagolás hirtelen leállítása rohamot provokál. A biterápia előnye a gyógyszerek mellékhatásainak csökkentése.

#### Status epilepticus kezelése:

1. Sürgősségi ellátást és folyamatos kezelést igényel.

2. A rohamok megszüntetése:

(i) **SEDUXEN** (diazepamun) inj., 40-100 mg napi adag összesen. Amennyiben sikertelen a kezelés, akkor (ii) **DIPHEDAN** inj., im. kezelés szükséges. Kezdeti adagként 15-20 mg-ot adunk. (iii) Seduxen hatástalansága esetén **SEVENAL** (phenobarbitalum) adható iv. 10-20 mg, mely 100-200 mg-ig emelhető naponta a roham megszűnéséig. Ha a fenti három gyógyszerrel nem szüntethető meg a roham, akkor intenzív osztályon (iv) **LIDOCAIN**-t kell adni iv., mely 3.5 mg/kg óránkénti adaggal rohammentesség érhető el. Amennyiben lidocain is hatástalannak tűnik, akkor általános érzéstelenítők (v) **FORANE** (isofluranum) inhalatioval (altatógép) vagy **DIPRIVAN** (propofolum) inj., adható az EKG folyamatos ellenőrzése mellett.

3. A rohamok kialakulásának megelőzése folyamatos terápiát kíván. Amennyiben szükséges, kombinált kezelést kell alkalmazni orális antiepilepticumokkal.

Az antiepilepticumok mellékhatásai: Leggyakrabban adagtól függően idegrendszeri tünetek alakulnak ki, mint pl. szédülés, ataxia, sedatio, nystagmus. Elsősorban a Diphedan okoz számos mellékhatást. Az antiepilepticum kezelés idiosyncrasias módon csontvelőkárosodás és lymphadenopathia is kialakulhat. A chronicus kezelés során lassan kialakuló chronicus tünetek is jelentkeznek, és ezen utóbbiak visszafordíthatatlanná válhatnak. Így encephalopathia és magatartászavar alakulhat ki. Peripheriás neuropathia ugyancsak kialakulhat, melyet jól jelez acné és chloasma megjelenése a bőrön. A vérképző rendszerben anaemia, thrombocytopenia és lymphoma jöhet létre. Az immunrendszerben IgA hiány jelentkezhet és lupus erythematosus alakulhat ki. Ugyanekkor teratogén kockázata is van az antiepilepsziás kezelésnek, fejlődési rendellenességek (pl. velőcső záródás hiánya) fordulhatnak elő, s ha az anya antiepilepticumot szed terhesség folyamán, akkor a gyermek is epilepsziás lehet. Az antiepilepticumok és az orális fogamzásgátlók kölcsönösen rontják egymás hatásait. Az antiepilepticumot szedő nőknek magasabb fogamzásgátló adagok szükségesek. A gyógyszerek vérszintjét, a vérképet és a májműködést a terápia alatt folyamatosan ellenőrizni kell.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

#### **Barbiturátszármazékok:**

#**SEVENAL** (100 mg phenobarbitalum) és #**SEVENALETTA** (15 mg phenobarbitalum) tabl. Epilepsziás rohamokban alkalmazható, különösen nagyrohamban. Gyermekeknél is jó hatású az „absence” (kisroham) kezelésére. Éjszakai epilepsziás tünetek mérséklésére,

epilepsziás encephalopathiák kezelésére is alkalmas. Olyan betegségek esetén is használható, ahol nappali nyugtató hatás is szükséges, pl. posttraumás állapotokban, bár addiktív potenciálja nem hagyható figyelmen kívül. Addison-kórban nem alkalmazható. Az antiepilepticus adagot egyénileg kell beállítani. Napi adagja nem lépheti túl a 200 mg-ot, és +**SERTAN** tablettával kombinálható.

+**SERTAN** tabl., (250 mg primidonum). Ezt a készítményt antiepilepticumként alkalmazzák, nem pedig altatószerként. Így petit mal és focalis epilepsiában jó hatású. Ellenjavallt Addison-kórban és vérképzőszervi betegségek esetén. Adagolása egyéni beállítást igényel, kisebb adagokkal kell kezdeni a terápiát, a napi dózis nem haladhatja meg az 1000 mg orális adagot. Psychopharmacokkal együtt alkalmazva a sedatív hatás fokozódik.

### **Benzodiazepinek:**

+**CLONAZEPAMUM TC** tabl., (0.5 vagy 2 mg clonazepamum), +**RIVOTRIL** tabl., (0.5 mg vagy 2 mg clonazepamum), **RIVOTRIL** inj., (1 mg clonazepamum ampullánként). A clonazepam kifejezett anticonvulsiv hatással rendelkezik, ezért kiváló antiepilepticum. Igen jó antimaniás hatása is van. Fokozza a központi idegrendszerben a GABA gátló hatásait. Alkalmazzák az epilepszia minden formájának a kezelésére. Myasthenia gravisban nem adható. Alkohol fogyasztása is tilos használata során. Terheseknek és szoptató anyáknak sem adható. Számos mellékhatása van, sedatio, izomgyengeség, szédülés, fáradtság, kimerültségérzés, és ataxia. Az említett mellékhatások azonban tartós használat során vagy a gyógyszer elhagyásakor illetve a dózis csökkentésekor megszűnnek. Légzésdepresszió is kialakulhat. Egyéb KIR-re ható gyógyszerekkel együtt adva potenciózza azok hatásait. A clonazepam adagolása függ az életkortól, egyéni beállítást kíván. Maximális dózisa 15-20 mg/nap.

### **Hydantoin származékok:**

+**DIPHEDAN** tabl., (100 mg phenytoinum), napi dózisa maximum 500 mg. +**EPANUTIN** inj., (250 mg phenytoinum). Hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy (i) gátolja a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$  csatornákat és (ii) a  $\text{K}^+$  ionok sejtből történő kiáramlásának fokozásával hyperpolarizálja a sejtmembránt és az ingerület nem tud a hiperpolarizáció miatt tovaterjedni. A legerősebb antiepilepticum, viszonylag sok mellékhatással (teratogenitás, aplasticus anaemia, koncentrációs és memóriazavarok). Alkalmazzák a status epilepticus kezelésére. Adagja általában 300 mg/nap, szükség esetén 150-200 mg 4 óránként mindaddig, amíg a KIR eredetű görcsök teljes mértékben meg nem szűnnek.

### **Succinimid származékok:**

+**PETNIDAN** caps., (250 mg ethosuximidum). Gátolja a T-típusú Ca-csatornákat és a GABA lebontását, mely utóbbi miatt elhúzódik a GABA hatása. Az ethosuximidet alkalmazzák kombinációban az epileptikus görcsök megelőzésére az epilepszia minden formájában. Adagja 5-40 mg/kg/nap.

### **Karboxamid származékok:**

++**TEGRETOL** kúp (125 mg vagy 250 mg carbamazepinum), syrup (100 mg carbamazepinum), tabl., (200 vagy 400 mg carbamazepinum). ++**NEUROTOP** tabl., (200

mg carbamazepinum), retard tabl., (300 mg vagy 600 mg carbamazepinum). ++**STAZEPIN** tabl., (200 mg carbamazepinum). ++**TIMONIL** retard tabl., (150 mg, 300 mg vagy 600 mg carbamazepinum). A synapticus átvezetést gátolja a feszültségvezérelt Na-csatornák blokkolása révén. Görcsgátló (főleg a repetitív kisülésekre hat), nyugtató és kismértékben antidepresszív hatásokkal rendelkezik. Alkalmazzák epilepszia (grand mal, focalis rohamok), mania és alkoholelvonási szindróma eseteiben. Óvatosan adható macrolid antibiotikumokkal és orális anticoagulansokkal. Lithiummal (mania kezelése) együtt alkalmazva neurotoxicus reakciók jelentkezhettek. Tilos adni csontvelőkárosodás és szív-ingerületvezetési zavar eseteiben. Tricyclikus antidepresszív és MAO-bénító szerekkel együtt sem alkalmazható. Adagja az adott betegségtől függően egyéni beállítást kíván, de maximális adagja egyik betegség esetén sem haladhatja meg az 1200 mg-ot naponta.

### **Zsírsvav származékok:**

+**CONVULEX** caps., (150 mg, 300 mg vagy 500 mg acidum valproicum) syrup (50 mg Na-valproicum 100 ml syrupban). +**DEPAKINE CHRONO** filmtabl., (300 mg vagy 500 mg Na-valproicum) +**DEPAKINE CHRONO** syrup (Na-valproicum 300 mg/5 ml), +**ORFIRIL** tabl. ( 300 mg vagy 600 mg), +**ORFIRIL** retard tabl. (600 mg acidum valproicum). A GABA-transzamináz gátlásával a valproinsav növeli a GABA szintjét a KIR-ben, továbbá gátolja a feszültségvezérelt Na-csatornákat ami akadályozza akciós potenciálsorozatok kialakulását, így csökkenti illetve megelőzi az epilepsziás rohamot. Főképpen epilepsziában alkalmazzák, de mania kezelésére is használatos. Acut és chronicus hepatitis esetén ellenjavallt. Terhesség és szoptatás folyamán ugyancsak nem vagy óvatosan adható. Mellékhatásként vasculitis, tremor, convulsio, thrombocytopenia, májműködési zavar előfordulhat. Barbiturátok, phenytoin és carbamazepin fokozza (enzimindukció) a valproinsav metabolizmusát, s a valproinsav pedig megemelheti az előbbieknél plazmakoncentrációját, ezért ezeket a készítményeket csak óvatosan lehet együttesen adagolni. A valproinsav nem gátolja a fogamzásgátlók hatását, szemben más antiepilepticumokkal. Cumarinszármazékokkal a valproinsav együtt adva a vérzési időt megnyújtja, mert gátolja az orális anticoagulansok májban történő metabolizmusát. Adagolása egyéni beállítást kíván, de a napi dózis nem haladhatja meg az 1200 mg-ot.

### **Egyéb készítmények:**

+**OSPOLOT** tabl., (200 mg sultiamum). Temporalis, grand mal, psychomotoros epilepszia kezelésére használják, főleg phenytoinnal kombinálva, melynek hatását potenciózza. Napi adagja maximum 600 mg.

+**LAMICTAL** tabl., (25 mg, 50 mg vagy 100 mg lamotriginum), +**PLEXXO** tabl., (25 mg, 50 mg vagy 100 mg lamotriginum), A feszültségfüggő Na<sup>+</sup> csatornákra hatva stabilizálja a sejtmembránt és gátolja a neurotranszmitterek, főképpen a glutamát felszabadulását. Az epilepszia olyan formáiban használatos, melyek egyéb antiepilepticumokkal nem befolyásolhatók. Maximális adagja 400 mg/nap, csak 12 évnél idősebb betegeknek adható.

+**TALLOXA** tabl., (400 mg vagy 600 mg felbamatum), suspensio (27.6 g felbamatum 230 ml suspensióban). Tisztázatlan hatásmechanizmusú, terápiareszistens parciális rohamok megelőzésére és Lennox-Gastaut szindrómában (gyermekkorban megjelenő atípusos „absence” rohamok és tonusos-clonusos görcsök mentális retardációval) alkalmazzák. Adagja maximum 1200 mg/nap 3-4 részre elosztva egyéb antiepilepticumokkal együtt kombinációban.

+NEURONTIN caps., (300 mg vagy 400 mg gabapentinum). Tisztázatlan hatásmechanizmusú, olyan epilepsziás felnőttek kezelésére alkalmazzák, akiknél a standard kombinált kezelés eredménytelennek bizonyult. Ilyenkor a már megkezdett standard kombinált terápia folytatása mellett Neurontin kezelést is használnak. Napi dózisa az első nap 3 x 100 mg, mely maximum 3 x 100 mg-ig emelhető.

## **VIII. ANTIPSYCHOTICUMOK**

Psychosisnak nevezzük a környezeti (illetve a saját testből jövő) információk értelmezésének (cognitio) súlyos zavarát, melyre dezorganizált beszéd, a realitásérzék részleges vagy teljes elvesztése, rendszerint fokozott psychomotorium, agitatio és agresszióhajlam jellemző. Gyakran jár együtt hallucinációkkal és téveszmék kialakulásával. Antipsychoticus kezelésre az 1950-es évek előtt csak a reserpint alkalmazták. Az antipsychoticumok kutatása a chlorpromazin felfedezésével kezdődött, amelyet kezdetben anaestheticumként alkalmaztak, de hamarosan kiderült, hogy a chlorpromazin a schizophrenia terápiájában igen hatékony, s különösebb sedatív hatás nélkül alkalmas a téveszmék és a hallucinációk mérséklésére. A chlorpromazin feltalálása óta számos antipsychoticumot fejlesztettek ki, melyek csoportjait az alábbiakban tárgyalni fogjuk. A betegeken az antipsychoticus hatás mellett a mozgástevékenységet befolyásoló (extrapyramidalis) mellékhatások is gyakran megjelennek (acut dyskinesia, tardiv dyskinesia, parkinsonismus), amellet sok esetben erős sedatio is észlelhető, ezért az antipsychoticum elnevezés mellett a neurolepticum nomenclaturát is alkalmazni kezdték. Az extrapyramidalis mellékhatások miatt olyan molekulákat fejlesztettek ki, melyek nem vagy csak nagyon csekély mértékben rendelkeznek az előbbieken említett mellékhatásokkal. Az utóbbi csoportba tartozó szereket ezért atipikus antipsychoticumoknak nevezték el, melyek legismertebb képviselője a clozapin.

Minden olyan készítmény rendelkezik antipsychoticus hatással, amely:

1. a postsynapticus dopamin ( $D_2$ ) receptorokhoz kötődve gátolja azok működését (pl. chlorpromazin, haloperidol, fluphenazin, pimozid). Érdekes módon a postsynapticus  $D_1$  receptorok gátlásának nem tulajdonítanak jelentős szerepet a psychosis megelőzése szempontjából, de azért a  $D_1$  receptorok szerepe sem zárható ki teljes mértékben a hatás kifejlődését illetően.

2. a presynapticus dopaminraktárakat kiüríti. Ebbe a csoportba tartozik a reserpin, mely hatása nem specifikus, hiszen nem csak a dopamin, de a noradrenalin és szerotoninraktárakat is kiüríti, s ez az oka súlyos extrapyramidalis mellékhatásainak, amelyek miatt ma már antipsychoticus szerként nem alkalmazzák.

3. a tirozin-hidroxilázt (a tirozin - DOPA átalakulását katalizálja) gátolja. Ez a hatásmechanizmus csak minimálisan befolyásolja az antipsychoticus hatást, ezért önmagában ez nem alkalmazható psychosis kezelésére, csak kombinációs terápiára alkalmas.

4. DOPA-dekarboxilázt (a DOPA - dopamin átalakulást katalizálja) gátolja. Önmagában ez csak gyenge antipsychoticus hatást biztosít, ezért a csoport tagjai csak adjuváns kezelésként alkalmazhatók.

5. a  $Ca^{2+}$  csatornákat gátolják, s így a dopamin felszabadulását csökkentik a  $Ca^{2+}$ -kalmodulin rendszer gátlása útján. A verapamil antimániás hatása mögött is ez a hatásmechanizmus áll.

6. a presynapticusan elhelyezkedő 5-HT<sub>2</sub> receptorok működését gátolja. Az 5-HT<sub>2</sub> gátlók fokozzák a limbicus rendszerben a presynapticus dopaminraktárak kiürülését (pl. clozapin, risperidon), így hosszabb távon a reserpinhez hasonlóan csökkenthetik a dopamin koncentrációját a synapticus részben.

7. a presynapticusan elhelyezkedő D<sub>2</sub> receptorokat ingerli, s ez az autoreguláció gátolja a dopamin felszabadulását (pl. apomorfín).

8. a D<sub>2</sub> receptorok funkcióinak gátlása mellett gátolja a D<sub>3</sub> és D<sub>4</sub> receptorok izgalmát is. A D<sub>5</sub> receptoroknak, ugyanúgy mint a D<sub>1</sub> receptoroknak, nincs jelentősége az antipsychoticus hatás létrejöttében.

A neurolepticumok a dopaminreceptorok mellett egyéb receptorokat is gátolnak, így az α<sub>1</sub> és α<sub>2</sub> adrenoceptorokat, a muscarin receptorokat (M1-M5), a szerotonin 5-HT<sub>1A</sub> és 5-HT<sub>2</sub> receptorokat, az ópioid szigma és a H<sub>1</sub> receptorokat. Ezen receptorokhoz való kötődés felelős a mellékhatások kialakulásáért. Az α<sub>1</sub> receptorok gátlása a vérnyomást csökkenti, az M<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, és H<sub>1</sub> receptorok gátlása pedig a sedatív hatást fokozza. Az M<sub>2</sub> receptorok gátlása tachycardiát eredményez.

Az extrapyramidális mellékhatások elsősorban a D<sub>2</sub> receptorgátlás miatt alakulnak ki a következő formákban: (1) acut dyskinesziák (mozgáskoordinációs zavarok), dystoniák (izomtónus zavarok) jönnek létre, (2) kései tardiv dyskinesziák a neurolepticum kezelést követően 6-7 hét múlva jelentkeznek, amelyekre hypotoniás hyperkinesisek (csökkent izomtónusú mozgáskényszer) a jellemzők. Továbbá, a kialakult dystonia a nyelési zavarok miatt életet veszélyeztető lehet. (3) Parkinson-szerű mellékhatások, így tremor, hypokinesis (a mozgás mennyiségi csökkenése) és izomtónusfokozódás figyelhető meg. (4) Hypotonia, orthostaticus collapsus és tachycardia is létrejön neuroleptikus kezelést követően. (5) A H<sub>1</sub> receptorok blokkolása miatt a neurolepticumok sedatív hatása alakul ki, amelyet az 5-HT<sub>2</sub> gátlás tovább fokozhat, de ez a hatás alvászavarok esetén előnyös mellékhatásnak mondható. (6) Agranulocytosis (csontvelő által termelt fehérvérsejtszám csökkenés) is jelentkezhet a kezelést követően 5-20 hét múlva. Emiatt a vérképet a neurolepticus kezelést követően először hetente, majd havonta ellenőrizni kell, agranulocytosis esetén a terápiát azonnal fel kell függeszteni, s a normál granulocytaszám néhány hét múlva helyreáll. (7) Neurolepticus malignus syndroma (NMS) is kialakulhat: neurolepticus kezelés során lép fel, és sokszor fatális kimenetelű. Kialakulási valószínűsége kisebb mint 0.9%, de kifejlődésével feltétlenül számolni kell. Neurolepticus kezelést követően kb. 7 nap után alakul ki, amennyiben depot készítményeket alkalmaztak kezelésre, akkor kb. 2-4 hét múlva jöhet létre. Az NMS-t hyperthermia, izomrigiditas, mentális zavarok (pl. eszméletzavar), tachycardia, hyper- vagy hypotensio, tremor, incontinenca (vizelet és székletvisszatartás nem lehetséges), CPK-emelkedés (harántcsíktolt izomsejt-elhalásra utal), leukocytosis, és metaboliticus acidosis jellemzi. Az NMS kezelésekor a neurolepticumot azonnal abba kell hagyni, és bromocriptin (D<sub>2</sub> receptor agonista) infúzió adása szükséges. (8) Egyéb mellékhatások között említendő a hízás, icterus, hyperprolactinaemia valamint szemlencsehomály.

### **Az antipsychoticumok kémiai szerkezet szerinti csoportosítása:**

A. Fenotiazinok: tricyclikus szerkezetűek, először főregülő szerként alkalmazták ezeket a készítményeket, s az antipsychoticus hatásaik később derültek csak ki. A thiopropazin, thioridazin, pipothiiazin, periciazin, chlorpromazin, prometazin és a triflupromazin tartozik ebbe a csoportba.



B. Tioxanténok: hasonlóan a fenotiazinokhoz, az ebbe a csoportba tartozó készítmények is tricyclicus szerkezetűek. A csoport legismertebb képviselőik a chlorprotixen, flupentixol, thiotixen és metixen.

C. Egyéb tricyclicus szerkezetű antipsychoticumok: clozapin, loxapin, clothiapin, clorotepin az ismert képviselők.

D. Butirofenonok: az antipsychoticus hatás a készítmények D<sub>2</sub> receptorblokkoló hatásával függ össze. A Br<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, és -CF<sub>3</sub> szubsztitúció a molekulában fokozza az antipsychoticus hatást és némileg csökkenti az extrapyramidalis mellékhatásokat, de ezek még így is jelentős mértékűek. A csoport képviselőihez tartozik a haloperidol, droperidol, trifluoperidol, melperon, pipamperon. Ugyancsak a butirofenonokhoz szerkezetileg közel álló készítmény a pimosid, amely elhúzódó plazma-felezési idejével (55 óra) hosszú hatást biztosít.

E. Indolszármazékok: a csoport tagjai közé sorolható az oxypertin és molindon, de ezek hazánkban jelenleg nincsenek forgalomban.

F. Benzamidyszármazékok: a készítmények nagyon erősen kötődnek a D<sub>2</sub> receptorokhoz. A csoport tagjai: sulpirid, amisulpirid és tiaprid, melyek jelenleg Magyarországon még nincsenek forgalomban.

G. Benzioxazol- és pirimidinszármazékok: a benzioxazol molekularész felelős a D<sub>2</sub> receptorgátló, a pirimidin rész pedig az 5-HT<sub>2</sub> gátló hatásért. Ebbe a csoportba tartozik a risperidon és a ritanserin.

Legújabbként fedezték fel az 5-HT<sub>6</sub> és 5-HT<sub>7</sub> receptorokat, s ezek gátlása (zotepinum) is hozzájárul a schizofrenia kezelésében betöltött szerephez.

### **Schizofrenia:**

A schizofrenia a gondolkodás logikai rendjének felbomlásával járó progresszív betegség, melyre erős hallucinációk jellemzők.

#### A. Pozitív tünetek közé tartoznak:

1. Hallucinációk (kihangosodott gondolatok, két vagy több hang beszélgetése egymással).
2. Bizarr téveszmék, melyek megmagyarázzák a betegnek a furcsa hallucinációkat.
3. Dezorganizált beszéd (mely a logikátlan gondolkodást jelzi).
4. Dezorganizált vagy kataton (elhatároltság a külvilágtól és mozgászavarok) viselkedés.

#### B. Negatív tünetek közé sorolhatók:

5. Érzelmi elsivárosodás, indítékszegénység
6. Teljesítménycsökkenés
7. Szociális kapcsolatok csökkenő tendenciája
8. Az önellátás iránti érdektelenség

### **Schizofrenia fajtái (klinikai osztályozás):**

1. Paranoid schizofrenia: dominál a téveszmék jelenléte a hallucinációk mellett.
2. Dezorganizált schizofrenia (hebephrenia): a gondolkodás és a beszéd dezorientáltsága, együgyűsége a jellemző, melyhez érzelmi üresség vagy inadekvált érzelmek jelenléte társul. Rendszerint fiatal korban kezdődik.

3. Kataton schizophrenia: mozgászavarok, modorosság, pózolás, katatonia (pszichés lelki merevség), stupor (a comát megelőző eszméletzavar-stádium) jellemző, de jelentkezhet súlyos psychomotoros nyugtalanság, nagyfokú negativizmus, gátoltság.
4. Reziduális schizophrenia: a téveszmék, dezorganizált beszéd, hallucinációk és kataton viselkedési formák hiányoznak, s szinte kizárólag a negatív tünetek dominálnak.

Neurolepticumok gyógyszerinterakciói: a gyógyszercsoport képviselői különböző mértékben lépnek interakcióba: 1) alkohollal. Általában az alkohol rontja a neurolepticumok hatásait. 2) Az amfetamin-származékok képesek antagonizálni a neurolepticumok hatásait, és fordítva. A neurolepticumok az amfetamin-származékokkal történő mérgezések antidotumainak is tekinthetők. 3) Alumínium- és magnéziumhidroxidot tartalmazó (antacidok) készítmények a neurolepticumok felszívódását gátolják és így azok hatásait csökkentik. 4) Neurolepticum és antidepresszív szerek egyidejű alkalmazásakor fokozott toxicitás (vizeletretenció, epilepszia) alakulhat ki. 5) Az  $\alpha$ -methyl-dopa elősegíti a neurolepticumok antipsychoticus hatásait, ugyanakkor a vérnyomáscsökkentő hatás is fokozódik együttes alkalmazás során. 6) A neurolepticumok antiparkinson szerekekkel történő együttadása (főleg az atipusos neurolepticumokat érdemes kombinálni) igen gyakori, és a neurolepticumok-indukálta parkinsonizmus tünetei így megszüntethetők, mely terápiás hatást eredményez. 7) Benzodiazepinek és barbiturátok fokozzák a neurolepticumok hatásait, csökkentik a schizophrenia pozitív és negatív tüneteit. 8) A neurolepticumokat gyakran kombinálják lítium kezeléssel, de ebben az esetben a neurolepticus malignus syndroma (NMS) kialakulása fokozott veszélyt jelent.

**A neurolepticumokat klinikai hatás és mellékhatásaik alapján két fő csoportra oszthatjuk:**

**A. Hagyományos (konvencionális) neurolepticumok csoportja:**

**FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**#HIBERNAL** inj., 0.5% és 2.5%-os. Sokrétű alkalmazását lehetővé teszi antipsychoticus, anticholinerg, antiserotonin, antiemeticus, analgeticus és narkózispotenciáló hatása. Alkalmazzák: motoros és pszichés nyugtalanság, schizophreniák, bipoláris depresszió maniás fázisa (psychoticus tünetek jelentkezésekor), epilepsziával együttjáró psychosisok esetén. Használják hibernációra (a hypothalamus hőszabályozó központjának gátlása, melynek révén az egyén hőmérséklete vacogás jelentkezése nélkül csökkenthető), narkózis potenciálására, nausea és vomitus csökkentésére, valamint neuralgiás és neuritises fájdalmak csökkentésére. Ellenjavallt: alkohol, narcoticumok és hypnoticumok okozta comás állapotokban. Májkárosodásban, keringési elégtelenségben, phaeochromocytomában, parkinsonismusban, vérképzőszervi bántalmak esetén és terhességben ugyancsak nem alkalmazható. Gyógyszerkölcsonhatás: tilos adni MAO bénítókkal (a centrális izgalom mértéke növekszik). Óvatosan adható a chlorpromazin benzodiazepinekkel (erősíti a központi idegrendszeri hatást), quinidinnel (kardiodepresszív hatás fokozódik), orális anticoagulánsokkal (hatásfokozódás) és orális antidiabeticumokkal (hatásfokozódás és hatáscsökkenés egyaránt előfordulhat). Napi adagja 3 x 25 mg, de legfeljebb naponta 200 mg. Gyermekeknek az adag általában felezendő.

++**CISORDINOL** tabl., (10 mg, 25 mg vagy 40 mg zuclopenthixolium chloratum), csepp (20 mg/ml zuclopenthixolum). A tioxantén csoportba tartozó, erősen sedatív, gyors hatáskezdettel rendelkező neurolepticum. Acut és chronicus eredetű schizophreniák és manias psychosis kezelésére használják. Extrapyramidalis mellékhatások kifejlődnek alkalmazása során. Keringési zavarok, glaucoma súlyosbodása, gastrointestinális zavarok gyakran jelentkeznek és epilepsziás rohamok provokálása is jellemző. Maximális napi adagja 40 mg lehet, a terápiát kis adaggal kell kezdeni majd fokozatosan emelni a kívánt hatás eléréséig.

++**CISORDINOL DEPOT** inj., (200 mg zuclopenthixolum decanoicum). Hatások és mellékhatások a Cisordinol-hoz hasonló. Adagolása 2-4 hetente 200-400 mg im.

++**CISORDINOL ACUTARD** inj., (50 mg vagy 100 mg zuclopenthixolum aceticum olajos inj.), Hatásai és mellékhatásai a Cisordinol-hoz hasonlóak, adagolása 50-150 mg naponta, melyet 3 naponként ismételnék a beteg állapota alapján.

+**TRUXAL** draszté (15 mg vagy 50 mg chlorprothixenum), inj., (50 mg chlorprothixenum), szuszpenzió (10 mg/ml chlorprothixenum). Hatások, indikációk és az adagolás az előző készítménnyel megegyező.

+**FLUANXOL-DEPOT** inj., (20 mg, 40 mg vagy 100 mg flupenthixolum decanoicum olajban). Thioxanthen származék, erős hatású, nem szedáló neurolepticum. Hatását a dopaminreceptorok gátlásán keresztül fejt ki. Alkalmazzák a legkülönbélebb schizophren és psychoticus állapotokban. Ellenjavallt alkohol, barbiturát és ópiátmérgezésekben. Terhességben és szoptatás alatt sem adható, mert átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Adagja egyszerre nem haladhatja meg a 400 mg-ot. A hatás az injekciót követően kb. 1 hét múlva alakul ki.

+**HALOPERIDOL** tabl., (1.5 mg haloperidolum), inj., (5 mg haloperidolum), csepp (0.2% haloperidolum). A butirofenon csoportba tartozó neurolepticum, a postsynapticus membránon gátolja a dopamin hatásait, tehát dopamin antagonistá hatásokkal rendelkezik. A legtipikusabb antipsychoticum. Erős fájdalomcsillapító, nyugtató és hányáscsillapító hatása van. Alkalmazzák psychomotoros nyugtalansággal együtt járó mania, acut és chronicus schizophrenia, téveszmék és hallucinációk kezelésére. Alkalmazzák időskori agitatio, agresszivitás, vándorlási kényszer, dadogás, hányás, csuklás kezelésére. Tilos adni bizonyos pyramidalis vagy extrapyramidalis neurológiai betegségekből, alkohol vagy egyéb KIR-re ható gyógyszer okozta KIR depresszióban. Tíz éves kor alatt sem szabad alkalmazni. Relatív ellenjavallt terhességben és szoptatás alatt. Mellékhatásként álmoság, extrapyramidalis reakciók (tremor, izomhypertonia) léphetnek fel, továbbá tachycardia, EKG zavarok, vörösvértestszám csökkenés, hyperpyrexia is kialakulhatnak. Mindezek mellett bőr, endokrin, gastrointestinális, légzési és látászavarok is megjelenhetnek. Természetesen a mellékhatások túladagolási tünetként is jelentkeznek, s ilyenkor a napi szokásos adagot csökkenteni kell. Napi adagja maximum 25 mg.

+**HALOPERIDOL DECANOATE** inj., (50 mg haloperidolum olajos injekció). A hatóanyag fokozatosan szabadul fel a készítményből és kb. 4 hétig biztosítja a terápiás hatást. Hatásai az előző készítménnyel megegyezők.

+**TISERCIN** tabl., (25 mg levomepromazinum hydrogenmaleinicum), inj., (25 mg levomepromazinum) . Fenotiazinok csoportjába tartozó neurolepticum. Elsősorban dopamin antagonistá, de antagonizálja a noradrenalin, szerotonin, hisztamin és acetilkolin hatásait is. A levomepromazin extrapyramidalis mellékhatásai enyhébbek, mint általában a típusos neurolepticumoké. Alkalmazzák motoros és psychés nyugtalanság, schizophrenia, agitatio depressio eseteiben, valamint epilepszia adjuváns kezelésére. Alvászavarban is alkalmazható, továbbá analgeticumok és anaestheticumok hatásának potenciózására. A levomepromazin

terhességben, májkárosodásban, keringési- elégtelenségben, narcoticum és alkohol intoxicációban nem használható. Tilos együtt adni MAO-inhibitorokkal és antihypertensiv szerekkel. A kezelést kis adaggal kell kezdeni, majd a dózis fokozatosan emelendő a kívánt hatás eléréséig. A napi adag maximum 250 mg lehet.

**#PIPOLPHEN** draszté ( 25 mg promethazinum hydrochloricum), inj., (50 mg promethazinum hydrochloricum). A promethazin a többi fenotiazin származékkal összehasonlítva gyenge antipsychoticum, de igen erős hatású H<sub>1</sub> blokkoló antihisztamin, s fájdalom- és hányáscsillapító hatással is rendelkezik. Elsősorban allergiás állapotok (urticaria, pruritus, serumbetegség, asthma bronchiale, anaphylaxias shock) kezelésére szolgál. Használják psychoticus betegek adjuváns kezelésére, nyugtalanság és alvászavar esetén, valamint nagy potenciálú neurolepticumok okozta parkinson jellegű tünetek enyhítésére (antimuscarin hatását kihasználva). Alkalmazzák narkózis potenciózására, valamint narcosis során fellépő hányás és hányinger megelőzésére. Mellékhatásként álmoság, aluszékonyság jelentkezik, ezért gépkocsivezetőknek nem adható. Nem adható a promethazin MAO gátlókkal együtt, májbetegségben, terhességben és szoptatás alatt. Óvatosan adható együtt fájdalomcsillapítókkal, sedato-hypnoticumokkal és antihypertensivumokkal a kialakuló hatásfokozódás veszélye miatt. Maximális napi adagja 50 mg.

## **B. Atípusos (lényegesen kevesebb extrapyramidalis mellékhatást okozó) neurolepticumok csoportja:**

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**++LEPONEX** tabl., (25 mg vagy 100 mg clozapinum), inj., (50 mg clozapinum). Gyorsan kialakuló sedatív és antipsychoticus hatásokkal rendelkeznek, viszonylag szelektív D<sub>4</sub> blokkoló. Olyan schizophren betegek is reagálnak a clozapinra, akik más gyógyszeres kezelésekre rezisztensek, s ilyen esetekben a készítmény hatékonynak mutatkozott a schizophrenia pozitív és negatív tüneteinek kezelésére egyaránt. A clozapin egyedülállósága abban nyilvánul meg, hogy nem okoz extrapyramidalis zavarokat, így parkinsonismust sem. Továbbá, a prolactinszintet sem emeli, így a mellékhatások között nem szerepel a gynecomastia, galactorrhoea és amenorrhoea sem. Alkalmazzák tehát az egyéb gyógyszerekre nem reagáló acut és chronicus schizophrenia kezelésére. Mellékhatásként agranulocytosist okozhat, mely általában a gyógyszer szedésének abbahagyása után megszűnik. Szédülés, fejfájás, hőszabályozási zavarok előfordulhatnak. Ritkán keringési collapsus is felléphet légzésdepresszióval és arrhythmiákkal együtt. Nem adható hypotóniában, shockban, anaemia és magas koponyaűri nyomás esetén. Csontvelő károsodást okozó gyógyszerekkel együtt ugyancsak nem alkalmazható. Adagolása kis dózissal (50 mg) kezdődik, ami fokozatosan emelhető maximum napi 900 mg-ig. A gyógyszert a tünetek megszűnése után fokozatosan csökkenő adagokban kell elhagyni.

**+DEPRAL** tabl., (200 mg sulpiridum). Atípusos neurolepticum, a presynapticus és postsynapticus D<sub>2</sub> receptorokat blokkolja. Kis adagban antiemeticus és élénkítő, nagy adagban pedig antipsychoticus és hallucinációt gátló hatásokkal rendelkezik. Alkalmazzák kis adagokban hányinger és szédülés ellen, közepes adagokban schizophrenia negatív tüneteinek enyhítésére és dominálónan gátlásokkal járó depressiv állapotok kezelésére. Magas dózisokban manias, psychoticus állapotokban és delirium esetén. A delirium viszonylag gyorsan kialakuló és általában fluktuáló tartalmi tudatzavar, melyre tájékozatlanság, emlékezetkihagyások és a figyelem csökkent rögzíthetősége jellemző, emellett gyakran

hallucinációkkal jár együtt. A sulpirid nem adható primer agitált agresszív betegeknek, ahol fennáll a symptoma-provocatio veszélye, továbbá epilepsziában, súlyos vese- és májkárosodás fennállásakor, valamint cardiovascularis megbetegedésekben. Kölcsönhatásba lép alkohollal és KIR-depresszánsokkal (hatásfokozódás). L-DOPA-val együtt funkcionális antagonizmus miatt nem adható. A terápiás hatás napi 200-1200 mg közötti dózisban jelentkezik.

**++TIAPRIDAL** tabl., és inj., (egyaránt 100 mg tiapridium chloratum). Atípusos benzamid származék, amelyet agitált és agresszív állapotok kezelésére használnak elsősorban alkoholista betegeknek. Levodopával együtt a funkcionális antagonizmus miatt nem adható. Antihypertensív készítményekkel együtt alkalmazva fokozódik a vérnyomás-csökkentő hatás. Alkohol fogyasztása tilos a kezelés alatt. Maximális adagja naponta 1200 mg.

**+RISPERDAL, +RISPERDAL CONSTA, +HUNPERDAL, +ROSIPIN, +RISPERIDON-RATIO** tabl., (1 mg, 2 mg, 3 mg vagy 4 mg risperidonum) és oldat (1 mg/ml risperidonum) inj., (25 mg, 37.5 mg vagy 50 mg risperidonum) Atípusos neurolepticum, az 5-HT<sub>2</sub> és D<sub>2</sub> receptorok hatásait antagonizálja, s ennek tulajdonítható az antipsychoticus hatás. Kötődik a H<sub>1</sub> és α<sub>1</sub> receptorokhoz is. A schizophrenia negatív és pozitív tüneteinek kezelésére szolgál. Extrapyramidális hatásai kismértékűek. Terhességben, szoptatáskor és 15 éves kor alatt tilos a készítményt alkalmazni. Maximum 16 mg adható naponta. A +RISPERDAL CONSTA injectió kéthetenként egyszer a hozzá tartozó biztonsági tűvel intramuscularisan, az intragluteális (egyik alkalommal az egyik, a másik alkalommal a másik oldalra adandó az injectió) helyre injekcióként kell adni. Intravénásan TILOS az alkalmazása!

**+SEROQUEL** tabl., (25 mg, 100 mg vagy 200 mg quetiapinium hydrogen fumaricum). Atípusos antipsychoticum, amely az 5-HT<sub>2</sub> és D<sub>2</sub> receptorok blokkolásával fejt ki hatását. A quetiapin nagy affinitással kötődik még a hisztamin és α<sub>1</sub> receptorokhoz is. Hatása szelektívnek mondható a limbicus rendszerre, hiszen chronicus alkalmazást követően a mesolimbicus rendszer A10 típusú neuronjainak depolarizációját hozza létre. Extrapyramidális mellékhatások ritkán és viszonylag kis intenzitással jelentkeznek. Alkalmazzák a schizophrenia pozitív és negatív tüneteinek a kezelésére. Gátolja a citochrom P450-es csoportba tartozó enzimeket, ezért csökkentheti az olyan gyógyszerek eliminációját, melyek a citochrom P450-es enzimrendszeren keresztül metabolizálódnak. Napi adagja a 800 mg-ot nem haladhatja meg.

**++SERDOLECT** tabl., (4 mg, 12 mg, 16 mg vagy 20 mg sertindolum). Chronicus schizophrenia kezelésére alkalmazzák, az acut schizophreniás psychosis kezelésére nem használható. Szívbetegségek esetén (pl. arrhythmia) nem alkalmazható. Nem alkalmazható a sertindol olyan gyógyszerekkel együtt sem, melyek hypokalaemiát okozhatnak. Szisztémásan adott ketokonazollal (antimycoticum) és itrakonazollal (széles hatásspektrumú antimycoticum) ugyancsak ellenjavallt a sertindol együtt adása. Terhességben, szoptatás alatt és gyermekkorban nem szabad alkalmazni. Napi adagja egyszeri alacsony (4 mg) dózissal kezdődik és maximum 20 mg lehet.

**++ZYPREXA** tabl., (5 mg, 7.5 mg vagy 10 mg olanzapinum). Atípusos neurolepticum, szerotonin (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>), dopamin (D<sub>1-5</sub>), és muszkarin (M<sub>1-5</sub>) antagonistá hatásokkal rendelkezik. Az olanzapin az 5-HT<sub>2</sub> receptorokhoz nagyobb affinitással kötődik, mint a D<sub>2</sub> receptorokhoz, extrapyramidális zavarokat ezért nem vagy csak kismértékben idéz elő. Alkalmazzák az olanzapint a schizophrenia pozitív és negatív, acut és chronicus tüneteinek kezelésére. Terhesség, szoptatás és 18 év alatti kor esetén nem alkalmazható. Mellékhatásként szédülés, orthostaticus hypotonia, szájszárazság, székrekedés, étvágnövekedés, súlygyarapodás, fényérzékenység, plazma prolactinszint emelkedés,

neurolepticus malignus syndroma (NMS) előfordulhat. Gyógyszerkölsönhatás: az olanzapin aktív szénnel való együttadása a felszívódást 60%-al is csökkentheti. A dohányzás és a carbamazepin (antiepilepticum) fokozhatja az olanzapin lebomlását. Kezdő adagja egyszerre napi 10 mg, a tünetektől függően a dózist napi egyszeri 5-20 mg között kell megválasztani. +**ABILIFY** tabl., (5 mg, 10 mg, 15 mg vagy 30 mg aripiprazolum). A készítmény a D2, D3, és D4 receptorok működését gátolja, így antipsychoticus hatása révén csökkenti a schizophrenia tüneteit. Ezenkívül 5-HT1A receptor antagonist/agonista, valamint 5-HT2 receptor antagonist hatásokkal rendelkezik. A hatás néhány hetes kezelés után jelentkezik. Maximális napi adagja 30 mg.



izommozgási tünetek jellemzik a dopamin túlsúly miatt. Ez a mozgászavar együtt jár demencia kialakulásával is. Ennek oka az, hogy a GABA csökkenése mellett csökken az acetilkolin szintézise is. Kimutatható továbbá az excitátoros aminosav-receptorok, pl. az N-metil-D-aszpartát (NMDA) fokozott aktivitása is. A Huntington-chorea kezelésére több lehetőség adódik, de máig csak a dopamin-antagonisták (D<sub>2</sub>-antagonisták) váltották be a reményeket. Ilyen D<sub>2</sub>-antagonista készítmény a Tiapridal.

Parkinson-syndroma: Ebbe a csoportba a Parkinson típusú megbetegedések szekunder formái tartoznak, melyek közé az alábbiak sorolhatók:

- a. Encephalitis után létrejött Parkinson-szerű tünetek.
- b. Idegrendszeri degenerációk miatt kialakult tünetek (systemás atrophia, corticobasalis degeneratio).
- c. Toxicus eredetű Parkinson-syndroma [Mn- és CO-okozta mérgezés, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin (MPTP) és származékai által kiváltott megbetegedés].
- d. Pseudoparkinsonismus, mely lehet gyógyszeres (reverzibilis: neurolepticumok, szemben az irreverzibilis toxicus eredetű parkinsonismussal), vascularis, traumas vagy tumor eredetű.

A Parkinson betegség kezelésére a következő lehetőségek állnak rendelkezésre:

1. A dopamin koncentrációjának emelése (szubsztitúciós terápia).
2. Neuroprotektív terápia, amelynek lényege az, hogy olyan gyógyszereket alkalmaznak, melyek a dopamint tartalmazó sejtek pusztulását meggátolják.
3. A cholinerg rendszer túlsúlyának gátlása.
4. Egyéb készítmények (nem a dopaminerg neurotranszmisszió hatását befolyásolják).

A parkinsonismus kezelésének 2 fő iránya lehetséges, a dopaminerg transzmisszió fokozása és a cholinerg transzmisszió gátlása.

1. A dopaminerg transzmisszió fokozásának lehetőségei:

Dopamin szintézis növelése: A dopamin nem képes átjutni a vér-agy gáton, ezért gyógyszerként prekursora, a levodopa (L-dopa) használatos. A bejuttatott L-dopa még az agyszövet elérése előtt jelentős mennyiségben dopaminná alakul, ami súlyos mellékhatásokat okozhat, mint pl. hányást és orthostaticus hypotoniát. A perifériásan jelenlévő L-dopa lebomlása meggátolható dekarboxiláz-gátlók (carbidopa, benserazid) alkalmazásával. Az endogén dopamintermelés fokozható a tirozin-hidroxiláz stimulációjával (tetrahydrobiopterin).

Dopamin lebontás gátlása: Ide sorolható a MAO-B enzimet gátló selegilin, valamint a centrálisan ható COMT inhibitor, a tolcapone is.

A dopaminagonisták direkt postsynapticus izgató hatása részben pótolja a dopamin funkcióit. Ezen csoportba sorolható a bromocriptin, mely direkt módon izgatja a postsynapticus dopamin receptorokat. Az apomorfinnak is van dopaminagonista hatása, de erre a célra (Parkinson-kór kezelése) nem használják. A bromocriptin a D<sub>2</sub> receptorokon parciális agonista, ezért az L-dopa és bromocriptin együttadása csökkenti a mellékhatásokat, hiszen mindkét készítményből kisebb dózis szükséges.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

Dopa és dopamin agonisták:

**++DOPAFLEX** tabl., (500 mg levodopum). A forgalomból a **Dopaflexet, mint egyedül levodopát tartalmazó készítményt, kivonták.** Viszont a levodopa dopa-dekarboxiláz



gátlóval kombinálva továbbra is használatos a lentebb felsorolt készítményekben. A levodopa a dopamin prekursora. A dopamin nem jut át a vér-agy gáton, viszont a levodopa igen, s bejutva az idegsejtekbe dekarboxiláció útján alakul át dopaminná. Alkalmazzák Parkinson-kórban, valamint nem-gyógyszeres eredetű Parkinson-syndromában. Nem alkalmazható súlyos endocrin, renalis, cardialis és pulmonaris megbetegedésekben, zártzúgú glaucomában, továbbá súlyos neurosis és psychosis állapotában. Szoptatás és terhesség alatt sem használható, valamint olyan kórképekben sem, ahol sympathicus izgatók adása ellenjavallt. A csontrendszer fejlődésének befejeződéséig (25 éves kor alatt) sem alkalmazható. Tilos adni MAO inhibitorokkal (kivétel az l-deprenyl), és olyan készítményekkel, melyek izgatják a sympathicus idegrendszert (potenciózzák egymás hatásait). Antihypertensiv szerekekkel együtt adva hypotonia léphet fel. A mellékhatások egyéni érzékenységtől függenek, hányinger, hányás, feszültségérzés fokozódása, hypotensio, orthostaticus collapsus, szívritmuszavarok előfordulhatnak. Álmatlanság, eufória, szorongás, szédülés, hallucinációk és psychosis ugyancsak létrejöhet. Napi adagja általában 3-4 g, de sokszor 6-8 g is adható volt.

**++MADOPAR 125 mg és 250 mg** tabl., (25mg/100mg vagy 50mg/200mg benserazidum/levodopum kombinációja), **++MADOPAR HBS caps.**, (25 mg benserazidum és 100 mg levodopum). A benserazid, hasonlóan a carbidopához, a perifériás dekarboxiláz enzim működését gátolja, ezért több levodopa érheti el a KIR-t és alakulhat át dopaminná. A kapszula alkalmazása az elhúzódó hatóanyagfelszabadulást biztosítja, így egyenletes és állandó gyógyszerkoncentráció alakul ki a plazmában. Hatásai mellékhatásai és kölcsönhatásai hasonlóak a Dopaflex esetében említettekhez. Maximális napi adagja nem haladhatja meg a 2000 mg levodopát.

**++BROMOCRIPTIN-RICHTER** tabl., (2.5 mg bromocriptinum). A bromocriptin ergot-alkaloid származék, mely direkt módon izgatja a dopamin-receptorokat, főleg a D<sub>2</sub> és D<sub>3</sub>-at. Előnyös a levodopa és bromocriptin kombinációja, mert csökkenti a mellékhatásokat. A bromocriptin a hypophysisre gyakorolt dopamin-izgató hatása révén csökkenti a prolactin szekrécióját is, ezért a hyperprolactinaemiával járó fertilitási zavarokat megszünteti. Alkalmazzák Parkinson-betegség és Parkinson-syndroma eseteiben önmagában, vagy kombinációban levodopával és carbidopával együtt. Használható továbbá prolactin-függő menstruációs zavarokban és az emlő cystás vagy fibrocysticus elváltozása esetén. Alkalmazzák a lactatio (tejelválasztás) gátlására, a korai tejelválasztás megakadályozására és a gyermekágyi mellfeszülés megszüntetésére is. Tilos adni Huntington-choreában, súlyos keringési elégtelenségben, endogén psychosisokban és terhességi toxemia esetén. Hosszabb ideig történő használata folyamán (parkinsonizmus) a máj, vese és vérképző rendszer funkcióinak ellenőrzése szükséges. Mellékhatásként kezdetben hányás, fejfájás, szédülés előfordulhat, de nem szükséges ekkor a kezelést abbahagyni, hanem hányáscsillapítót (pl. Daedalon) kell alkalmazni. Hallucináció és psychoticus tünetek gyakrabban jelentkeznek dopaminerg agonistáknál, mint levodopánál, ilyenkor megfontolandó a dopaminerg agonista dózisának csökkentése, súlyos esetben atípusos neurolepticum adása. Ritkán a bromocriptin hypotensiót is okozhat. A gyógyszert mindig étkezés közben kell bevenni, napi adagja egyénenként változó (általában 7-30 mg), de a 100 mg-ot nem haladhatja meg.

**+MIRAPEXIN 0.125 mg, 0.25 mg és 1 mg** tabl., (0.125 mg, 0.25 mg vagy 1.0 mg pramipexolum). Az ergot alkaloidoknál egyszerűbb szerkezetű dopamin-receptor agonista, fokozott affinitással a D<sub>3</sub> altípushoz. Feltételezik, hogy emellett a selegilinhez hasonló neuroprotektív hatással is rendelkezik, szabadgyökfogó tulajdonsága révén. Alkalmazható monoterápiában (enyhe parkinsonizmusban) és kombinálható levodopával és dekarboxiláz-gátlóval (súlyosabb Parkinson-kórban). Adása révén kisebb dózisú levodopa elegendő, ezen túl kedvezően befolyásolja a levodopa-kezelés során jelentkező nemkívánatos hatásokat is.

Napi dózisa 0.5-1.5 mg között van, melyet a kezdeti kis dózist fokozatosan emelve kell elérni. Mellékhatásprofilja hasonló a bromocriptinéhez. Attól eltérően viszont narcolepsiát (akaratlagosan befolyásolhatatlan, váratlan elalvások jelentkezése) okoz, szerencsére igen ritkán, mely a pramipexol elhagyásakor megszűnik.

**+REQUIP** tabl., (0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg vagy 5 mg ropinirolum). A pramipexolhoz hasonló szerkezetű, de főleg a D 2 receptorokhoz kötődő dopaminerg agonista. Monoterápiában enyhe tünetek esetén, levodopával és dekarboxiláz-gátlóval kombinálva előrehaladott parkinsonkór esetén adható. Csökkenti a levodopa igényelt dózist és nemkívánatos hatásait. Napi dózist (2-8 mg) fokozatosan kell felépíteni. Mellékhatásai hasonlóak a pramipexol esetén tapasztalhatókhöz, beleértve a ritka narcolepsiát is.

#### Amantadin származékok:

**++PK-MERZ** tabl., (100 mg amantadinium sulfuricum) infusio, (200 mg amantadinium sulfuricum 0.5 liter infusióban). **++VIREGYT-K** caps., (100 mg amantadinium chloratum). Kísérletes adatok alapján feltételezték, hogy dopamint szabadít fel a dopamin-raktárakból és gátolja a felszabadult dopamin újrafelvételét. Más vizsgálatok arra utalnak, hogy humán antiparkinson hatása inkább az NMDA (N-metil-D-aszpartát) típusú glutamátreceptor-funkció gátlásán alapszik. Mérsékelt anticholinerg hatással is rendelkezik, így tovább csökkenti a parkinsonizmus tüneteit. Nem csak antiparkinson-szerként, hanem eredeti indikációja alapján vírusellenes szerként is alkalmazzák. Parkinson-betegségben és a Parkinson-syndroma valamennyi esetében használható. Gyakran okoz nyugtalanságot, agitációt, álmatlanságot, ezért nem alkalmazható deliriumban. Epilepsziásoknál, valamint keringési zavarokban szenvedőknél fokozott orvosi ellenőrzés szükséges. Glaucoma, terhesség, máj- és veseelégtelenség esetén nem alkalmazható. Gyógyszerkölcsonhatás: más anticholinerg szerek a PK-MERZ tabl. hatását erősítik. Benzodiazepinek és antidepresszív szerek csak a vérnyomás folyamatos ellenőrzése mellett adhatók egyidejűleg. Maximális adagja napi 6 tableta. A kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni, mert a beteg állapota krízisszerűen romolhat.

#### MAO-B inhibitorok:

**++JUMEX** tabl., (5 mg vagy 10 mg selegilinium chloratum). **++SELEGILINE-MYLAN** tabl., (5 mg selegilinium chloratum). A MAO-B enzim viszonylag szelektív és irreverzibilis bénítója. A MAO-B gátlás növeli a dopaminerg tónust. Tiramiban gazdag ételek fogyasztásakor sem jön létre hypertóniás krízis, ugyanis a bél MAO-A enzim aktivitása épen marad, s az enzim elbontja a tiramint. Parkinson-kórban a betegség korai időszakában monoterápiaként is kiválóan alkalmazható. Előrehaladott Parkinson betegségben levodopa kombinációjával ugyancsak kiváló terápiás hatást lehet elérni, mivel a selegiline fokozza a levodopa hatását, ezért alacsonyabb levodopa dózisok is elegendőek a kívánt hatás eléréséhez. Tilos adni dopaminhiánnyal nem járó extrapyramidalis betegségekben (essentialis tremor) és Huntington choreában. A selegiline viszonylag kevés mellékhatással (szájszárazság, alvászavar) rendelkezik, viszont sympathicus izgatókkal való együttdadása hypertóniát okozhat, ezért az egyidejű alkalmazásuk nagy óvatosságot kíván. Alzheimer-kórban is hatékony, késlelteti az időskori dementia kifejlődését. Napi adagja általában 10 mg.

2. Anticholinerg készítmények: az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerkészítmények a muszkarin-receptorok (M-receptor) gátlásával fejtik ki a hatásukat, így ellensúlyozzák a

parkinsonismusban fokozott cholinerg transzmissziót. A csoportba az atropin illetve atropin-szerű hatású gyógyszerek tartoznak.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**++ATROPINUM SULFURICUM** inj., (1.0 mg atropinium sulfuricum). A muscarinerg transmissziót bénítja oly módon, hogy kompetitíve lefoglalja a postsynaptikusan elhelyezkedő M-receptorokat és meggátolja az acetylcholin által közvetített ingerületátadást. Alkalmazzák a (a) parkinsonismus kezelésén kívül (b) a mirigyszekréciók csökkentésére, (c) simaizomgörcs oldására (gyomor, bél, epe, vese), (d) cholinerg eredetű bronchusgörcsben és a (e) szív fokozott vagus tonusának csökkentésére, pl. sinus-bradycardia esetén. Használják továbbá (f) labirintuszizgalmon alapuló tengeri-betegségben, (g) egyes mérgezésekben (morfin, pilocarpin, légyölőgalóca, szerves foszforsavészterek, növényvédőszer). Ellenjavallt zárt zugú glaucoma, prostatahypertrophia, coronaria-sclerosis és szoptatás esetén. Mellékhatásként torokszárazság, mydriasis, palpitatio, akkomodációs zavarok (közelre nézéskor csak erőlködés után lesz a kép éles), vizeleti nehezítettség, obstipatio, bőrkiütések, erős psyches és motoros izgalom figyelhető meg. Gyógyszerkölesönhatásba lép (hatásfokozódást okozva) antihistaminokkal, neurolepticumokkal és egyes vérnyomás-csökkentőkkel (reserpin, guanetidin). Sympathomimeticumokkal funkcionális synergismus jelentkezhethet a szíven, a bronchusokban és a szemben egyaránt. Amantadinnal együtt alkalmazva fokozott anticholinerg hatás léphet fel. Átlagos napi adagja 1-2 mg, de egyes esetekben akár napi 50 mg is lehet (morfin- és szervesfoszforsav mérgezések esetén).

**++TREMARIL** tabl., (5 mg methixenium chloratum). A methixen a muszkarin-receptorokon ható parasympholyticum. Antihisztamin és direkt spasmolyticus hatással is rendelkezik, ezért kiválóan csökkenti a rigiditást és a tremort. Alkalmazzák a Parkinson-syndroma kezelésére, a többi anticholinerg szerhez hasonlóan elsősorban a tremort és a rigiditást csökkenti. Tilos használni zártzugú glaucoma, prostatahypertrophia, béltonia, szívritmuszavarok, myasthenia gravis fennállásakor, valamint alkohol-, altató-, fájdalomcsillapító- és psychotrop szerekkel történő mérgezésekben. Az adagolást individuálisan kell beállítani, kis kezdő adaggal (napi 5-10 mg) indítva a kezelést, majd fokozatosan emelve a dózist a kívánt hatás eléréséig. A Tremaril napi adagja akár 60 mg is lehet.

**+KEMADRIN** tabl., (5 mg procyclidinium chloratum). Anticholinerg aktivitással rendelkezik. A Parkinson-syndroma postencephaliticus és arterioscleroticus formáinak kezelésére alkalmazható. Használják még neurolepticumok okozta extrapyramidalis tünetek enyhítésére is. Mellékhatásként szájszárazság, szédülés, confusio, hallucináció előfordulhat. A procyclidin együttdadása más anticholinerg szerekkel nagy körültekintést igényel, mert a hatás fokozódik. Maximális napi adagja 30 mg, de 3-4 hónapos kezelést követően 2-3 hét szünetet kell tartani a gyógyszeres kezelésben.

### **3. Egyéb készítmények.**

Ezen készítmények közé sorolhatók a benzodiazepin származékok és egyes antiepilepticumok is, melyek az abnormális akaratlan mozgások csökkentésében játszanak szerepet. Ezért itt ezen készítményeket részleteiben nem tárgyaljuk (azok részletes tárgyalásra kerültek az benzodiazepinek és antiepilepticumok fejezetben), csak néhány forgalomban levő gyógyszerkészítményt sorolunk fel az alábbiakban, melyek alkalmasak a parkinsonismus tüneteinek csökkentésére.

+**AURORIX** tabl., +**RIVOTRIL** tabl., és inj., +**CLONAZEPAMUM-TC** tabl., +**SEDUXEN** tabl., inj.

## **X. AZ ALZHEIMER-KÓR (ALZHEIMER DISEASE)**

Az elbutulás (demencia) kezelése egyre fontosabb szerep játszik a gyógyszeres terápiában. A demencia témaköre tulajdonképpen a pszichofarmakológia területéhez tartozik, kialakulásának mechanizmusa még nem teljesen tisztázott, ezért a demencia gyógyszeres terápiája sem teljesen egyértelmű. A demenciák kialakulásának oka az idegsejtek pusztulása, melyet ma még nem tudunk megakadályozni (kivéve az exogén toxicus eredetűeket), de lassítani igen. A demenciák folyamatainak biokémiai alapon történő megismerése és elkülönítése az elmúlt évtizedben jelentős mértékben fejlődött, így a terápiás megközelítés is racionálisabbá vált, mely a demenciák típusaitól függően különböző. A demenciák közül a leggyakoribbak: 1. Alzheimer típusú, 2. frontális típusú, 3. Levi-testes, valamint a 4. vascularis típusú demencia.

Az Alzheimer-kór kezelésére alkalmazott készítmények a (i) cholinesterase bénítók, (ii) nootropicumok, (iii) antioxidánsok és (iv) egyéb mechanizmus útján ható készítmények.

(i) A cholinesterase bénítók alkalmazása azon alapszik, hogy a substantia innominata cholinerg neuronjainak pusztulása miatt megkevesbedett acetilkolin tartalmat növelik a KIR-ben. A cholinesterase gátlók hatását 3 havonta ellenőrizni kell a kezelőorvosnak a napi tevékenység felméréssel. Az Aricept (donepezil) reverzibilisen gátolja az agyban lévő acetilcholinesterase működését, így fokozza a cholinerg rendszer aktivitását. Az egyéb szövetekben található cholinesteraset csak kismértékben befolyásolja. Az Aricept a butyryl cholinesterase működését nagyságrendekkel kisebb mértékben befolyásolja, mint az acetilcholinesterase működését. A rivastigmin, metrifonát és a Nivalin (galanthamin) ugyancsak a cholinesterase működését gátolják, s így enyhítik az Alzheimer-kór tüneteit. A physostigmin hatásos ugyan az Alzheimer-betegség kezelésében, de 2-3 hónapos kezelést követően a súlyos mellékhatások (pl. hányinger, hányás az estek 50%-ban) kérdésessé teszik a készítmény klinikai bevezetését.

A (ii) nootropicumok javítják az idegsejtek anyagcseréjét az ATP forgalom fokozásával, s így neuroprotektív hatásokkal rendelkeznek. A piracetam (Cerebryl, Lucetam, Noodis, Nootropil) javítja a rövidtávú memóriafunkciót, s így megkönnyíti a tanulást. A kognitív funkciók hanyatlását is részben gátolja. A vinpocetin (Cavinton) a catecholaminok felszabadulását fokozza az intracelluláris cAMP szint emelkedésén keresztül, s így öszpontosítja a figyelmet a tanulás és memória folyamata során. A készítmény javítja a keringést is a központi idegrendszer ereinek tágításával. Nagy beteganyagban végzett klinikai vizsgálatok újabban megkérdőjelezték a vinpocetin hatékonyságát. A Ginkgo biloba (kínai páfrányfenyő) kivonatának fő alkotórésze a flavonoid tartalmú antioxidánsok, melyek az oxigén szabadgyökök eltávolításával megakadályozzák a szabadgyök-indukálta károsodásokat. A kivonat (extraktum) gyulladásgátló és oedemaellenes hatásokkal is rendelkezik. Hatékonyságát igazolták ischaemia miatt sérült agyterület funkciójának helyreállításában is.

Az (iii) antioxidánsok az oxigén- és szénközpontú szabadgyökök megkötésével mérséklék az idegsejtek és a sejtmembrán anyagcseréjében a szabadgyökök által előidézett károsodásokat, így védelmet nyújtanak az idegsejtek pusztulásával szemben. Ezen csoportba sorolható az aszkorbinsav, E-vitamin és a selegilin (Jumex, MAO-B-bénítő gyógyszer, amely szabadgyök megkötő tulajdonsággal is rendelkezik). Ebbe a csoportba is besorolható még a Ginkgo biloba (kínai páfrányfenyő) kivonata (Tebofortan, tebonin, gingium, ginkgold,

tanakan), melynek hatásmechanizmusa sokrétű. Szabadgyökfogó hatásánál fogva oedema, ischaemia, hypoxia ellen nyújthat védelmet. A kivonat gyulladásgátló és neuroprotektív anyagokat is tartalmaz. A demenciák különböző formáiban egyaránt hatásosnak bizonyultak. A ginkgo kivonatok igen csekély mellékhatásokkal rendelkeznek, biztonságosan alkalmazhatók.

Az (iv) egyéb. Alzheimer-kórban alkalmazott készítmény között jöhetnek szóba a nem szteroid gyulladásgátlók (ibuprofen), az ösztrogének (neurotrop faktorok termelését fokozzák, facilitálják a synaptogenesisist, és antioxidáns hatással is rendelkeznek), N-metil-d-aszparaginsav receptor antagonisták (pl. az amantadin, a glutamáterg mechanizmus gátlása révén az apoptosis hajlam csökkentésében játszanak szerepet). Vascularis demenciában alkalmazható ergot-alkaloid a hydergin, melyet eredetileg vasodilatatorként használtak. A thrombocytá aggregációt gátló szerek közül az acetilszalicilsavat és a pentoxifyllint vélik vascularis demenciában hatásosnak. Az egyéb csoportba tartozó szerek hatékonyságát teljes egészében még nem sikerült bizonyítani klinikai beteganyagon, hiszen lassan előrehaladó betegségről van szó, ráadásul a sejtpusztulás (feltehetően apoptosis révén) sebessége egyénenként különböző. Az eredmények arra utalnak, hogy a betegség kialakulásában az idegsejtek plaszticitása és az egyén iskolázottsága ugyancsak fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**ARICEPT** tabl., (5 mg vagy 10 mg donepezilium chloratum), a központi idegrendszer reverzibilis kolineszteráz bénítója. Alkalmazzák enyhe és közepesen súlyos Alzheimer-betegség kezelésére. Terhességben és szoptatás időtartama alatt ellenjavallt. Napi adagja 5 mg egyszeri alkalommal legalább egy hónapon keresztül, s ezt követően, ha szükséges, a napi adag maximálisan 10 mg-ra emelhető.

+**NIVALIN** inj., (0.25% vagy 1% galantaminum hydrobromicum ampullánként). A hóvirágból izolált reverzibilis cholinesterase gátló, az Alzheimer-megbetegedésen kívül alkalmazzák myasthenia gravis, dystrophia musculorum progressiva, neuritis, polyneuritis és egyéb cerebrális keringési zavar okozta motoros és érzékszervi zavar kezelésére, valamint csökkent simaizomtonus helyreállítására. A galantamin a kurare hatását is közömbösíti. Ellenjavallt epilepszia, asthma bronchiale, stenocardia (angina-szerű koronária spazmus) és bradycardia esetén. Maximális napi adagja felnőtteknek 2,5-10 mg subcutan. Forgalomból kivonták.

+**CEREBRYL** tabl., (800 mg), infusio (12 g) +**LUCETAM, MEMORIL** tabl., (400 mg vagy 800 mg), +**NOOTROPIL** tabl., (800 mg és 1200 mg), oldat (33%-os), inj., (3 g), infusio (12 g). Valamennyi az itt felsorolt készítmények közül piracetamum-ot tartalmaz. A piracetam hatásmechanizmusa sokrétű és nem pontosan ismert. Fokozza a neuronok ATP-termelését, a dopaminerg és cholinerg transzmissziót, ugyanakkor gátolja a glutamáterg ingerületátvitelt, továbbá emeli az acetilkolin koncentrációját a központi idegrendszerben. Alkalmazható idős korúak memória-, hangulat- és magatartászavarainak kezelésére, tanulási nehézségekkel küszködő gyermekek teljesítményének fokozására, továbbá stroke, myoclonus corticalis, műtéti hypoxia, nystagmus és vertigo (szédülés) kezelésére is. Tilos adni súlyos veseelégtelenségben és terhesség fennállásakor. Mellékhatásként agitatio, nyugtalanság, álmatlanság gyakran előfordul, ezért este ne adjuk. Szokásos adagja felnőtteknek 4-8 g, de a maximális adag nem haladhatja meg a 20 g-ot. Gyermekek esetén ez az adag felére csökkentendő.

**TEBOFORTAN** tabl., (40 mg extractum Ginkgo bilobae siccum), **TANAKAN** tabl., (40 mg extractum Ginkgo bilobae siccum), **GINGIUM** tabl., és oldat (40 mg extractum Ginkgo

bilobae siccum) **BILOBIL FORTE** tabl.. (80mg extractum Ginkgo bilobae siccum). Alzheimer betegségben a memoria és az agyi keringés javítására alkalmazzák, használható ezenkívül bármilyen eredetű demenciában is.

**GINKOR FORT** caps., (14 mg extractum Ginkgo biloba, 300 mg heptaminolium chloratum és 300 mg troxerutinum kombinációja). Nem az Alzheimer betegség kezelésére alkalmazzák, hanem venolymphaticus tünetek („nehéz lábak”, fájdalom, lábakon kezdődő decubitus) és acut aranyeres krízis kezelésére alkalmazzák. Maximális napi adagja 7 capsula.

## XI. A MIGRAIN

A migrain rohamokban jelentkező, többnyire féloldali lüktető jellegű különböző intenzitású fejfájás, melynek egy rohama kezelés nélkül 4-72 óráig tart. A fejfájás lehet: (1) cephalgia, amely viszonylag rövid ideig tartó enyhe fájdalom, (2) cephalaea, chronicus súlyos fájdalom, és (3) hemicrania, mely féloldali fejfájásban, látászavarban, nauseaban nyilvánul meg.

A migrain létrejöhet aura nélkül vagy aurával. Az aura nélkül létrejövő migraint migrain simplexnek vagy közönséges migrainnek is nevezik. Az aurával együtt járó migraint klasszikus vagy komplikált migrainnek is hívják. Az aura (a betegnek az a megérzése, hogy a roham be fog következni) fokozatosan, 20 percen belül alakul ki, látászavarok (szikra vagy növekvő színes karikák látása, homályos látás, esetleg látótérkiesés) jellemzik. Ezt követően lüktető fejfálys, hányinger, hányás és photo- illetve phonophobia (kóros fény- illetve hangérzékenység) alakul ki.

A migrain keletkezésének okaira különböző elméletek alakultak ki:

(1) A vascularis teória középpontjában a thrombocyta (vérlemecke) áll, ugyanis aggregációjuk révén a thrombocytákból szerotonin (5-HT) szabadul fel, amely az érfalba diffundálva érösszehúzódást eredményez, s az érszűkület felelős az aura-jelenségekért (szikralátás, látótérkiesés). Továbbá a mastocytákból felszabaduló hisztamin és proteolyticus enzimek hatására a megjelennek az érfalban a plazmakininiek, neurokininiek, P-anyag és bradykinin, melyek „steril” gyulladást eredményeznek s így fájdalmat váltanak ki. Azt is igazolták, hogy az előbb említett anyagok nem csak „steril” gyulladást válthatnak ki, hanem az endothelsejtek foszfolipáz rendszerét is aktiválják. Az inozitolfoszfat metabolikus termékei indukálják a prostacyclin és a nitrogén monoxid felszabadulását, melyek erőteljes vasodilatatiót okoznak. Továbbá, a prostacyclin és a nitrogén monoxid gátolják a thrombocyta aggregatiót, védve így az artériák thromboticus elzáródását. A migrain azon szakaszában, mikor a plazma szerotonin szintje csökken, a nagy erek és az arteriovenosus anastomosisok ellazulnak, ezért a szöveti keringés csökken, ischaemia, oedema alakul ki.

(2) A neurogén elmélet az agykéreg-agytörzs-gerincvelő-mellékvese által létrehozott vegetatív innervatio kombinálására épít. Az elmélet alapján impulzusok érkeznek az agytörzsbe a (i) kéregből (válasz a külső stresszre), a (ii) thalamusból (hang- és fényingerekre) és a (iii) hypothalamusból (a megváltozott belső fiziológiás folyamatokra). Ennek hatására az agytörzsből a kéregbe vezető szerotonin és noradrenerg rostok aktiválódnak, mely stimulusok érszűkületet okoznak. A locus coeruleusból származó ingerületek a leszálló pályák közvetítésével a mellékveséből további noradrenalin szabadítanak fel, s a felszabaduló noradrenalin stimulálja a szerotonin „releasing factor”-t (SRF), melynek következtében a vérlemezkékből szerotonin szabadul fel. A felszabadult szerotonin fokozza az érfalban lévő receptorok érzékenységét és ezáltal a nervus trigeminus által szállított afferens (érző) impulzusok mennyiségét, s az eredmény vasoconstrictio lesz.

(3) Trigemino-vascularis teória szerint a durális erekben a szerotonin szint emelkedése miatt fokozódik a trigeminális ganglionsejtek izgalma, ennek következtében különféle neuropeptidek szabadulnak fel (calcitonin gene related peptide, substance P, vasoactive intestinalis polipeptide). Ezen peptidek erőteljes értágító hatással rendelkeznek, de fokozott vasculáris permeabilitációt és fehérje exudációt okoznak, s ezért gyulladás alakul ki (gyulladás mediátorok szabadulnak fel).

**A migrain terápiaja:** A megelőzés alapja a stressz kiiktatása, valamint bizonyos ételszínezékek, élelmiszerek (csokoládé és tiramin tartalmú ételek, pl. sajt, vörösbor, halmáj) és gyógyszerek (pl. hormonális fogamzásgátlók) mellőzése. A terápia lehet roham vagy intervallum terápia. Intervallumterápiát akkor alkalmazunk, amennyiben a rohamok száma havonta 5 vagy annál több, illetve ha a rohamterápia nem hoz megfelelő eredményt.

A rohamterápiára használt készítmények lehetnek (i) szerotonin-1 receptor (5-HT<sub>1D</sub>) agonisták, (ii) nem kábító fájdalomcsillapítók, (iii) centrális támadáspontú dopamin antagonisták.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+IMIGRAN, SUMATRIPTAN ORION, CINIE** tabl., (100 mg sumatriptanum succinicum), és inj., + autoinjector (6 mg sumatriptanum succinicum). A sumatriptan szelektív 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonista, mely az arteria carotis szelektív összehúzódását okozza anélkül, hogy befolyásolná az agyi keringést. Az arteria carotis az extracranialis és intracranialis szövetek, köztük az agyburkok vérellátását biztosítja, mely utóbbiak ereinek dilatációja jelentős szerepet játszik a migrain kialakulásában. Alkalmazzák aurával vagy aura nélkül jelentkező migrain kezelésére, valamint cluster típusú fejfájás (intenzív, egyoldali, retro- vagy periorbitalis, gyakran éjszaka jelentkező, kb. 1 óráig tartó fájdalom) terápiájára. Profilaxisra nem használható. A sumatriptan a vérnyomás rövid ideig tartó növekedését okozhatja, ezért csak óvatosan adható ergotaminnal, hiszen a vérnyomást emelő hatások összegződhetnek. Noha viszonylag szelektív a craniális erekre, óvatosan adandó ischaemiás szívbetegségben és Raynaud-kórban. Dózisa tablettá formájában napi 1 tablettá, injekció alkalmazásakor maximum 2 injekció/nap.

**ASPIRIN** rágótabl., (500 mg acidum acetylsalicylicum), **ASPIRIN 100** tabl., (100 mg acidum acetylsalicylicum), **ASPIRIN plus C** (400 mg acidum acetylsalicylicum + 240 mg acidum ascorbicum) pezsgőtablettá, **ALKA-SELTZER** pezsgőtabl., (324 mg acidum acetylsalicylicum + segédanyagok), **ASTRIX** caps., (100 mg acidum acetylsalicylicum), **KALMOPYRIN** tabl., (450 mg acidum acetylsalicylicum + segédanyag). Az acetylsalicylsav fájdalomcsillapító, gyulladásgátló, rheuma ellenes és hőcsökkentő hatásokkal rendelkezik, melyek háttérben a ciklooxygenáz enzim gátlása, így a prosztaglandin szintézis csökkenése áll. Az acetylsalicylsav gátolja a thrombocyta aggregációt is, ezért a migrain intervallumterápiájára is használható. Alkalmazzák rheumás és egyéb eredetű (neuralgicus) fájdalmak csillapítására, migrain rohamterápiában, láz és influenzás fertőzések eseteiben. Ellenjavallt salicylat okozta allergiában, gyomor és nyombélfekély eseteiben, valamint 3 éves életkor alatt. Relatív ellenjavallt asthmában, máj- és vesekárosodásban, továbbá oxalát kövesség esetében. Fejfájás és fülzúgás, vesekárosodás csak magas dózisok folyamatos alkalmazásakor alakul ki. Ritkán asthmás rohamot és thrombocytopeniát okozhat. Gyógyszerkölsönhatásba lép egyéb thrombocyta aggregációt gátló és anticoagulans szerekkel (kumarinok, heparin), azok hatásait fokozza. Az acetylsalicylsav gyomor és bélvérzést okozó hatása glukocorticoidokkal fokozódik. Maximális napi adagja az

acetylsalicylsavszármazékoknak felnőtteknél nem haladhatja meg a 4 grammot (ennél több csak rheumatoid arthritisben adható a toxicus tünetek megjelenéséig).

+**CERUCAL** tabl., (10 mg metoclopramidium chloratum). A metoclopramid centrális támadáspontú dopamin antagonistá készítmény, de mindemellett perifériás cholinerg izgató hatással is rendelkezik. Erős hányáscsillapító, valamint gyomor és vékonybél passage-fokozó hatással is rendelkezik. Hányáscsökkentő hatását a chemosensitiv trigger zóna dopamin-receptorainak gátlásával éri el. Javallat: migrain, gyomor-bél traktus motilitászavarok, gyomornyálkahártya gyulladás, émelygés, hányás, koponya- és agysérülések, diabéteszes gastroparesis (nincs gyomortartalom ürülés) esetén. A metoclopramidot postoperatív béltonia megelőzésére is alkalmazzák. Tilos adni mechanikus bélelzáródás, mellékvesevelő tumor, a gyomor-bél traktus vérzése, epilepszia, haemoglobinképzési zavarok esetén. Szoptatás alatt anyának és 2 éves kor alatt tilos alkalmazni. Gyermekeknél óvatosan adandó tardiv dyskinesia (KIR eredetű mozgászavar) veszélye miatt. Mellékhatásként fejfájás, fáradtság, szédülés, nyugtalanság és hasmenés kialakulhat. A metoclopramid tartós alkalmazásakor prolaktinszint emelkedés létrejöhet, s idős betegekben parkinsonizmust provokálhat. Adagolása életkortól függő, de általában a napi adag a 30 mg-ot nem haladhatja meg.

+**MIGPRIV** por oldathoz, (900 mg acidum acetylsalicylicum és 10 mg metoclopramidium chloratum kombinációja). A metoclopramid centrális támadáspontú hányáscsillapító. Antiemeticus hatása a hányásközpont dopamin receptorainak blokája miatt jön létre. Analgeticus hatását az acetylsalicylsav komponens fejt ki a prosztaglandin-szintézis gátlása útján. A készítmény napi adagja 3 gramm lehet.

Az intervallumterápiára használt készítmények lehetnek (i)  $\beta$ -receptor blokkolók, (ii) kalcium csatorna gátlók, (iii) a szerotonin és noradrenalin visszavételét gátló antidepresszánsok (Teperin draszté és inj.), (iv) biogénamin (5-HT<sub>2B, C</sub> és hisztamin) receptor-blokkolók és (v) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (különösen acetylsalicylsav).

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**PROPRANOLOL** tabl., (40 mg propranololium chloratum), +**HUMA-PRONOL** tabl., (40 mg propranololium chloratum), A propranolol egyaránt blokkolja a  $\beta_1$  és  $\beta_2$  receptorokat, elsősorban antiarrhythmias szerként alkalmazzák, továbbá angina pectorisban és renalis hypertoniában, szorongásos tachycardiában. Jó hatású a migrain (aurával vagy aura nélkül) kezelésében, mert gátolja a szerotonin noradrenalin-mediálta felszabadulását a thrombocytaból. Kizárólag a propranolol alkalmas a migrain kezelésére a béta-blokkolók csoportjából, mert nagy lipidoldékonysága miatt bejut a KIR-be, míg a többi béta blokkoló kevésbé lipidoldékony, és ezért nem jut át a vér-agy gáton. Kontraindikált AV-blokk, bradycardia, asthma bronchiale, hypotonia és terhesség esetén. A propranololt MAO-bénítőkkel együtt adni ugyancsak tilos. Negatív inotrop hatású szerekkel (kalcium antagonisták) a hatás összegződik. Maximális adagja 200-240 mg/nap.

+**SIBELIUM** tabl., (10 mg flunarizinum). Nem szelektív kalcium csatorna blokkoló migrain ellenes készítmény. Az extracelluláris kalcium intracelluláris térbe történő beáramlását gátolja. Alkalmazzák a migraines roham megelőzésére, az akut rohamok megszüntetésére viszont nem alkalmas. Mellékhatásként átmeneti álmoság, fáradtságérzés, súlygyarapodás előfordulhat. Tartós kezelés során depressziót és parkinsonizmust idézhet elő, különösképpen idős korban. A flunarizin fokozza az altatók és alkohol hatásait. Tilos adni depresszió,



Parkinson-kór és az extrapyramidális rendszer egyéb zavarai. Tejjel kiválasztódik, ezért szoptatás alatt az anyáknak adni ugyancsak kontraindikált. Napi adagja 10 mg lefekvés előtt.

+**DIVASCAN** tabl., (2.5 mg iprazochromum). Meggátolja a biogén aminok hatásainak kifejlődését, tehát gátolja a szerotonin, noradrenalin és hisztamin hatásait. Alkalmazzák a migrain és egyéb vascularis eredetű fejfájás megszüntetésére. Az acut roham kezelésére nem alkalmas. Hatása lassan alakul ki, ezért a Divascan-t 2-3 hétig kell szedni, mire kialakul a kívánt hatás. Adagja naponta maximum 3 x 4 tableta.

++**KEFALGIN** draszté (0.2 mg ergotaminium tartaricum + 5 mg extractum belladonnae siccum + 60 mg coffeinum + 150 mg aminophenazonum kombinációja). Kombinált készítmény, kizárólag a migrain kezelésére alkalmazzák. Kezdeti adagja 2 draszté, s ha nem szűnik meg a fájdalom, akkor 30 percenként további 1 draszté szedhető, de maximum 6 draszté naponta, illetve hetente maximum 12 draszté. A roham kialakulását is gátolja tartós szedés során, de az acut rohamot is képes megszüntetni.

+**VASALGIN** tabl., (100 mg proxibarbalum). Barbiturát származék, sedatív hatása van, bár forgalomban van, nem tekinthető korszerű készítménynek. A migrain terápiájára alkalmas önmagában vagy egyéb migrain ellenes szerekkel együtt kombinációban. Elsősorban a migrain megelőzésére szolgál. Maximális napi adagja 3 x 2 tableta.

## XII. CENTRÁLIS ÉS PERIFÉRIÁLIS IZOMRELAXÁNSOK

A harántesíktolt izomok relaxánsait két nagy csoportra oszthatjuk, **I.** a centrális támadásponttal és **II.** a perifériás támadásponttal ható készítmények csoportjára. A perifériás támadáspontú izomrelaxánsok további két alcsoportját különböztetjük meg, mégpedig a (A) depolarizáló és a (B) nem depolarizáló izomrelaxánsokat.

### I. Centrális támadáspontú izomrelaxánsok:

A központi idegrendszeri megbedegedések során (stroke utáni állapotok, gyulladások, demyelinizációs károsodások), továbbá degeneratív vagy gyulladással eredetű rheumás betegségekben számos esetben a vázizomzat spasticus tónusfokozódása figyelhető meg, mely igen erős fájdalmat és mozgáskorlátozottságot okoz a betegek számára. A vázizomzat görcsét a sedato-hypnoticumok is oldják, de ezek a készítmények nem sorolhatók közvetlenül a centrális izomrelaxánsok csoportjába, hiszen azok főhatásait elsősorban más terápiás célokból használják ki. A szorosabb értelemben vett centrális izomrelaxánsok elsősorban a vázizomok nyugalmi tónusát csökkentik a gamma rostok funkcióinak blokkolása és a fájdalom gerincvelői szintű feldolgozásának gátlása útján, de számottevően nem befolyásolják az adott izmok akaratlagos összehúzódását.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ CENTRÁLIS IZOMRELAXÁNSOK:**

+**BACLOFEN-POL** tabl., (10 mg vagy 25 mg baclofenum). A presynapticus GABA<sub>B</sub> receptorokat szelektíven izgatja (agonista hatás). A gerincvelőben gátolja mind a mono-, mind a polysynapticus reflexek intenzitását. Csökkenti az  $\alpha$  és  $\gamma$  motoneuron rendszer ingerelhetőségét és aktivitását. Kisebb mértékben gátolja a gerincvelő vegetatív reflexeit is. A baclofen a vázizomzat görcsének csökkentése révén a fájdalmat indirekt módon is képes csökkenteni. Alkalmazzák degeneratív, traumás, fertőző eredetű spinalis izomgörcsökben, sclerosis multiplexben. Használják továbbá az izomspasticitás növekedése miatt cerebrális poliomyelitis, apoplexiás insultusok, degeneratív és neoplasmás eredetű KIR károsodás

utókezelésére. Tilos alkalmazni Parkinson-kór, epilepszia és psychosisok esetén. Mellékhatásként álmoság, émelygés, szédülés és hányás alakulhat ki. Ritkán légzésdepressio, kimerültség, alvászavar, obstipatio és szív-keringéskészlet zavara is megfigyelhető. A baclofen gyógyszerkölsönhatásba lép KIR depresszánsokkal (sedatio fokozódás), tricyclícus antidepresszánsokkal (izomhypotonia fokozódás), levodopával és carbidopával (hallucináció, agitáció alakul ki) és antihypertensívumokkal (fokozott vérnyomásesés). Optimális adagja 30-75 mg, naponta 3 részletben elosztva.

**+LIORESAL** tabl., (10 mg vagy 25 mg baclofenum). Alkalmazása, mellékhatásai és gyógyszerkölsönhatása az előbbihez hasonló.

**+MYOFLEXIN** tabl., (250 mg chlorzoxazonum). Hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy gátolja a gerincvelő polysynapticus neuronjaiban az ingerületáttevődést. Alkalmazzák myalgia, rheumatoid arthritis, spondylarthrosis, izomkontraktúra és sérülés okozta izompanaszok esetén. Mellékhatásként gastrointestinalis tünetek, hányinger, icterus, rossz közérzet és hypotonia kialakulhat. A Myoflexin központi idegrendszeri depresszánsokkal óvatosan adható a depresszió fokozódása miatt. Tilos alkalmazni a májműködés zavarakor és gyógyszerátérzékenységben. Maximális napi adagja 4 x 250 mg.

**+RELAXIL-G** inj., (500 mg guaifenesinum ampullánként). A polysynapticus reflexek gátlásával fejt ki centrális izomrelaxáló hatását. Elsősorban a hasi és végtagizmok tónusát csökkenti. Alkalmazzák abdominalis és végtagsebészeti beavatkozások során az izomtónus csökkentésére. Alkalmazzák még tetanus, electroshock, rheumás kontraktúra kialakulása esetén az izomtónus csökkentésére. Mellékhatásokra és gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozólag jelenleg információ nem áll a rendelkezésünkre. A Relaxil-G intravénásan és intramuscularisan egyaránt alkalmazható. Egyszeri adagja 1 g, s ennek hatása kb. 30 percig tart, de hosszabb műtétek során a hatás fenntartása érdekében akár 10 g is adható.

**+MYDETON, +MYDERISON** draszté (50 mg vagy 100 mg tolperisonium chloratum).

**+MYDETON** bélben oldódó draszté (150 mg tolperisonium chloratum), **+MYDETON, +MYDERISON** inj., (100 mg tolperisonium chloratum plussz 2.5 mg lidocainium chloratum). Elsősorban centrálisan ható antimuszkarin és kisebb mértékben antinicotin cholinolyticum. Alkalmazzák olyan organicus neurologiai megbetegedésekben, mikor a harántcsíkolt izomtónus fokozódik (sclerosis multiplex, encephalomyelitis, piramispálya sérülése). Tilos adni gyermekeknek, terhességben, szoptatás alatt és a készítménnyel szemben való túlérzékenység esetén. Gyógyszerkölsönhatásai nem ismeretesek, így benzodiazepinekkal és nem steroid gyulladásgátlókkal együtt is alkalmazható. Napi adagja maximálisan 450 mg.

**+SIRDALUD** tabl., (2 mg vagy 4 mg tizanidinum). Az izomtónus fokozódásáért felelős polysynapticus reflexeket gátolja, főképp a neuronokban felszabaduló serkentő mediátorok csökkentésével, melynek háttérében  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonizmusa állhat. A neuromuscularis transmissiót nem befolyásolja. Használják olyan izomgörcsökben, melyekben a gerincoszlop funkcionális zavarai mutatkoznak. Mellékhatásként álmoság, szédülés, vérnyomásesés kialakulhat, ezért járművezetőknek nem adható. Vérnyomáscsökkentőkkel és nyugtatókkal való együttes alkalmazás során a Sirdalud nagy körültekintéssel adható. Maximális napi adagja 36 mg.

## **II. Perifériás támadáspontú izomrelaxánsok:**

**(A) Depolarizáló izomrelaxánsok:** A csoportba tartoznak azok a készítmények (suxamethonium, suxethonium, decamethonium), melyek a motoros véglemezt az acetilkolinhoz hasonlóan, de tartósan depolarizálják. Olyan nicotinerger agonisták, melyeket a

synapticus részben levő cholinesterase gyakorlatilag nem bont. A tartós depolarizáció következtében a feszültségvezérelt nátriumcsatornák inaktiválódnak, ezért a továbbiakban nem ingerelhető az izom. Az ideális depolarizáló izomrelaxáns olyan készítmény lenne mely (i) rövid hatástartamot biztosít, (ii) nem kumulálódik, (iii) hatása könnyen antagonizálható, (iv) nincs hatása a vegetatív ganglionokra, a hisztaminfelszabadulásra és a motoros véglemez acetilkolin felszabadulására, s (v) egyaránt májon és vesén keresztül is metabolizálódik. Az előbb felsorolt követelményeknek a depolarizáló izomrelaxánsok csak részben felelnek meg.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ DEPOLARIZÁLÓ IZOMRELAXÁNSOK:**

(B) Nem-depolarizáló izomrelaxánsok: ebbe a csoportba olyan vegyületek sorolhatók, melyek a motoros véglemezen (ideg-izom kapcsolat) kompetitív módon gátolják az acetilkolin hatását (tubocurarin, pancuronium, pipecuronium, vecuronium, rocuronium, atracurium, mivacurium, cisatracurium). A motoros véglemez (neuromuscularis junctio) idegsejtvégződéseiben található acetilkolint raktározó vesiculák felszínén különféle membránfehérjék (synaptotagmin, synaptobrevin, synaptophysin) helyezkednek el, melyek szabályozzák az acetilkolin felszabadulásának mennyiségét (a vesicularis membrán porusainak nyitásával), amikor idegimpulzus hatására az extracelluláris térből  $Ca^{2+}$  ionok áramlanak az axoplasmába. Az acetilkolin két kötőhellyel kapcsolódik a receptorokhoz, s ez a kettős kapcsolódás szükséges a hatás kifejlődéséhez illetve az izom összehúzódásához. A blokkoló szerek sokszor csak egy helyen kapcsolódnak az acetilkolin receptorokhoz, de ez az egy helyen történő kapcsolódás is elegendő ahhoz, hogy az acetilkolin kötődését meggátolják a receptorokon, s így a neuromuscularis juncio funkcióját blokkolják. A blokkolószerek viszont nem maradnak irreverzibilisen kötődve az acetilkolin receptorokhoz, hanem onnan a kinetika törvényei alapján disszociálnak, majd ismét kötődhetnek. Időben a disszociáció és az ismételt kötődés ms-os nagyságrendű. Ebből következik, hogy ha megnöveljük az acetilkolin molekulák számát (pl. cholinesterase bénító alkalmazásával) a receptorok körül, akkor az acetilkolin molekulák nagyobb valószínűséggel kötődhetnek a receptorokhoz, mint a meghatározott koncentrációban jelenlevő blokkoló, s így a neuromuscularis blokád felfüggeszthető.

A tubocurarin (kurare, Chondodendron tomentosum-ban található) hatásmechanizmusát először Claude Bernard írta le 1857-ben, s ezzel a klasszikusnak nevezett kísérletével a „Claude Bernard ligatúrán” békán igazolta a tubocurarin hatásmechanizmusát. Ennek a lényege az, hogy a n. ischiadicust kipreparálta, majd a béka hátsó végtagját az ideg kipreparálása alatt lekötötte, kizárva így azt a keringésből, megtartva viszont az ideg-izom összeköttetést. Ezt követően tubocurarint injektált a béka nyaki nyiroktömlőjébe. A bénulást követően a lekötött és keringésből kizárt lábat savba merítette mely heves rángásokkal reagált, jelezve, hogy az idegi funkció működik. Az ellentétes végtagon, hol a tubocurarin a keringés útján eljutott az ideg-izom végkészülékhez, azt savba történő merítése után rángást nem tapasztalt. Ez a kísérlet egyértelműen jelezte, hogy a tubocurarin támadáspontja kizárólag a motoros végkészülék lehet. A tubocurarin és a nem depolarizáló izomrelaxánsok hátrányos tulajdonsága, hogy hisztamint szabadítanak fel, ezért asthmát provokálhatnak.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ NEM DEPOLARIZÁLÓ IZOMRELAXÁNSOK:**

+**ARDUAN** inj., (4 mg pipecuronium bromatum). Nem depolarizáló izomrelaxáns, amely kompetitív módon gátolja az acetilkolin hatását a neuromuscularis végkészüléken. Ez a hatás

tehát cholinesterase bénítókkal (pl. neostigmin) felfüggeszthető. A pipercuronium hatása 4-5 perc alatt fejlődik ki, s 40-60 percig áll fenn. Alkalmazzák a vázizomzat ellazítására általános anaesthesiában. A pipercuronium viszonylag hosszú hatástartama miatt jól alkalmazható olyan műtéteknél, ahol 30 percet meghaladó izomrelaxációra van szükség. Myasthenia gravis esetén ellenjavallt. Barbiturátok és inhalációs anaestheticumok fokozzák és megnyújtják a pipercuronium hatását. Egyszeri adagja 0.08 mg/kg, de vesekárosodott betegekben ezen adag fele alkalmazható iv. formában. Amennyiben ismételt adag szükséges a műtét során a hatás fenntartása végett, akkor 0.02 mg/kg újból adható. A pipercuronium hatása felfüggeszthető neostigminnel (+Stigmosan inj., reversibilis cholinesteraz bénító) vagy galanthaminnal (+Nivalin inj., parasympathomimeticum). A muszkarinerg izgalmi tünetek mérséklésére pedig atropin (++)Atropinum sulfuricum inj., parasympathicus bénító) adása szükséges.

++**TRACRIUM** inj., (50 mg atracurium besylicum). Szelektív, acetilkolinnal kompetitív antagonizmusban levő, rövid hatású nem depolarizáló izomrelaxáns. Alkalmazzák izomellazítás céljából olyan műtétek folyamán, ahol az intubálás elengedhetetlenül szükséges. Mellékhatásként az esetleges hisztamin felszabadulása végett vérnyomáscsökkenés és bronchospasmus kialakulhat. Tilos együtt adni depolarizáló izomrelaxánssal, ilyenkor elhúzódozó blokád alakul ki. Általános egyszeri adagja 0.3-0.6 mg/kg mely kb. 30 perces izomellazulást biztosít. Cholinesterase bénítókkal (pl. neostigmin) az atracurium hatása azonnal felfüggeszthető. Túladagoláskor vagy elhúzódozó hatás esetén atropint és neostigmint együtt kell adni mesterséges lélegeztetés alkalmazásával.

++**MIVACRON** inj., (10 mg vagy 20 mg mivacurium). Alkalmazzák általános anaesthesiában a vázizomzat ellazítása céljából. A trachelis intubatio valamint a gépi lélegeztetés könnyítése céljából használatos. Gyógyszerérzékenység esetén valamint 2 hónapos kor alatt ellenjavallt. Adagja 0.2 mg/kg melynek hatástartama 15-20 perc, ismétlődő adagja 0.01 mg/kg.

+**ESMERON** inj., (50 mg vagy 100 mg rocuronium bromatum). Nem depolarizáló izomrelaxáns, általános anaesthesiában adjuvánsként javasolt vázizomellazítás és intubatio megkönnyítése céljából. Ellenjavallt akkor, ha anaphylaxiás reakciók mutatkoznak rocuroniumra vagy pedig bromidra. Kezdő (telítő) adagja 0.6 mg/kg, fenntartó adagja (egy alkalommal) pedig 0.02 mg/kg. A hatás időtartama 30-40 perc. Elhízott betegeknek az adagokat csökkenteni kell.

+**NIMBEX** inj., (5 mg vagy 10 mg cisatracurium). A sebészi beavatkozásoknál alkalmazható izomellazítóként. Ugyancsak az általános anaesthesia bevezetésére és intratrachealis intubatióban a gépi lélegeztetés megkönnyítésére alkalmazható. A kezdő adagja felnőtteknek az alkalmazás céljától függően 0.1 mg/kg és 0.4 mg/kg közötti.

+**DANTROLEN** inj., (20 mg dantrolenum). A vázizomsejtek sarcoplasmás reticulumának (ryanodin-érzékeny) Ca-csatornáin negatív modulátor, így gátolja az akciós potenciálra adott mechanikus választ a Ca<sup>2+</sup> felszabadulásának akadályozása révén. Használható bármely kóros vázizom-tónusfokozódással járó állapotban, speciális indikációja a malignus hyperthermia. Adagja 1-10 mg/ttkg iv.

### XIII. HELYI ÉRZÉSTELÉNÍTŐK

Az idegszövet jellemző tulajdonsága az ingerelhetőség és az ingerület vezetőképesség. Az ingerület neurotranszmitter felszabadulását váltja ki a preszinapticus membránon, mely a postsynapticus membránon akciós potenciált és az ingerület tovavezetését idézi elő. Helyi érzéstelenítőknek nevezzük azon gyógyszereket, melyek reverzibilis módon gátolni képesek egyaránt az ingerület képződését és vezetését. Számos egyéb területen alkalmazott

készítmény (pl. ópíoidok, narcoticumok, sedato-hypnoticumok,  $\beta$ -receptor blokkolók) rendelkezik helyi érzéstelenítő hatással, de mivel az említett szerek elsődleges indikációja más, azokat nem soroljuk a szorosabb értelemben vett helyi érzéstelenítők csoportjába.

A helyi érzéstelenítők hatásmechanizmusa az, hogy gátolják a  $\text{Na}^+$  intracelluláris térbe történő áramlását a feszültségvezérelt Na-csatornákon keresztül, s így nem jön létre az akciós potenciál. A helyi érzéstelenítők hatásmechanizmusa mindössze abban különbözik egymástól, hogy a készítmények az ioncsatornák különböző helyein hatnak. Pontosabban fogalmazva tehát, az érzéstelenítők az ioncsatornáknak vagy a (i) külső (pl. állati eredetű toxinok), vagy a (ii) belső (a jelen fejezetben tárgyalandó helyi érzéstelenítők) felületéhez kötődnek, vagy pedig (iii) az ioncsatorna belsejében okoznak strukturális változásokat (nem ionizált lipidoldékony vegyületek), megakadályozva így a  $\text{Na}^+$  intracelluláris térbe való kerülését.

Klinikai tapasztalatok alapján a helyi érzéstelenítők alkalmazása folyamán elsőként a vegetatív működés gátolt, amelyet a fájdalomérzés (tűszúrás) megszűnése, majd a tapintás- és hőmérsékletérzés kiesése, végül pedig a motoros működés megszűnése követ. Ennek oka az, hogy először (1) a kis átmérőjű rostok bénulnak, majd ezt követően magasabb helyi érzéstelenítő koncentráció esetén a (2) nagyobb átmérőjű, s végül a (3) myelinhüvelyes rostok vezetése gátlódik. Az utóbbi esetben a vezetési blokk akkor jön létre, ha legalább egymást követő három Ranvier-féle befűződésen kialakul a gátlás, ugyanis az ingerület már nem tud három befűződést átugrani. Ebből arra következtethetünk, hogy a gátlás a blokkolt idegrostszakasz hossza által meghatározott. Az említettek közül az is következik, hogy egy rost minél nagyobb átmérőjű, annál nagyobb koncentrációban kell a helyi érzéstelenítőt alkalmazni ahhoz, hogy elérjük a kívánt hatást.

A helyi érzéstelenítők jellemzője, hogy az alapváz egy szerves sav és egy alkohol vagy amin összekapcsolásából keletkezik, s a különböző szubsztituensek csupán a hatást (pl. hatás időtartam, hatáserősség) módosítják. Döntő többségük egy hydrophil terciar amin funkciós csoportot is tartalmaz. A helyi érzéstelenítők hatásainak kifejlődésében döntő szerepe van a „helyi” tényezőknek, pl. a véráramlás sebességének. Túlságosan magas helyi adagok alkalmazása esetén a felszívódás miatt toxicus hatások alakulhatnak ki. Ezért a cél az, hogy az alkalmazott helyi érzéstelenítő minél később kerüljön a keringésbe, illetve minél később szívódjon fel. A helyi érezéstelenítő felszívódását így tulajdonképpen 5 alapvető tényező határozza meg, melyek a következők: 1. az injekció helye, 2. az alkalmazott adag nagysága, 3. az alkalmazás módja (pl. nyálkahártya, testfelület, subcutan vagy im. injekció), 4. a molekula tulajdonságai (hatását ionizált vagy nem ionizált formában fejt ki, ez meghatározza a placentán való átjutás mértékét is, hiszen az ionizált molekula nem képes átjutni a placentán), és 5. a véráramlás mértéke az adott szövet területén. Érszűkítő szerek alkalmazásával a hatás jelentősen nyújtható, hiszen a felszívódás gátolt (pl. lidocain-adrenalin inj.).

A metabolizmus során az észter típusú helyi érzéstelenítők lebontását a májban található cholinesterase végzi hidrolízis útján, míg az amid típusú érzéstelenítők eliminációját a máj microsomalis rendszere hajtja végre. Mindkét metabolizmus során a metabolizálódott termék a vesén keresztül távozik a vizelettel.

A leggyakrabban alkalmazott helyi érzéstelenítési formák a (1) felületi érzéstelenítés (bőr és nyálkahártya idegvégződéseinek bénítása), (2) infiltrációs érzéstelenítés (szövetek közé fecskendezzük az érzéstelenítőt), (3) vezetési érzéstelenítés (fogászatban a n. mandibularis, végtagebészethen a n. femoralis vagy a n. ischiadicus érzéstelenítése), (4) subcutan helyi érzéstelenítés (bőr alá fecskendezzük a helyi érzéstelenítőt). (5) Intravénás regionalis érzéstelenítés. Spinalis (5) érzéstelenítés (subarachnoidalis térbe juttatjuk az

érzéstelenítőt azonos mennyiségű liquor helyébe a II-III vagy a III-IV ágyéki csigolya között). Peri- és epiduralis (6) érzéstelenítés (az érzéstelenítő az epiduralis térbe jut, a szülészeti-nőgyógyászati és urológiai sebészet eszköze). Spinalis érzéstelenítés során az intrathecalis térbe juttatott helyi érzéstelenítő koncentrációja cranialis irányba haladva csökken, s így az érzéstelenítő hatás ezen irányban gyengül. Peri- és epiduralis érzéstelenítés esetén az érzéstelenítő eloszlása viszonylag egyenletes, ezért összehasonlítva a spinalis érzéstelenítéssel, függetlenül a rost átmérőjétől, gyakorlatilag minden rost bénul. A helyi érzéstelenítőket 3 fő csoportra oszthatjuk, melyek lehetnek (I) észterszármazékok, (II) amidszármazékok, és (III) egyéb készítmények.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

### **I. Észterszármazékok:**

A csoportba tartozó kokain Magyarországon nincs gyógyszerkészítményként forgalomban. Egyes magyarországi klinikákon azonban szemészeti célra alkalmazzák, de nem helyi érzéstelenítés céljából, hanem egyéb készítményekkel kombinálva pupillatágításra. **ANTAGEL** suspensio, benzocainum mentes antacidum (280 mg magnesium oxydatum, 380 mg aluminium hydroxydatum, 1000 mg sorbitolum 10 ml-enként) Alkalmazása nagymértékű savmegkötő képességén alapul. Ezért hyperaciditás, gyomor- és nyombélfekély, acut és chronicus gastritis, valamint oesophagitis esetén használják. Ellenjavallat: konzerválószerként para-hydroxi benzooesavat tartalmaz, ezért a konzerválószerre való allergia esetén nem alkalmazható, továbbá súlyos veseelégtelenségben sem adható. Vaskészítményekkel és tetracyclin-származékokkal a komplexképződés miatt tilos együtt alkalmazni. Adagja naponta 3-4 x 2-3 adagolóval.

+**HEMORID** kenőcs (320 mg camphora, 350 mg chloralhydratum, 330 mg mentholum, 0.6 mg aetheroleum millefolii, 2 mg epinephrinium chloratum, 500 mg procainum, 500 mg ephedrinum 20 g vazelin típusú kenőcsben). +**HEMORID** végbélkúp (5 mg camphora, 6 mg chloralhydratum, 5 mg mentholum, 0.1 mg aetheroleum millefolii, 0.1 mg epinephrinium chloratum, 30 mg procainum, 30 mg ephedrinum kúponként). Alkalmazzák a viszketés, vérzés, fájdalom és gyulladás enyhítésére a nodi haemorrhoidales (aranyeres csomó) területén a végbél alsó szakaszában (belső aranyér) és/vagy az anus bőrén (külső aranyér). A gyógyszerkombináció érzéstelenítő, érszűkítő, gyulladáscsökkentő, dezinficiáló valamint fájdalomcsillapító hatásokat biztosít. Alkalmazzák még pruritus ani és ekzema perianalis kezelésére is. Adagolás: mogyoró nagyságú kenőccsel a végbél nyílását naponta 4-8 alkalommal bekenni. Kúp használata esetén 1 kúpot székelés után vagy lefekvés előtt a végbélbe kell helyezni.

+**PROKAIN KLOORID 1%-os inj.**, 50 ml-es és 100 ml-es kiszerezésben (procainium chloratum). A hatás időtartama rövid (1 óra), de gyorsan kialakul (3-4 perc). Alkalmazzák infiltrációs, vezetési, epidurális és spinális érzéstelenítésre. Tilos adni procainérzékenység, valamint pitvar-kamra átvezetési zavar esetén. Az allergiás reakciókért a procain metabolizmusa során keletkező p-amino benzooesav a felelős. Mellékhatásként idegesség, szédülés, központi idegrendszer eredetű görcsök, hypotensio, bradycardia, ritmuszavarok, hányás, hasmenés kialakulhat. Túlérzékenységi reakciók, mint pl. urticaria, oedema, asthma, anaphylaxiás shock ugyancsak létrejöhetnek. Gyógyszerkölsönhatásba lép izomrelaxánsokkal (a szukcinilkolin hatását megnyújtja), szulfonamidokkal (hatáscsökkenés), cholinesterase bénítókkal (hatás megnyújtás), és digitalis-készítményekkel (hatásfokozódás). Toxicus adagokban epileptiform görcsöket és légzésbénulást okoz. Emberben sc. adva 30 mg/kg a halálos dózis.

++**TETRACAIN** 1-2%-os szemcsepp, FoNo VII alapján készítik és a szemészetben helyi érzéstelenítésre alkalmazzák kisebb műtétek elvégzésekor (pl. idegentest eltávolításra a szemből).

+**HUMACAIN** szemcsepp 0.4 %-os (oxybuprocainium chloratum, acidum boricum), ugyancsak kisebb szemészeti műtétek elvégzésére alkalmazzák helyi érzéstelenítőként.

+**MEBUCAIN** forte „szopogató” tabl., (0.2 mg oxybuprocainium chloratum, 1 mg cetylpiridinium chloratum, 4 mg thyrotricinum). Segédanyagként tartalmaz a tablettá mentholt, borsmenta olajat, sorbitot és saccharint. A Mebucain antibacterialis, desiniciens és fájdalomcsillapító hatású buccalis (szopogató) tablettá. Az antibacterialis hatást a thyrotricin és a cetylpiridin együttes hatásai biztosítják. A thyrotricin nem szívódik fel, csak a nyálkahártya felszínén fejt ki bacteriostaticus és bactericid hatását a Gram + kórokozókra. A cetylpiridin széles hatásspektrumú, Gram + és – törzsekre egyaránt ható felszínaktív antisepticum, mely jól penetrál a nyálkahártya mélyebb rétegeibe is és ott jelentős fertőtlenítő hatást fejt ki. Az oxybuprocain gyorsan ható szövetbarát helyi érzéstelenítő. Alkalmazzák a garat, száj, fogíny gyulladása és fertőzése esetén. Használható grippés (torokgyulladás) nyálkahártyaizgalom, rekedtség, nyelési nehézség, aphtha és fogínygyulladás adjuváns kezelésére. Tilos adni 6 éves kor alatt és a készítmény valamely komponensével szemben fennálló túlérzékenység esetén. Cukorbetegség is alkalmazhatják annak ellenére, hogy sorbitot is tartalmaz. Adagolása 1-2 óránként 1 tablettá, maximum 12 tablettá/nap.

## II. Amidszármazékok:

+**AUROBIN** kenőcs (400 mg lidocainium chloratum, 40 mg prednisolonum caproicum, 400 mg dexpanthenolum, 20 mg triclosanum 20 g lemosható kenőcsben). Az Aurobin kombinált készítmény, perianalis gyulladás csökkentésére alkalmazzák. A lidocain gyorsan megszünteti az égő érzést és a fájdalmat. A prednisolon mint glucocorticoid erős lokális gyulladáscsökkentő aktivitással rendelkezik, csökkenti az erek permeabilitását és fokozza az erek falának tónusát. A dexpanthenol gyorsítja a nyálkahártya regenerálódását. A triclosan pedig antisepticus hatással rendelkezik, egyaránt hat a baktériumokra és gombákra. Alkalmazzák a perianalis terület gyulladással járó folyamatainak mérséklésére, így pruritus ani, ekzema perianalis, nodi haemorrhoidales és fissura ani (végbélnyálkahártya hosszanti irányú berepedése) kezelésére. Tilos adni vírusinfekció, túlérzékenység és egyidejűleg alkalmazott szisztémás lidocain-kezeléssel együtt. Tartós alkalmazás folyamán a prednisolon miatt bőratrophia, hypertrichosis (fokozott szőrnövekedés), bradycardia kialakulhat. Alkalmazása: mogyorónyi nagyságú kenőccsel naponta 2-4 alkalommal a végbél nyílását be kell kenni.

+**DOXIPROCT OM** kenőcs (600 mg lidocainium chloratum, 1200 mg calcium dobesylicum 30 g propilén-glikol tartalmú kenőcsben). A lidocain a helyi fájdalommentességet biztosítja, a dobesylát pedig gátolja az erek permeabilitását, így mérsékli a gyulladással járó folyamatokat. Alkalmazzák nodi haemorrhoidales externi et interni, pruritus ani, perianitis, cryptitis (a végbél nyálkahártyamirigyeinek, az úgynevezett Lieberkükn-cryptáknak = glandulae intestinales gyulladása), papillitis (a végbél nyálkahártya szemölcsseinek gyulladása), fissura ani (végbélnyálkahártya hosszanti irányú berepedése), valamint pre- és postoperatív haemorrhoidectomia kezelésére. Naponta több alkalommal, székelés és ülőfürdő után kell a végbél környékét vékonyan bekenni.

+**EBRIMYCIN** gél (200 mg lidocainum, 20 mg primycinium sulfuricum 10 g alkoholtartalmú gélben). A Thermomonospora galeriensis baktériumtörzs termeli a primycint. „CID” hatású antibiotikum, amely csak felületi kezelésre alkalmas magas toxicitása miatt. A

Gram + baktériumokra és a mycobacteriumokra is hatékony. Primycinnel szemben rezisztencia nem alakul ki, legalábbis azt eddig nem tapasztalták. Magasabb koncentrációban vibriok, Gram – bacteriumok, sarjadzó-gombák (Candida) és Trichomonas által okozott fertőzésekben is előnyös hatást fejt ki. Alkalmazzák friss, felszínes traumás sérülések, nyílt fekélyek (decubitus), necroticus gennyesedések [gangrena, fistula], felszínes és mély gennyesedések [folliculitis (szőrtüszőgyulladás), acne vulgaris (kiterjedt faggyúmirigygyulladás), furunculus, impetigo contagiosa (felületi bőrgennyesedés), carbunculus (kiterjedt szőrtüszőgyulladás tályoggal)] esetén. Adagolás: a gélt a fekély vagy sérülés közvetlen felszínére kell kenni napi 2-3 alkalommal és a felszínt steril gézlappal befedni.

**+LIDOCAIN inj.**, 10%-os, (200 mg lidocainium chloratum ampullánként). Ebben a koncentrációban nem helyi érzéstelenítőként, hanem antiarrhythmias szerként alkalmazzák infarctusban, szívbetegségekhez társuló arrhythmia esetén, valamint angina pectorisban. Bradycardia és AV blokk fennállásakor tilos alkalmazni. Mellékhatásként epileptiform görcsök fejlődhetnek ki, illetve epilepsziásoknál rohamot provokálhat. Vérnyomáscsökkenés ugyancsak kialakulhat használata során. A 10%-os inj. kizárólag im. adható az arrhythmia megelőzése céljából, adagja 4 óránként 100-200 mg.

**+LIDOCAIN 1% és 2% inj.**, (10 mg vagy 20 mg lidocainium chloratum ampullánként). Helyi érzéstelenítő hatását ezekben a koncentrációkban a nőgyógyászatban és a fogászatban alkalmazzák elsősorban, de antiarrhythmias szerként is alkalmazható. Mellékhatásai megegyeznek az előbbi (10%-os) készítménnyel, csak a mellékhatások intenzitása kisebb.

**+LIDOCAIN 2% - ADRENALIN 0.001 % inj.**, (20 mg lidocainium chloratum). A fogászatban és a nőgyógyászatban alkalmazzák helyi érzéstelenítőként (az adrenalin érszűkítő hatásánál fogva elnyújtja a lidocain érzéstelenítő hatását), de alkalmazzák kardiológiában is a kamra eredetű extrasystolék és kamrafibrilláció megakadályozására. Tilos adni AV-blokkban, túlérzékenység, grand mal típusú epilepsziás rohamokban és májműködés zavara esetén. Glaucomában retrobulbarisan tilos érzéstelenítésre használni. A **+LIDOCAIN spray** a fogászatban, továbbá endoscopos vizsgálat folyamán szondák orron vagy szájon keresztül történő levezetése előtt kerül alkalmazásra. A **+LIDOCAIN gél 2%** az urethra érzéstelenítésére használható urológiai beavatkozások során (cystoscopia, katéterezés). A **+LIDOCAIN kenőcs (5%)** a fájdalmas, viszkető bőrfelszín kezelésére használható.

**++ SOLU CORTEF inj** (100mg hydrocortisonum natrium succinicum)

**++HYDROCORTISON** mikrokristályos inj., (125 mg hydrocortisonum aceticum microcrystallicum és 25 mg lidocainium chloratum kombinációja 5 ml-es ampullákban). A készítménynek nem az érzéstelenítő hatását használják ki elsősorban. A hydrocortison a szteroidokra jellemző gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik, továbbá gátolja a lisosomákból történő enzimek felszabadulását. Alkalmazzák osteoarthritis, monoarthrosisok (térd-, könyök-, csípőízület) és rheumás arthritisek kezelésére. Használják asthma bronchiale, bronchitis obstructiva, periarthritus humeroscapularis (vállízület körüli gyulladás), bursitis, epicondylitis lateralis (teniszkönyök), tendovaginitis (ínhüvelygyulladás) és synovitis tuberculosa (általános tuberculostaticus kezelés mellett) terápiájában. Latens TBC diagnózisakor csak kizárólag tuberculostaticumokkal együtt adható. Diabetes mellitusban csak abszolút indikációban alkalmazható, mert súlyosbíthatja a diabeteses állapotot. Hosszantartó kezeléskor a K<sup>+</sup> pótlása feltétlenül szükséges. Tilos adni ulcus ventriculi et duodeni, osteoporosis, Cushing-szindróma (mellékvesekéreg hyperfunkció), veseelégtelenség, súlyos hypertonia, herpes simplex és varicella fennállása esetén. Terhesség első harmadában ugyancsak tilos alkalmazni. Mellékhatásként arthralgia, steroidarthropathia, hypertonia, glycosuria, hypokalaemia, negatív N-mérleg (katabolizmus), osteoporosis, mellékvesekéreg elégtelenség (az elnyomott ACTH termelés miatt), hyperaciditas, ulceratio és fertőzésekkel



szembeni csökkent ellenállás kialakulhat. Gyógyszerkölsönhatásba lép: orális antidiabeticumokkal (hyperglykaemia veszélye), anticoagulansokkal (anticoagulans hatás fokozódása), barbiturátkészítményekkel (a corticosteroid hatás csökken), diureticumokkal (fokozódik a hypokalaemia veszélye) és salicylatokkal (mellékhatások összegződnek és így fokozott a vérzésveszély jön létre). A Hydrocortison adagja im. 125-250 mg naponta a gluteusba 5-6 napon keresztül. Gyermekek esetén az adag 80%-al csökkentendő.

**+PHLOGOSAM** hab (2.8 g natrium samarium disulfosalicylicum tetrahydricum, 2,08 g lidocainum, 0.82 g dexpanthenolum kombináció 90 g-os flakonban). A habkezelés előnye a kenőccsel (kenőcs is forgalomban van, de az nem tartalmaz lidocaint, ezért itt nem említjük) szemben, hogy a sérült felületet nem kell érinteni, s így a fájdalom nem olyan mértékben jelentkezik, mint a kenőcs alkalmazása esetén. Alkalmazható I és II fokú égési sérülésekben, dermatitis solaris, contact ekzema, toxicoderma, ulcus crurishoz társuló ekzema és felületes thrombophlebitis kiegészítő kezelésére. Adagolás: az égési sérülést (ha szükséges) egy héten keresztül kezeljük a habbal úgy, hogy a sérült felületet naponta 6-7 alkalommal befedjük. A flakont a szeleppel lefele kell tartani és 4-5 cm-ről kell a habot a sérült felületre juttatni.

**+BUCAIN** 0.25% (bupivacainum chloratum monohydricum) és 0.5% (bupivacainum chloratum) inj., amid-típusú, közepes latenciáidejű, hosszú hatású helyi érzéstelenítő, amely a nátrium csatornákat blokkolja. Nem csak a szenzoros és motoros idegrostokat bénítja, hanem a szívizom ingerületvezető rendszerét is. Ámbár a bupivacain antiarrhythmias hatásokkal is rendelkezik, csak helyi érzéstelenítőként, lokális idegblokkolás céljából, valamint fájdalomcsillapító hatás elérésére alkalmazzák. Mellékhatásként központi idegrendszer eredetű görcsök, arrhythmia és keringészavarok alakulhatnak ki. KIR-görcsök megjelenése esetén sokszor tiszta oxigén belélegeztetése elegendő lehet, de ha a görcsök halmozottan jelentkeznek, akkor izomrelaxáns alkalmazása is szükséges. Tilos adni túlérzékenység, a szív súlyos ingerületvezetési zavara, szívelégtelenség, véralvadási zavar, arteriosclerosis, diabetes okozta neuropathia, érelzáródás, vese- és májbetegség fennállása esetén. Az alkalmazás módja lehet infiltrációs, vezetési, spinalis és epiduralis érzéstelenítés. Tachyphylaxia (túlérzékenységi reakció) is kialakulhat bupivacain alkalmazása során. A bupivacain gyógyszerkölsönhatásba lép érszűkítővel, s azok a bupivacain hatását megnyújtják. A bupivacain adagolása mindig egyéni beállítást kíván, általában 2 mg/kg az ajánlott dózisa.

**+MARCAIN** 0.25%, 0.5% inj., (bupivacainum hydrochloricum). **+MARCAIN** 0.25% és 0.5% **plus ADRENALIN** 0.0005% inj., **MARCAIN SPINAL HEAVY** 0.5% inj., (bupivacainum). Ezen készítmények hatásai, mellékhatásai a Bucain-éval megegyeznek, hiszen valamennyi készítmény hatóanyaga a bupivacain. Fő alkalmazási területeik a postoperatív analgesia, nőgyógyászati fájdalomcsillapítás, epiduralis anaesthesia és infiltrációs localanaesthesia. Alkalmazzák hasi, urológiai alsó végtagi sebészeti beavatkozásoknál. Dózisaik átlagosan 2 mg/kg, amely 2-3 órás érzéketlenséget biztosít.

**+ULTRACAIN** 1% és 2% inj., (articainum hydrochloricum), **+ULTRACAIN D-S FORTE** inj., (80 mg articainum hydrochloricum és 0.024 mg epinephrinum hydrochloricum). Az articain készítményeket epiduralis, spinalis, infiltrációs és vezetési érzéstelenítésre alkalmazzák csont- és fogsebészeti műtétek során. Tilos alkalmazni Adams-Stockes-szindróma, szívelégtelenség, cardialis decompensatio és vérszegénység esetén. Maximális adagjaik naponta 6-8 mg/kg.

**+NAROPIN** inj., inf., (2 mg/ml, 7.5 mg/ml vagy 10 mg/ml ropivacainum). Alkalmazzák epiduralis blokádnál, perifériás nagy idegblokádnál, helyi blokádnál, szülési fájdalmak enyhítésére, császármetszésben, sebészeti anaesthesiára. Kizárólag szakorvos alkalmazhatja. Maximális napi adagja 800 mg.

### **III. Egyéb származékok:**

E csoport képviselőinek terápiás jelentősége abban nyilvánulhat meg, hogy az amid- vagy észterszármazékokkal szemben kialakult túlérzékenység esetén is alkalmazhatók. A pramoxin valamint a dyclonin tartozik ebbe a csoportba, de Magyarországon jelenleg ezek még nincsenek forgalomban, ezért részleteiben nem tárgyaljuk hatásaikat.

## A SZEM BETEGSÉGEI, KEZELÉSE

A legérzékenyebb és legkifinomultabb érzékszervünk a szem, a látás szerve, mely lehetővé teszi, hogy a külvilágból érkező fényingereket agytevékenységünk révén képpé formáljuk és ezáltal a formákat, a színeket és a mozgást érzékelni tudjuk. Csak látóképességünk teljes birtokában vagyunk képesek tökéletesen kommunikálni és alkalmazkodni a környezetünkhöz. A szem fejlődéstanilag a központi idegrendszer „kihelyezett” része, ezért a szem legfontosabb és jellemzőbb betegségeit, illetve azok gyógyszeres kezelését ebben a fejezetben külön tárgyaljuk. A szem gyógyszerei az alábbi betegségek kezelését segítik elő:

(i) a bakteriális conjunctivitisek (conjunctivitis catarrhalis acuta: kórokozói a Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Pneumococcus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella lacunata).

(ii) a conjunctivitis gonorrhoeica (kórokozója egy intracellularis gram negatív diplococcus, a Neisseria gonorrhoea).

(iii) a blepharoconjunctivitis angularis (kórokozója egy chronicus lefolyású gyulladást okozó baktérium, a Moraxella lacunata).

(iv) a vírusos keratoconjunctivitis (kórokozója az adenovírus B3, E4, D7, 4, 8 19 és 37-es szerotípusa).

(v) a Chlamydia (kórokozója a Chlamydia trachomatis D-K szerotípusa) okozta conjunctivitisek.

(vi) a Herpes simplex és Varicella-zoster vírusa (ezek a vírusok DNS vírusok) okozta conjunctivitisek, melyek jellemzői a follicularis hypertrophia, subconjunctivalis vérzés és kötőhártyagyulladásal járó váladékozás. Herpes-zoster ophthalmicus esetében szekunder glaucoma és iridocyclitis is kialakul.

(vii) Akut haemorrhagias conjunctivitis: kórokozói RNS vírusok (echovírus, enterovírus 70, adenovírus 11, coxackie vírus A24.).

(viii) bacterialis keratitisek és fekélyek, melyek lágy kontaktlencsét viselőknél igen gyakoriak (kórokozója staphylococcus, streptococcus és pseudomonas baktériumok), gombák okozta keratitisek (a cornea gyulladása) is kialakulhatnak, melyek kórokozói a Candida albicans, Aspergillus fumigatus és Aktinomyces törzsek; acanthamoeba okozta keratits. Vírusok okozta keratitisek: Herpes simplex, Varicella zoster, adenovírusok okozhatják.

(ix) az allergiás eredetű kötőhártya betegségeket nem baktériumok és vírusok okozzák, hanem allergének hozzák létre, mint I-es vagy IV es típusú allergiás reakciókat.

(xx) a glaucoma.

(xi) és az ún. „száraz” szem, amely a könnytermelés mennyiségi és/vagy minőségi problémáira vezethető vissza.

A szem betegségeinek kezelését az alábbi csoportosításban tárgyaljuk:

### **I. Fertőzés elleni szerek**

- Antibiotikumok
- Sulfonamidok
- Vírus ellenes szerek
- Egyéb fertőzés ellenes szerek

### **II. Gyulladásgátlók**

- Szteroidok
- Nem szteroid származékok

### **III. Glaucoma ellenes szerek**

- Parasympathomimeticumok
- Sympathomimeticumok ( $\alpha$ -agonisták) és sympatholyticumok ( $\beta$ -blokkolók):
- Carboanhidrase bénítók
- Béta blokkolók
- Prostaglandin-analógok

### **IV. Pupillatágítók és sugárizom bénító szerek**

### **V. Allergiaellenes szerek, localis oedema-csökkentők (anticongestivumok)**

### **VI. „Szár az szem” kezelése**

### **VII. Helyi érzéstelenítők**

## **I. FERTŐZÉS ELLENI SZEREK**

### **Antibiotikumok**

+**TETRAN** szemkenőcs (50 mg oxytetracyclinium chloratum vazelin típusú kenőcsben). Alkalmazzák: trachoma, conjunctivitis follicularis, fertőzés eredetű conjunctivitis, pyoderma, ekzema impetiginosum. Ellenjavallat: túlérzékenység. Adagolás: trachomában naponta 3-5 x, egyéb esetekben 3 x alkalmazni.

++**BRULAMYCIN** szemcsepp (0,3% tobramycin 5 ml vizes oldatban, benzalkonium kozerválószerrel). ++**TOBREX** szemcsepp (15 mg tobramycin 5 ml steril oldatban), szemkenőcs (10.5 mg tobramycin 3.5 g kenőcsalapanyagban). A tobramycin Gram negatív és Gram pozitív baktériumokra egyaránt ható aminoglikozid antibiotikum. Alkalmazás: Helyileg alkalmazható a szem fertőzőes betegségei esetében amikor a kórokozók pl. streptococcusok, staphylococcusok, pseudomonas, Escherichia coli, Klebsiella pneumonie, proteusok, Haemophilus influenzae, Moraxella lacunata, és neisseriák. A tobramycint alkalmazzák a cornea friss herpes simplex fertőzéseiben. Használható metaherpeticus gyulladásformák és herpeticus iritissel szövődött cornealis stromában. Mellékhatás: a szem

viszketése, szemhéj duzzanat, kötőhártyapír. Ellenjavallt: a tobramycinnel vagy a konzerválószerrel szembeni gyógyszer-túlérzékenység esetén. Adagolás: 5 x 1 csepp naponta 8 napon keresztül, illetve 4 x 5 mm-nyi kenőcs naponta.

**++TOBRADEX** szemcsepp, kombinált készítmény (15 mg tobramycin és 5 mg dexamethason 5 ml szuszpenzióban), szemkenőcs (10.5 mg tobramycin és 3.5 mg dexamethason 3.5 gramm szemkenőcsben). Alkalmazás: gyulladós folyamatokban, ha a gyulladós tünetek mérséklésére kortikoszteroidok alkalmazása indokolt, ugyanakkor felszínes bakteriális infekció vagy annak veszélye is fennáll. A szemhéj, kötőhártya, cornea gyulladós állapotában, a vizenyő és gyulladás tüneteinek csökkentésére. Corneába hatolt idegentest esetén is alkalmazható. Ellenjavallt: túlérzékenység, epitheliális herpes simplex, varicella okozta cornea és conjunctiva fertőzés esetén. A szem szöveteinek gombás betegségei esetén sem használható. Adagolás: 1-2 csepp 4-6 óránként, vagy 1 cm kenőcs csíkot a kötőhártyaszákba tenni naponta 4 x. Mellékhatás: viszketés, allergia. A szteroidok hosszas alkalmazása glaucomát, látótér-romlást okozhat. Szteroidok alkalmazása során mindig gondoljunk a vírusok és gombák okozta fertőzések fokozott veszélyére, amelyet a kiegészítő antibakteriális kezelés sem csökkent.

**+CILOXAN** steril szemészeti oldat (15 mg ciprofloxacin 5 ml oldatban). Cornea fekélyek és conjunctivitis eseteiben melyeket Pseudomonas, Staphylococcus és Streptococcus baktérium törzsek okoznak. Ellenjavallt: gyógyszerallergia eseteiben. Mellékhatás: helyi égő érzés. Adagolás: A kezelés első napján az első 6 órában 15 percenként 2 csepp, majd 30 percenként 2 csepp. A második naptól óránként 2 csepp egészen 2 héten keresztül.

### **Sulfonamidok**

**+SEPTOSYL** szemkenőcs (500 mg sulfadimidin 5 g vazelin típusú kenőcsben). Alkalmazás: baktériumok okozta heveny és idült kötőhártyagyulladás, szaruhártya fekély, blepharoconjunctivitis, elfertőződött szemhéj-ekzema, könnytömlőgyulladás, idegentest eltávolítás. Ellenjavallt: szulfonamid túlérzékenység. Adagolás: 1-1.5 cm hosszú kenőcs-csík behelyezése az alsó vagy felső kötőhártyaszákba napi 3 alkalommal. Mellékhatás: átmeneti égő érzés, homályos látás, szemhéjszél-ekzema.

**+IRGAMID** 15% szemkenőcs (750 mg sulfadiazin 5 gramm kenőcsben). Javallat: blepharitis (szemhéjgyulladás), hordeolum (árpa), conjunctivitis és keratitis. A bulbuson történő felületi beavatkozások után a fertőzés megelőzésére. Ellenjavallt: szulfonamid-túlérzékenység esetén. Alkalmazás: naponta 5-6 alkalommal a kenőcsöt az alsó és felső kötőhártyaszákba kell kenni.

**+SULFOPTIM** szemkenőcs (0.15 g sulfadiazin 1 gramm kenőcsben). Az előzővel megegyező a javallatok és ellenjavallatok.

### **Vírusellenes szerek:**

Az idoxuridin jelenleg Magyarországon nincs forgalomban. Másol: Herpes simplex keratitis és keratoconjunctivitis esetén alkalmazzák. Tilos adni újszülött és kisgyermekkorban, továbbá mély cornealis erosiók esetén. Adagolás: napközben 1 csepp

óránként, éjszaka pedig 2 óránként. A terápiát 3-5 napig kell folytatni a teljes gyógyulást követően is, egészen a keratitis területén lévő, fluorescens módszerrel kimutatható folt eltűnéséig.

+**VIROLEX** szemkenőcs (135 mg aciclovirum 4.5 gramm paraffin tartalmú kenőcsben). Alkalmazás: herpes simplex I-es és II-es vírusa okozta szaruhártyagyulladásban. Az aciclovir a vírus DNS szintézisét gátolja. Naponta 5 x 1 cm kenőcs a kötőhártyaszák alsó áthajlásába helyezendő.

+**ZOVIRAX** szemkenőcs (135 mg aciclovir 4.5 gramm paraffintartalmú kenőcsben). Hatásai az előző készítményhez hasonlóak. Alkalmazzák Herpes simplexben, mert a vírus DNS szintézisét gátolja. ez sincs forgalomban

**Virgan szemkenőcs** (7.5 mg ganciclovir 5 g szemgélben). Alkalmazás: herpes simplex I-es és II-es vírusa okozta szaruhártyagyulladásban. Naponta 5 x 1 cm kenőcs a kötőhártyaszák alsó áthajlásába helyezendő.

### **Egyéb fertőzés ellenes szerek:**

+**VITABACT** szemcsepp (5 mg picloxydin 10 ml szemcseppben). Javallat: conjunctivitis, keratoconjunctivitis. Chlamydia trachomatis okozta szemfertőzések antiszeptikus kezelésére. Mellékhatás: lokális irritáció. Adagolás: 6 x 1 csepp a szembe cseppentve naponta.

++**FLOXAL** szemcsepp és szemkenőcs (15 mg ofloxacin 5 ml szemcseppben és 0.009 g ofloxacin 3g:szemkenőcsben). Javallat: conjunctivitis, keratitis, a szemhéjszél és a könnytömlő bakteriális gyulladásai, árpák, cornea fekély, chlamydia fertőzések kezelésére. Adagja: 4x1 csepp és 1 cm kenőcs, mely a kötőhártyaszák alsó áthajlásába helyezendő.

++**OKACIN** szemcsepp (3 mg lomefloxacin 5 ml szemcseppben) Javallat: baktériumok okozta szemfertőzések, conjunctivitis, blepharitis, blepharo-conjunctivitis. Az első 20 percben 5 percenként 1 csepp a kötőhártyaszákba, majd 7-9 napon át napi 2x1 csepp, vagy az első 6-10 órában 1 csepp óránként, majd 7-9 napon át napi 2x1 csepp

++**OFTAQUIX** szemcsepp (5 mg levofloxacin 5 ml szemcseppben). Javallat: bakteriális szemfertőzések kezelése. Kezdetben 2 óránként 1-2 csepp, max. napi 8x, 2 napig. Fenntartó adag napi 4x további 3 napig.

## **II. GYULLADÁSGÁTLÓK**

### **Steroidok:**

+**ULTRACORTENOL** 0,5 % szemcsepp (25 mg prednisolon 5 ml oldatban), szemkenőcs (25 mg prednisolon 5 gramm kenőcsben).

**MAXIDEX** (dexamethasone 1 mg/ml) szuszpenziós szemcsepp Alkalmazás: allergiás conjunctivitis, conjunctivitis vernalis, rosacea keratitis, interstitialis keratitis, uveitis. Keratitis

és szaruhártyakomplikációk esetén egyidejűleg antibiotikumot is kell adni. Mellékhatás: a szem fertőzéseit elfedheti, súlyosbíthatja, glaucomát okozhat. Ellenjavallt: a szaruhártya sérülései és ulcerózus megbetegedései esetén különösképpen akkor, ha vírusok, baktériumok vagy gombák okozta fertőzésekről van szó. Ilyenkor a fertőzés súlyosabbá válik és cornea perforáció következhet be. Adagolás: naponta 5-6 alkalommal 1-2 csepp. Este inkább a csepp helyett kenőcsöt alkalmazzunk.

**+EFFLUMIDEX LIQUIFILM** szemcsepp. Kombinált készítmény (5 mg fluorometholon, 0.2 mg benzalkonium klorid, 6.35 mg dinátrium edeát, 70 mg polivinil-alkohol 5 ml steril vizes oldatban). Alkalmazás: a szem NEM fertőzéses eredetű gyulladásai esetén, pl. allergiás acut és chronicus iritis, scleritis, episcleritis, keratitis, rezisztens allergiás állapotok. Ellenjavallt: Herpes corneae superficialis, a szem bakteriális fertőzései, szaruhártya fekélyes folyamatai, szűk és nyílt zugú glaucoma, a szem tuberculosisa, mycosisa. Mellékhatás: szem égő érzése. Adagolás: maximum napi 4 x 2 csepp.

**+FLUCON** szuszpenziós szemcsepp (5 mg fluorometholon 5 ml vizes szuszpenzióban). Javallat: a kötőhártya, a cornea és a szem elülső szegmentumának szteroidra érzékeny gyulladásai. Ellenjavallat: heveny felszínes herpes simplex keratitis, továbbá a szem egyéb vírusos, gombás és tuberculosus betegségeiben. Mellékhatás: glaucoma, látásélesség és látótér romlás, subcapsularis cataracta képződése, szemgolyóperforáció eseteiben. Adagolás: Maximum naponta 4 x 2 csepp.

### **Nem szteroid gyulladásgátlók:**

**+VOLTAREN OPHTA CD** szemcsepp (5 mg diclofenacum 5 ml vizes oldatban). Alkalmazás: miosis gátlása cataracta műtétek során, chronicus conjunctivitis, keratoconjunctivitis, a cornea és a conjunctiva poszttraumás állapota esetén. Használható továbbá cataracta műtét előtt és után a gyulladás enyhítésére, cystoid macularis oedema, marginalis corneafekélyek csökkentésére. Ellenjavallat: terhesség, szoptatás, gyógyszerátérzékenység. Mellékhatás: átmeneti égő érzés a becseppentéskor. Adagolás: naponta maximum 5 x 1 csepp.

**++Indocollyre** szemcsepp (5 mg indometacin 5 ml szemcseppben) Javallat: nemszteroid típusú gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító készítmény. Bizonyos szemészeti műtétek során, valamint műtét utáni kezelésre alkalmazandó. Ezekon kívül használatos a pupilla beszűkülésének (miózis) kivédésére műtétek alatt, szürkehályog (katarakta) vagy elülső szegmens műtéteket követő gyulladások megelőzésére, valamint a rövidlátás sebészeti korrekcióját (fotorefrakter keratektómia) követő szemfájdalom kezelésére, a műtét utáni első néhány napban.

## **III. GLAUCOMA ELLENES SZEREK**

### **Parasympathomimeticumok:**

**++HUMACARPIN** 1%, 2% szemcsepp (10 mg vagy 20 mg pilocarpinum 1 ml steril vizes

oldatban). Alkalmazás: chronicus nyitott zugú (tágzugú), acut és chronicus zártzugú (szűkzugú) glaucoma. A pilocarpin megkönnyíti a csarnokvíz elfolyását azáltal, hogy a musculus ciliaris és a musculus sphincter pupillae összehúzásával megnyílnak a szöveti rések és a csarnokvíz könnyebben eljut a Schlemm csatornához, ezáltal csökken a szembelnyomás. Mellékhatás: az accomodatio zavara (a távolranézés nehezebb vagy homályos), fájdalom a szem körül és a homloktájon (a m. ciliaris spazmusa miatt), kötőhártyahyperaemia, iriscysták megjelenése. Retinaleválást (ablatio retinae) is okozhat. Ellenjavallt: iritis acuta és olyan szembetegségek esetén, melyekben a miosis nem kívánatos, ezen betegségekben a lágy kontaktlencse viselése is ellenjavallt. Adagolás: maximum 5 csepp/nap a 2%-os oldatból. A pilocarpin felszívódik a szemben történő helyi alkalmazás során, ezért a szisztémás mellékhatások megjelenése jelzi a készítmény alkalmazási határait. Gyógyszerkölcsonhatás: a pilocarpin hatását parasympholyticumok (pl. atropin, scopolamin) csökkentik. Cholinesterase bénítók növelik a pilocarpin hatását.

**++PILOGEL HS** 4% szemészeti gél (200 mg pilocarpin, benzalkónium klorid, nátrium edetát 5 gramm szemészeti gélben). Javallat: glaucoma, kombinációban is adható egyéb mioticumokkal valamint béta blokkolókkal. Ellenjavallat: acut iritis és ha a pupilla szűkítése nem kívánatos. Adagolás: a beteg szem alsó kötőhártyaszákjába 1-1.5 cm hosszú gélcsíkot kell helyezni naponta egyszer lefekvés előtt.

**++CARBACHOL** (MYOSTAT intraocularis oldat)–(300 mg carbacholum 10 ml vizes oldatban). Cholinesterase gátló hatással is rendelkezik (mivel a carbachol rossz szubsztrátja az enzimnek, viszont a kötőhelyért kompetícióban van az acetilkolinnal) és direkt módon stimulálja az acetilkolin muscarinerg receptorait. Szűkíti a pupillát, összehúzza a sugártestet, ezáltal fokozza a csarnokvíz elfolyását. Alkalmazás: primer glaucoma, chronicus nyíltzugú, valamint acut és chronicus szűkzugú glaucoma. Ellenjavallt: iritis, gyulladáso szembetegségek, asthma bronchiale, szívelégtelenség esetén. Parkinson kórban, gyomorfekély esetén ugyancsak nem alkalmazható. Mellékhatás: fejfájás, a látásélesség átmeneti csökkenése távolranézéskor a ciliaris izomzat spazmusa miatt. Adagja: naponta maximum 3 x 1 csepp.

### **Symphomimeticumok ( $\alpha$ -agonisták) és sympholyticumok ( $\beta$ -blokkolók):**

**+ARUCLONIN** szemcsepp (1/16 % vagy 1/8% clonidin). Az  $\alpha_2$  receptorokat izgatja, ami a szemben a csarnokvíz termelődését csökkenti. A clonidin a szembe történő cseppentéskor is felszívódik, bejut a keringésbe, ezért szisztémás hatást is kifejt. Az  $\alpha_2$  receptorokat izgatja, ezért csökkenti a symphathicus tónust, így lassítja a szívfrekvenciát, csökkenti a vérnyomást. Javallat: glaucoma minden formája. Azokban az esetekben indokolt a használata, amikor a szokáso glaucomaellenes szerek hatástalannak bizonyulnak. Ellenjavallat: hypotonia, sick-sinus syndroma, arteriosclerosis. Terhességben óvatosan kell alkalmazni. Mellékhatás: fáradékonyság, szájszárazság, vérnyomáscsökkenés, szédülés. Adagolás: individuális beállítást igényel, maximum 3 x 1 csepp naponta.

**+ALPHAGAN** szemcsepp (2 mg/ml brimonidin). Alkalmazás: nyílt zugú glaucoma vagy ocularis hypertensio esetén. Olyan betegeknel is használatos, akik nem tolerálják a helyi (szemészeti)  $\beta$ -blokkoló kezelést vagy a helyi  $\beta$ -blokkoló kezelés ellenjavallt. Mellékhatás: homályos látás, vérbőség, idegentestérzés, szemviszketés. Ellenjavallt: MAO-gátló szerekkel való együttes alkalmazás. Adagja: naponta 2 x 1 csepp.



### **Carboanhidrase bénítók:**

+**HUMA-ZOLAMIDE** tabl. (250 mg acetazolamid). Reverzibilis módon bénítja a carboanhidrase enzimet, ezért csökkenti a csarnokvíz képződését, ezáltal az intraocularis nyomást. A csarnokvíz elfolyását nem növeli. Alkalmazása a szemészetben: nyitott zugú glaucoma acut rohama, acut secunder glaucoma és preoperatív acut zártzugú glaucomában. Tartós használatra nem alkalmas toleranciakifejlődése miatt. Mellékhatás: hallászavarok (az endolympha mennyiségét is csökkenti), étvágycsökkenés, hányinger, hányás, convulsiók (csökkenti a liquortermelést is), urticaria, májelégtelenség, photosensitivitás, thrombocytopeniás purpura, leukopenia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia. Adagolás: glaucomában maximálisan 4 tablett/nap.

+**TRUSOPT OCUMETER PLUS 2%** szemcsepp (100 mg dorzolamid 5 ml steril szemészeti oldatban). A dorzolamid helyileg alkalmazva bekerül a szisztémás keringésbe is. A dorzolamid a szem processus ciliarisaiban található carboanhidrase enzim gátlása révén csökkenti csarnokvíz termelését, ezért csökken a szem belnyomása (IOP). A Trusopt Ocumeter Plus nem okoz pupillaszűkületet. Amennyiben a Trusopt Ocumeter Plus-t lokális  $\beta$ -blokkolókkal kombinációban alkalmazzák, további IOP csökkenés jön létre. A Trusopt Ocumeter Plus nem okoz éjszakai látáscsökkenést, akkomodációs zavart. Nincs vagy minimális a szívritmusra gyakorolt hatása. Javallat: glaucoma kezelésére önmagában vagy egyéb glaucoma ellenes szerekkel együtt kombinációban. Ellenjavallat: súlyos máj vagy veseelégtelenségben, hyperchloremiás acidosisban. Lehetőleg terhesség, szoptatás ideje alatt és gyermekkorban ne használjuk. Adagja: naponta 3 x 1 csepp.

+**AZOPT 1%-os szuszpenziós szemcsepp** (10 mg brinzolamidum). Szulfonamid származék. Karboanhidráz gátló hatásánál fogva csökkenti a csarnokvíz termelődését s így a szembelnyomást is. Szisztémás mellékhatásként az íz- és szagérzés megváltozik. Adagja maximum 3 x 1 csepp naponta.

### **Béta blokkolók:**

+**ARUTIMOL 0.25% vagy 0.5% szemcsepp** (12.5 mg vagy 25 mg timolol 5 ml steril szemészeti oldatban).

+**ARUTIMOL UNO 0.5%** (2.5 mg/0.5 ml timolol) egyszerhasználatos szemcsepp

+**CUSIMOLOL 0.25% vagy 0.5% szemcsepp** (12.5 mg vagy 25 mg timolol 5 ml steril szemészeti oldatban).

+**TIMOPTIC 0.25% vagy 0.5% szemcsepp** (12.5 mg vagy 25 mg timolol 5 ml steril szemészeti oldatban).

+**OFTAN TIMOLOL** szemcsepp (2.5 mg/ml vagy 5 mg/ml timolol steril szemészeti oldatban). Egyadagos és egyszer használatos szemcsepp (0,625 és 1.25 mg timolol 0,25 ml steril szemészeti oldatban).

A fentebb említett timolol tartalmú készítmények nem-szelektív béta blokkolók, a  $\beta_{1,2}$

receptorokat egyaránt gátolják. A normál és emelkedett szembelnyomást is csökkentik. A timolol hatása gyorsan, kb. 20 perc alatt kifejlődik és 24 órán keresztül is eltart. A csarnokvíz termelődését csökkenti, melynek mechanizmusa pontosan nem tisztázott. A timolol a szembelnyomást a mioticumokkal szemben úgy csökkenti, hogy nem befolyásolja a pupilla tágasságát, a szem fénytörését és a látásélességet sem. Alkalmazás: a szembelnyomás csökkentése ocularis hypertenzióban, chronicus nyitott zugú glaucomában, aphakiás glaucomában (lencse eltávolítás után kialakult glaucoma). Szűkzúgú glaucomában ugyancsak használható, de ilyenkor mioticumokkal együtt kell használni. Ellenjavallat: mivel az alkalmazás helyéről felszívódik, nem használható olyan betegeknél, akiknél asthma bronchiale vagy a szívben I. és II. fokú AV blokk került diagnosztizálásra. A timolol relative ellenjavallt myasthenia gravisban, diabetes mellitusban, Raynaud-kórban és más perifériás artériás érszűkületben. Adagolás: szükség szerint maximum 2 x 1 csepp a 0.25%-os vagy a 0.5%-os oldatból.

**+BETOPTIC** szemcsepp (25 mg betaxolol 5 ml steril szemészeti oldatban)

**+BETOPTIC S** szemcsepp (14 mg betaxolol 5 ml szuszpenziós oldatban). Kizárólag a  $\beta_1$  receptorokat blokkolja és gátolja az intracelluláris  $Ca^{2+}$  fölhalmozódását, ezért vasodilatatiót is okoz. A betaxolol hatásának stabilizálásához 1-2 hét szükséges. Alkalmazása a szemészetben: egyaránt csökkenti a normál és az emelkedett szembelnyomást, chronicus nyitott zugú glaucoma és intraocularis hypertensio esetén. Mellékhatás: csökkent szaruhártyaérzékenység, kötőhártyavörösség, keratitis, a cornea pontszerű festődése. Alkalmazása során a beteg lágy kontaktlencsét ne viseljen. Az alkalmazás helyéről jól felszívódik és bekerül a szisztémás keringésbe, ezért ellenjavallt szívbetegségekben, ahol sinus bradycardia, II. és III. fokú AV blokk került diagnosztizálásra. Amennyiben lehetséges, terheseznek és a szoptatás időszakában ne adjuk. Adagja: naponta 2 x 1 csepp.

**+VISTAGAN LIQUIFILM 0.25%, 0.5%** szemcsepp (2.5 mg vagy 5 mg levobunolol 1 ml steril szemészeti oldatban). Nem-szelektív  $\beta$ -receptor blokkoló hatásánál fogva a sugártestben csökkenti a csarnokvíz termelődését. Hatása gyorsan (1 órán belül) beáll és tartós. Alkalmazás: fokozott szembelnyomás (ocularis hypertensio) és chronicus nyíltzúgú glaucoma (glaucoma simplex) kezelésére. Mellékhatás: bradycardia, vérnyomáscsökkenés, fejfájás, szédülés. Ellenjavallt: chronicus obstructiv bronchitis és asthma bronchiale esetén. Adagja: naponta 2 x 1 csepp.

### **Timolol kombinációk:**

**++FOTIL** szemcsepp. Kombinált készítmény (6.84 mg timolol és 20 mg pilocarpin 5 ml oldatban). **++FOTIL** egyadagos szemcsepp (1.71 mg timolol és 5 mg pilocarpin) 60 x 0,25 ml-es csomagolásban. **++FOTIL forte** szemcsepp (6.84 mg timolol és 40 mg pilocarpin 5 ml oldatban), **++FOTIL forte** egyadagos szemcsepp (1.71 mg timolol és 10 mg pilocarpin) 60 x 0.25 ml-es csomagolásban. A timolol  $\beta_{1,2}$  blokkoló, a pilocarpin pedig paraszimpatomimeticus hatása alapján csökkenti a szembelnyomást. Javallat: nyílt vagy zártzúgú glaucoma, aphakiás glaucoma, egyes szekunder glaucomák, postoperatív intraoculáris nyomásemelkedés esetén alkalmazható. Mellékhatás: lokális mellékhatások jelennek meg, átmeneti szűrő, égő érzés, ciliaris spasmus, temporális fejfájás jelentkezhet. Ellenjavallt: acut iritis és cornealis abrasio, kórelőzményben szereplő vagy fennálló asthma bronchiale, chronicus obstruktív tüdőbetegség, bradycardia, II. és III. fokú AV blokk.

Adagolás: naponta a kívánt hatás eléréséig 2 x 1 csepp a töményebb vagy hígabb szemcseppből. A kontaktlencsét a becseppentés előtt el kell távolítani és csak 15 perccel később lehet ismét felhelyezni. A kezelés 1 hónapig is vagy folyamatosan tovább is tarthat.

+**TIMPILO** 2% (30.464 mg timolol és 121.77 mg pilocarpin 3.2 ml-es oldatban) és 4% szemcsepp (30.464 mg timolol és 243.54 mg pilocarpin 3.2 ml-es oldatban). Alkalmazás, javallat, mellékhatás, ellenjavallat és adagolás az előbbi készítménnyel (Fotil) megegyezik.

+**COMBIGAN** szemcsepp (10 mg brimonidin-tartarát és 34 mg timolol-maleát 5 ml szemcseppben). Javallat: nyílt zugú glaucoma, ocularis hypertensio. Mellékhatás: lokális mellékhatások jelennek meg, átmeneti szűrő, égő érzés, ciliaris spazmus, temporalis fejfájás jelentkezhet. Ellenjavallt: asthma bronchiale, chronicus obstruktív tüdőbetegség, bradycardia, II. és III. fokú AV blokk, szívelgtelenség, cardiogen shock. Adagolás: naponta 2 x 1 csepp 12 órás időközzel.

+**COSOPT OCUMETER PLUS** szemcsepp (100 mg dorzolamid és 25 mg timolol 5 ml szemcseppben). +**COSOPT UNO** (20 mg/ml dorzolamid és 5 mg/ml timolol) egyszerűhasználatos szemcsepp. Javallat: nyílt zugú glaucoma, pseudoexfoliatív glaucomában, egyéb másodlagos galucomában. Mellékhatás: lokális mellékhatások jelennek meg, átmeneti szűrő, égő érzés, ciliaris spazmus, temporalis fejfájás jelentkezhet. Ellenjavallt: asthma bronchiale, chronicus obstruktív tüdőbetegség, bradycardia, II. és III. fokú AV blokk, szívelgtelenség, cardiogen shock. Adagolás: naponta 2 x 1 csepp 12 órás időközzel.

+**DUOTRAV** szemcsepp (100 µg/ml travoprost és 12.5 mg/ml timolol szemcseppben). Javallat: nyílt zugú glaucoma, ocularis hypertensio, azon betegek, akik elégtelenül reagálnak B blokólóra vagy prosztoglandin analógra. Mellékhatás: lokális mellékhatások jelennek meg, átmeneti szűrő, égő érzés, ciliaris spazmus, temporalis fejfájás jelentkezhet. Ellenjavallt: asthma bronchiale, chronicus obstruktív tüdőbetegség, bradycardia, II. és III. fokú AV blokk, szívelgtelenség, cardiogen shock. Adagolás: naponta 1 csepp reggel vagy este ugyanabban az időpontban.

+**GANFORT** szemcsepp (0,9 mg bimatoprost és 15 mg timolol 3 ml szemcseppben). Javallat: nyílt zugú glaucoma, ocularis hypertensio. Mellékhatás: lokális mellékhatások jelennek meg, átmeneti szűrő, égő érzés, ciliaris spazmus, temporalis fejfájás jelentkezhet. Ellenjavallt: asthma bronchiale, chronicus obstruktív tüdőbetegség, bradycardia, II. és III. fokú AV blokk, szívelgtelenség, cardiogen shock. Adagolás: naponta 1 csepp reggelente.

+**XALACOM** szemcsepp (0,125 mg latanoprost és 12.5 mg timolol 2.5 ml szemcseppben). Javallat: nyílt zugú glaucoma, ocularis hypertensio. Mellékhatás: lokális mellékhatások jelennek meg, átmeneti szűrő, égő érzés, ciliaris spazmus, temporalis fejfájás jelentkezhet. Ellenjavallt: asthma bronchiale, chronicus obstruktív tüdőbetegség, bradycardia, II. és III. fokú AV blokk, szívelgtelenség, cardiogen shock. Adagolás: naponta 1 csepp.

+**AZARGA** szemcsepp (50 mg brinzolamide és 25 mg timolol 5 ml szemcseppben). Javallat: Az AZARGA az emelkedett szembelnyomás kezelésére szolgál, a glaucoma kezelésére szolgáló kombinációs készítmény. Két hatóanyagot tartalmaz, amelyek együttesen csökkentik a szembelnyomást. Adagja: 2x1 csepp naponta.

#### **Egyéb származékok (prostaglandin-analógok):**

+**XALATAN** szemcsepp (125 µg latanoprost 2.5 ml steril oldatban). Javallat: A 0,05 mg/ml oldatos szemcsepp a nyíltzúgú glaukóma (zöldhályog) és a szembelnyomás emelkedésének kezelésére hatásosan alkalmazható szer. A szemcsepp hatóanyaga, a latanoproszt, a csarnokvíz elfolyásának fokozása révén fejt ki hatását, csökkenti a szem belnyomását.

+**TRAVATAN** szemcsepp (40 µg/ml travoprost steril oldatban, a flakon 2.5 ml-es). A latanoprost, ahogyan a neve is mutatja, prostaglandin F2α analóg és szelektív prosztanoid receptor agonista. A csarnokvíz uveoscleralis elfolyásának növelésével csökkenti a szem belnyomását. A latanoprost észter formában van a készítményben (inaktív forma) és alkalmazáskor hidrolizáció útján aktív savas metabolit képződik mely a hatást kifejti. A szembelnyomás csökkenése az alkalmazást követően 3 óra múlva észlelhető, s kb. 24 órán keresztül fennmarad. Alkalmazás: nyíltzúgú glaucoma kezelése önmagában vagy más készítményekkel kombinálva. Mellékhatás: enyhe idegentest-érzés, közepes fokú kötőhártya-hyperaemia, túszúrásnyi epithelialis erosiok. Hosszas kezelés során a betegek írisze sötétebbre változik, mert megnövekszik az iris melanintartalma. Adagja: naponta 1 csepp, a gyakoribb alkalmazás rontja a készítmény hatékonyságát.

+**RESCULA** unoprostone szemcsepp (6 mg unoproston 5 ml szemcseppben). Javallat: glaucoma, ocularis hypertensio. Mellékhatások: kötőhártya vérbőség, keratitis, cornea-erosiók, szemfájdalom, fejfájás, nyomásérzés a fejben, orrdugulás, szájszárazság, nyelvzsibbadás, melyégés, hányás, palpitáció. Adagolás: 2 x 1 csepp naponta.

+**LUMIGAN** szemcsepp (0,9 mg bimatoprost 3 ml szemcseppben). Javallat: krónikus nyílt zúgú glaucoma, ocularis hypertensio. Mellékhatás: enyhe idegentest-érzés, közepes fokú kötőhártya-hyperaemia, túszúrásnyi epithelialis erosiok. Hosszas kezelés során a betegek írisze sötétebbre változik, mert megnövekszik az írisz melanintartalma. Adagja: naponta 1 csepp.

+**TRAVATAN** szemcsepp (100 µg travoprost 2,5 ml szemcseppben). Javallat: nyílt zúgú glaucoma. Mellékhatások: lokális irritáció, allergia, gyulladás, látászavarok, periorbitális pigmentzavarok, fejfájás, hypotensio, bradycardia. Adagja: 1 csepp este.

Érdekességként megemlítendő, hogy a marihuana is csökkenti a szembelnyomást tisztázatlan mechanizmus útján, melyet terápiásan nem használnak ki.

#### **IV. PUPILLATÁGÍTÓK (mydriaticumok) és SUGÁRIZOM BÉNÍTÓK**

+**HUMAPENT 0.5%** szemcsepp (50 mg cyclopentolate 10 ml steril vizes oldatban). Anticholinerg készítmény. A cyclopentolate blokkolja a m. sphincter pupillae (pupillaszűkítő izom) és a m. ciliaris (sugárizom) cholinerg reakcióit, ezért pupillatágulat (mydriasis) jön létre, az accomodatio pedig megbénul (cycloplegia). A hatás kialakulása gyorsabban létrejön (15-20 perc) mint atropin esetén, viszont a hatás időtartama rövidebb ideig is tart (10-24 óra). Alkalmazás: pupillatágítás diagnosztikus vagy terápiás célból (pl. keratitis, iritis, uveitis). Használják cycloplegia előidézésére a szem fénytörésének objektív meghatározása (skiascopia) céljából. Mellékhatás: átmeneti égő érzés, fényérzékenység és homályos látás. Hosszantartó kezelés esetén irritáció, vérbőség, tachycardia, ataxia, nyugtalanság, hallucinációk, dezorientáltság, epilepticus rohamok, hyperpyrexia, vizeletretenció

jelentkezhet. Ellenjavallt: glaucoma, cerebralisán sérült gyermekek, Down kór eseteiben. Adagja: maximum 4 x 2 csepp/nap.

**++MYDRUM** szemcsepp (50 mg tropicamid 10 ml steril oldatban). A tropicamid szintetikus parasympholyticum, antimuscarin hatással. Becseppentést követően a maximális mydriasis 10 perc után már létrejön és 1-2 órán keresztül tart. A tropicamid az alkalmazás helyéről az általános keringésbe is bekerül, ezért szisztémás keringési mellékhatások is kialakulhatnak. Alkalmazás: diagnosztikus pupillatágítás céljából, a szemfenék tükrözéséhez, a fénytörés objektív meghatározásához. Mellékhatás: szemirritáció, akkomodációs zavar, szembelnyomás fokozódás. A szisztémás felszívódás miatt szájszárazság, testhőmérséklet emelkedése, tachycardia, obstipatio, enyhe kábultság léphet fel. Ellenjavallat: szűkzugú glaucoma, rhinitis sicca. A tropicamid használata különös elővigyázatosságot kíván olyan betegeknél, akiknél szívelégtelenség, tachycardia, myasthenia gravis, hyperthyreosis, obstructív húgyúti megbetegedés, Down-kór áll fenn. Dózisa: naponta 12 csepp, de alkalmanként maximum 6 csepp használható.

## **V. ALLERGIAELLENES SZEREK, LOKÁLIS OEDEMA CSÖKKENTŐK**

**+LECROLYN** szemcsepp (20 mg/ml és 40 mg/ml natrium cromoglicicum). Javallat: A szezonális (leginkább virág pollen okozta) kötőhártya-gyulladás esetén a terápiát a legelső allergiás, gyulladós jel megjelenésével kell megkezdeni. Amennyiben ismert virágpollen érzékenységről van szó, akkor a pollen szezon kezdete előtt ajánlatos megelőző kezelést végezni. A kezelés tartson a pollen szezon végéig. Adagolás: 2 csepp mindkét szembe naponta két alkalommal.

**+OPTICROM** szemcsepp (200 mg natrium cromoglicicum 10 ml steril oldatban). Javallat: Az Opticrom oldatos szemcseppet szénanátha, atka és egyéb idegentest pl. állati szőrzet okozta allergiásan kivörösödött, vizenyős és duzzadt szem kezelésére alkalmazzák. A szem allergiás állapota olyan esetekben alakul ki, amikor allergének érintkeznek az erre érzékeny szemmel. Ilyenkor a szem külső rétegeinek különleges sejtjei olyan vegyületeket választanak ki, amelyek a szemet vörössé, vizenyőssé és duzzadtá teszik.

**+STADAGLICIN** szemcsepp (300 mg natrium cromoglicicum 10 ml steril oldatban). Javallat: Akut és krónikus allergiás conjunctivitis, pl. szénanátha okozta conjunctivitis vagy (kerato) conjunctivitis vernalis.

**+TALEUM** szemcsepp (200 mg natrium cromoglicicum 10 ml steril oldatban). Javallat: A Taleum szemcsepp az allergiás eredetű heveny és idült (pl. szénanáthához kapcsolódó) kötőhártya-gyulladás kezelésére, ill. megelőzésére szolgál.

A fentebb említett valamennyi készítmény hatóanyaga a nátrium kromoglikát, mely megakadályozza a különböző immunológiai és nem-immunológiai inger hatására aktiválódó hízósejtek mediátorainak felszabadulását. A hatás úgy jön létre, hogy a nátrium kromoglikát gátolja a hízósejtekben az intracelluláris  $Ca^{2+}$  felhalmozódását, melynek hiánya a hízósejtek által termelt gyulladási mediátorok felszabadulásának gátlásához vezet. A nátrium kromoglikát tartalmú szemcseppek a szemnyálkahártyán fejtik ki lokális hatásukat, s az IgE mediálta I-es típusú allergiás szemszümének megelőzésére és csökkentésére alkalmasak. Alkalmazás: acut, chronicus és szénanáthához társuló allergiás conjunctivitis kezelésére.

Keratoconjunctivitis esetén is hatásos. A nátrium kromoglikát mellékhatásai nem jelentősek. Ellenjavallt: gyógyszerallergiában. Adagja maximálisan 4 x 2 csepp/nap. Amennyiben szükséges, a nátrium kromoglikát tartalmú készítmények szteroid hatóanyagokkal kombinálhatóak.

+**NAAXIA** szemcsepp (490 mg isopaglumicum és spaglumicum 10 ml steril vizes oldatban) antiallergiás hatású készítmény. A Naaxia a hízósejtekre anti-degranulációs hatást gyakorol és gátolja a leukotriének bioszintézisét. Ez a két gátlási mód akadályozza az allergénnel történő találkozás után a gyulladásos mediátorok felszabadulását, s így gátolt lesz az allergiás reakciók kifejlődése. Alkalmazás: akut és chronicus allergiás conjunctivitis, keratoconjunctivitis. Mellékhatás: Rövid ideig tartó égő érzés. Adagolás: 4 x 1 csepp/nap.

+**ALOMIDE 0.1%** szemcsepp (1 mg lodoxamidum 1 ml steril szemészeti oldatban). A lodoxamin stabilizálja a hízósejteket, így gátolja a gyulladásos mediátorok felszabadulását és az I-es típusú allergiás tünetek megjelenését. Alkalmazás: keratoconjunctivitis és conjunctivitis vernalis, gigantopapillaris conjunctivitis, allergiás és atopiás keratoconjunctivitis. Mellékhatás: viszketés, könnyezés, de ezek nem teszik szükségessé a kezelés megszakítását. Ellenjavallt: a készítményre kialakuló gyógyszerallergia. Adagolás: maximum 4 x 2 csepp/nap. 4 éves kor alatt ne alkalmazzuk, mert a hatásossága nem teljesen tisztázott kisgyermekkorban.

+**EMADINE 0.05%** szemcsepp (0.5 mg emedastinum 1 ml szemészeti oldatban). Alkalmazás: szezonális allergiás conjunctivitis tüneti kezelésére. Mellékhatás: diszkomfort érzés, átmeneti csípő érzés a becseppentéskor, homályos látás, ocularis hyperaemia, cornea elszíneződés, idegentestérzés, szemhéj- és conjunctivaoedema, keratitis, és photophobia léphet fel. Ellenjavallt: Terhességben, szoptatás során, és 3 évnél fiatalabb egyéneknél. Kontaktlencse viselés esetén a szemcseppet nem alkalmazhatjuk. Máj- és veseelégtelenségben szenvedő betegeknél lehetőleg ne használjuk. Adagolás: maximum 2 x 1 csepp/nap.

+**VISINE** szemcsepp (7.5 mg tetryzolinium chloratum). A hatóanyag sympathomimeticus hatásokkal rendelkezik, így a vasoconstrictio néhány perc alatt létrejön és hosszú ideig fennmarad. Használata a szem enyhe gyulladása esetén ajánlott, de ha a tünetek 1 napon belül nem javulnak (a pirosság továbbra is megmarad vagy fokozódik) a készítmény használatát abba kell hagyni. Alkalmazzák kötőhártya oedemájának és allergiás hyperaemiájának csökkentésére, nem specifikus vagy catarrhalis conjunctivitis eseteiben. Glaucomában ellenjavallt. Napi adagja maximum 3 x 2 csepp mindkét szembe.

+**SPERSALLERG** szemcsepp (4 mg tetryzolinium chloratum és 5 mg antazolinium chloratum kombinációja). A készítmény egyik hatóanyaga, az antazolinium, a H<sub>1</sub> receptorok blokkolásával, a tetryzolinum pedig az adrenerg izgató hatásánál fogva szűkíti a conjunctiva (kötőhártya) arterioláit. A Spersallerg-et alkalmazzák nem infectio okozta irritációs conjunctivitis, főként szénanáthához kapcsolódó conjunctivitis és conjunctivitis vernalis (tavaszi conjunctivitis) eseteiben. Tilos adni szűkzugú glaucoma, „száraz szem” syndroma fennállásakor valamint 2 éves kor alatt. Alkalmazás: heveny tünetek esetén 3 óránként 1 csepp, folyamatos használat esetén naponta 3 x 1 csepp.

+**CETIRIZIN-EP** filmtabl., (10 mg cetirizinium dihydrochloratum), +**CETIRIZIN-Ratiopharm** filmtabl., (10 mg cetirizinium chloratum). Orálisan alkalmazandó H<sub>1</sub>-receptorokhoz kötődő antihisztamin. A készítmény allergiás conjunctivitis és rhinitis,

chronicus idiopathiás urticaria és atopiás dermatitis kezelésére alkalmas. Potenciózza az alkohol hatásait, együttes alkalmazásuk tilos. Tilos alkalmazni terhességben, szoptatás alatt és súlyos veseelégtelenségben. Adagolás: 2 éves kor alatt nem alkalmazható, felnőttknél a maximális adag 1 tableta/nap.

+**ALLERGODIL** szemcsepp (azelastine 2.736 mg 6 ml szemcseppben). Javallat: Különböző allergiás eredetű kötőhártyagyulladás és ornyálkahártyagyulladás megelőzésére és kezelésére szolgál. Adagolás: 2-4x1 csepp naponta.

+**ZADITEN** szemcsepp (2.5 mg ketotifen 5 ml szemcseppben). Javallat: a szénanátha okozta szembtünetek kezelésére alkalmazzák. Adagolás: 2x1 csepp naponta.

+**OPATANOL** szemcsepp (5 mg olopatadine 5 ml szemcseppben). Javallat: a szem allergiás tüneteinek kezelésére használatos gyógyszerkészítmény. Csökkenti az allergiás reakciók súlyosságát. Adagolás: 2x1 csepp naponta.

+**RELESTAT** szemcsepp (2.5 mg epinastine 5 ml szemcseppben). Javallat: A szezonális allergiás kötőhártya gyulladás tüneteinek kezelésére használják, amit szénanáthának is neveznek (viszkető, vörös, könnyes vagy duzzadt szemek és/vagy szemhéjak). Adagolás: 2x1 csepp.

## **VI. „SZÁRAZ SZEM” és SÉRÜLÉSEK KEZELÉSE**

**CORNEREGEL** szemcsepp (250 mg vagy 500 mg dexpanthenol 5 ml és 10 ml steril vizes szemcseppben). A dexpanthenol a panthotensav jobbraforgató alkoholos analógja, melynek az intermedier átalakulás folyamán ugyanolyan biológiai hatása van, mint a panthotensavnak. A panthotensav vízben oldódó vitamin, mely számos anyagcserefolyamatban szerepel. Helyi alkalmazásban a dexapanthenol/panthenol alkalmas a sérült bőr vagy nyálkahártya megnövekedett panthotensav igényének pótlására. A panthotensav és származékai egyáltalán nem toxicusak. Alkalmazás: Corneaerosiók, a keratitis valamennyi típusának kezelésére, égések és a cornea dystrophiás betegségeinek kiegészítő és utókezelésére, továbbá kontaktlencse viselők corneasérüléseinek megelőzésére és kezelésére alkalmas. Adagolás: a panaszok és sérülések súlyosságától függően naponta maximum 5-ször 1 cseppet kell a kötőhártyazsákba cseppenteni.

### **Műkönyv és egyéb indifferens készítmények:**

**ARTELAC** szemcsepp (320 mg methylhydroxy-propil-cellulosum 10 ml steril oldatban). A hatóanyag fokozza az adhéziót a szemhéj és a szem felszíne között, valamint a conjunctiva és cornea nedvességét, így elősegíti a conjunctiva egyenletesebb mozgását a cornea felett. A készítmény a természetes könnyfolyadék helyettesítésére kiválóan alkalmas. Alkalmazzák a könnytermelés zavara, a cornea és conjunctiva kiszáradását fenyegető állapotok kezelésére. Lágyszemlencse viselése a kezelés alatt nem ajánlott. Adagolás: naponta 5 alkalommal kell, ha szükséges többször is, 1 cseppet a kötőhártyazsákba cseppenteni.

**ARUFIL 2%** szemcsepp (20 mg polyvidonum 1 ml szemcseppben). A szaruhártya nedvesítésében szerepet játszik a kötőhártyában képződő mucin, mely elősegíti a szaruhártya

felszínén a hidrofil filmréteg képződését. Mucinhiány esetén olyan műkönyy adása javasolt, ami növeli az adszorpcióképességet. Ilyen tulajdonságú a polividon (polivinil polimerek keveréke). A készítményt a „száraz szem” kezelésére alkalmazzák. Mellékhatások nem ismertek. Dózisa naponta 5 x 1 csepp.

**BSS PLUS** intraocularis öblítő folyadék (kalium chloratum, natrium phosphoricum, natrium hydrogencarbonicum, natrium chloratum). Alkalmazzák intraocularis irrigációs folyadékként műtéti beavatkozások folyamán, beleértve a szem perfúzióját is.

**DACROLUX** szemcsepp (30 mg methylhydroxy-propyl-cellulosum + 10 mg dextranum 10 ml szemészeti oldatban). Kis viszkozitású szemcsepp. A komponensek által kialakított polimer hálózat helyreállítja a fiziológiás nedvesség mértékét, s megvédi a kötő- és szaruhártyát a kiszáradástól. A készítményt alkalmazzák endogén és exogén okok miatt kialakult „száraz szem” syndroma kezelésére.

**HUMALAC A, B, C**, műkönyy (A, C: 0.14 g alcoholum polyvinylicum 10 ml oldatban, B: 0.032 g hypromellosum 10 ml oldatban). A hatóanyagok mucomimeticus hatással rendelkeznek, a mucus pótlására alkalmasak sikosító hatásuk révén. A szemcsepp keratoconjunctivitis sicca esetén alkalmazható. Kemény kontaktlencse utónedvesítésére is alkalmas és használatos, lágy kontaktlencse viselése viszont nem javasolt. Az alcoholum polyvinylicum komplexet képez (kémiai interakció) adrenalin, oxitetracyclin és scopolamin származékokkal, ezért ilyen hatóanyagot tartalmazó szemcseppekkel együtt nem alkalmazható. Adagolása maximum 5 x 2 csepp naponta. Szükség esetén óránként 1 csepp is használható.

**LIQUIFILM** szemcsepp (0.14 g alcoholum polyvinylicum 10 ml oldatban). Alkalmazása az előző készítménnyel azonos.

**LUBRIFILM** szemkenőcs (3 g vaselinum album, 1.5 g paraffinum liquidum, 1.5 g cera laeae). A szemkenőcs meggátolja a könnyfilm eltávozását és egyúttal nedvesíti a szem felszínét, így kettős védelmet biztosít a szaruhártya hámrétegének. Alkalmazzák az enyhébb fizikai hatások (pl. nap, szél) okozta irritáció megszüntetésére. Naponta egyszer 3-5 mm kenőcs alkalmazható.

**OCULOTECT** szemcsepp (50 mg povidonum 1 ml szemészeti oldatban), gél (1000 IU vitaminum A palmitatum 1 g gélben). A hatóanyagok pótolják a hiányos mucintermelést, ezért alkalmasak a „száraz szem” kezelésére. Az alkalmazás során sem kemény, sem pedig lágy kontaktlencse nem viselhető. Naponta 4 x 1 csepp, vagy 3 x 1 alkalommal egy gélcsík alkalmazható.

**TEARS NATURALE II** szemcsepp (1 mg dextranum 70, 3 mg hypromellosum, tartósítószer). A könnyfilm helyreállítására és stabilizálására szolgáló készítmény. A hatóanyagok mechanikai védelmet biztosító hidrofil réteget képeznek a cornea felszínén, farmakológiai hatással nem rendelkeznek. Alkalmazzák szemirritációt okozó ágensek (dohányfüst, szél, nap) hatásainak csökkentésére, valamint a „száraz szem” kezelésére. Kontaktlencse viselése nem korlátozott. Napi adagja 5 x 2 csepp.

**VIDISIC** szemgél (1 mg cetrimidum, 20 mg carbomerum 10 g gélben). Használható a készítmény conjunctivitis sicca és száraz szem szindróma esetén. Alkalmazás: maximum 5 x 1 csepp naponta. A becseppentéskor a készítmény átmenetileg ronthatja a látást, ezért gépkocsit vezetni nem ajánlott az alkalmazás során.



**GEN TEAL** szemcsepp (0,3% hipromellózt tartalmazó enyhén hipotóniás, vizes szemcsepp). A szemcsepp egy síkosító és nedvesítő szemészeti oldat, környezeti irritáció vagy szemészeti műtét következtében fellépő szemszárazság, illetve a szem fáradtsága vagy kellemetlenség érzése esetén. A Gen Teal szemcsepp bármely típusú kontaktlencsével alkalmazható. Tartósítószerre nátrium-perborát és foszfonsav..A tartósítószer-kombinációból hidrogén-peroxid igen hatékony csíraölő szer, viszont a szemet nem károsítja, mivel a szemfelszínnel való érintkezéskor egy percen belül alkotóira (vízre és oxigénre) bomlik.

**GEN TEAL** szemgél: tartós hatású, enyhén vizes szemgél, mely hatóanyagként 0,3% hipromellózt tartalmaz, mint a szemcsepp. Gélképző anyagként karbopol 980-at tartalmaz. Ugyanazon tünetekre alkalmas, mint a szemcsepp. A GenTeal gél ezen kívül alkalmazható optikai és mechanikai védőréteggént a szaruhártya síkosítására és védelmére kontaktlencsék diagnosztikus és terápiás alkalmazása során gonioszkópia (csarnokzugvizsgálat), oftalmoszkópia (szemtükrözés) és szemsebészeti eljárások kapcsán.

**OCULOGUTTA VISCOSA:** hatóanyaga polivinil-alkohol. Tartósítószerként benzalkónium-kloridot tartalmaz. Lágy kontaktlencsék nedvesítéséhez nem használható.

**OCULOTECT** szemgél. Hatóanyaga: A-vitamin palmitát. A gél műkönyként is használható a könnytermelés zavaraiiban . A súlyosabb tüneteket is orvosolja. A szaruhártya védelmére adjuvánsként is alkalmazható. Egyéb összetevői: cetrimid, nátrium-edetát, karbomer- 980, trometamol, alfa-tokoferol-acetát koncentrátum, glicerin, injekcióhoz való víz.

**OFTAGEL** szemgél: hatóanyaga karbomer 974P, mely egy nagy molekulású, keresztkötéseket tartalmazó polimer. Növeli a szemgél viszkozitását, megnyújtja a szemmel való érintkezés idejét, ezáltal csökkenti az irritáció mértékét. A szem szöveteiben tartós használat esetén sem nem halmozódik fel. Egyéb összetevői: benzalkónium-klorid, nátrium-acetát, lizin-monohidrát, polivinil-alkohol, szorbit, injekcióhoz való víz.

**OPTIVE** szemcsepp: hatóanyaga 0,5% nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz és 0,9% glicerin. Kettős hatásmechanizmusú műköny. Síkosítja a szemfelszín, illetve a természetes ozmotikus egyensúly helyreállításával hidratálja a felületi sejteket. A tartósítószerre a PURITE 0,01%, amely a szembe cseppentve a könny természetes alkotórészévé bomlik le.

**OXYAL** szemcsepp: a 0,15% nátrium-hialuron só (hatóanyag) mellett esszenciális elektrolitokat is tartalmaz. A műköny hialuronsav tartalmát nem állati eredetű, fermentációval állítják elő. Az Oxyal<sup>®</sup> szemészeti aktivitása optimalizált, amely szinergikus hatását a Protector<sup>™</sup> filmképző polimer meghosszabbítja. A szemcseppben lévő elektrolitok (kloridok, kálium, nátrium, kalcium, magnézium) alapvetően fontosak a sejtek biokémiai folyamataihoz. A megfelelően hipotóniás oldat folyamatosan biztosítja a szemfelszín fiziológiás kondícióját. Az Oxyal Oxyd-ot tartalmaz, amely egy új tartósító rendszer. A szemcsepp kontaktlencse viselés mellett is alkalmazható. Egyéb összetevői: bórsav, Protector<sup>™</sup>, nátrium-klorid, kálium-klorid, kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, Oxyd 0,06%, desztilláltvíz szemcsepphez.

**REFRESH** szemcsepp: hatóanyaga 0,5% nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz. Műköny, melyet elsősorban kontaktlencse viseléshez javasolnak. Enyhe száraz szeműség esetén ajánlott. Enyhíti a szemszárazságot, irritációt, melyet erős fény vagy légszennyezés okoz. Felfrissíti a fáradt szemet.

**SYSTANE** szemcsepp: egyedülálló hatásmechanizmus szerint működik. A Systane pH 7 értéken folyékony, vízszerű halmazállapotú. A szem felszínén, pH 7.5 értéken a

HP(hidroxipropil)-Guar poliszacharid molekulák keresztkötéseket alakítanak ki a borát-ionokkal, így a rendszer gél állagúvá válik. A Systane™-t, mivel az a szem felszínén gyors hámosodást elősegítő, speciális védőréteget képez, előnyben részesítik más műkönyv cseppekkel szemben. Mivel a Systane™ minden egyes beteg könnyfilmjének egyéni pH értékéhez igazodva alakítja ki a speciális védőréteget, ezáltal optimális komfortérzetet és a szemszárazság tüneteinek gyors és tartós enyhülését biztosítja. Lényegesen csökkenti a szemhéj és a szemfelszín közötti súrlódást, megakadályozva a szemszárazság okozta további szöveti károsodásokat.

## **VII. HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK**

++**HUMACAIN** szemcsep (4.00 mg oxybuprokain-hidroklorid 10 ml szemcseppben).  
Javallat: Diagnosztikus célú műszeres szemészeti vizsgálatok, szaruhártya, kötőhártya érzéstelenítése. Mellékhatásként allergia, anaphylaxia, syncope, intraocularis nyomásfokozódás kialakulhat.

## A VEGETATÍV (AUTONOM) IDEGRENSZER

A vegetatív idegrendszer az akaratunktól független funkciókat (vérnyomás, szívfrekvencia, bélmotilitás, stb.) szabályozza, ezért a vegetatív idegrendszert viscerális vagy autonom idegrendszernek is nevezik. A vegetatív idegrendszer működése elsősorban a szervezet belső egyensúlyának megtartását szolgálja (homeostasis), de részt vesz a hirtelen külső hatásokra adott válasz szervezésében is (Cannon-féle vészreakció = erős sympathicus tónusfokozódás támadáskor vagy védekezéskor). A vegetatív idegrendszer funkcionálisan és bizonyos mértékig morfológiailag is (i) sympathicus és (ii) parasympathicus részre osztható. Elhelyezkedés szempontjából a vegetatív idegrendszert centrális és perifériális részekre oszthatjuk.

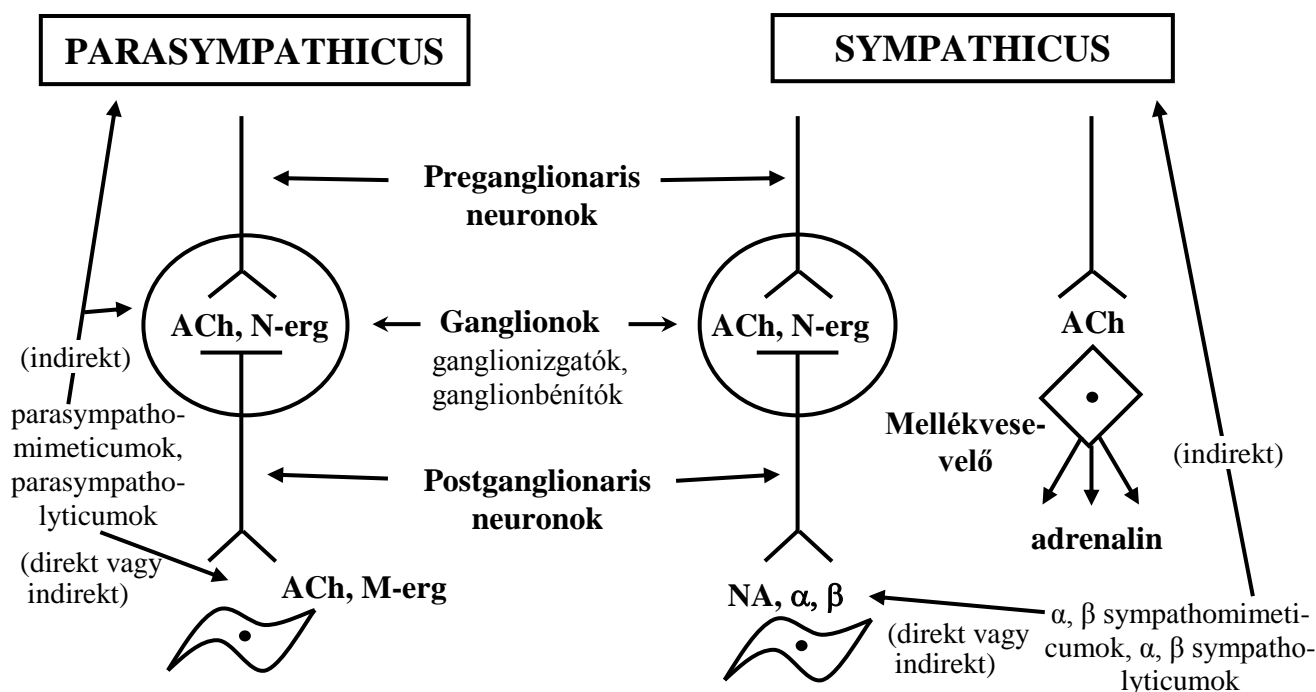
A vegetatív idegrendszer centrális része didaktikai kompromisszumok nélkül nem határolható el a somaticus és a neurohormonális funkciók idegrendszeri központjaitól és pályáitól. Egyértelműen vegetatívak a vegetatív idegek (lásd később) centrális magjai (pl. nuclei salivatorii superior et inferior – a könny- és nyáltermelés parasympathicus magjai; cornu laterale medullae spinalis – a sympathicus idegek kilépés előtti magcsoportjai), vegetatívnak tekintjük továbbá a kizárólag vagy döntően vegetatív működések szabályozását végző KIR területeket (pl. a nyúltvelői formatio reticularis-beli légzőközpont és vérnyomásszabályozó központ). Másféle működéseik mellett fontos szerepet játszanak a vegetatív funkciók szabályozásában a limbicus rendszer, hippocampus, amygdala, hypothalamus, formatio reticularis, az agyalapi ganglionok egy része, a thalamus anterior és a gerincvelő.

A perifériás idegrendszer vegetatív része egyértelműen körülhatárolható. Vegetatívnak tekintjük azokat az idegeket illetve idegrostokat, amelyek simaizmot, szívizmot vagy mirigyszövetet idegeznek be, akár érző, akár motoros (simaizom, szívizom) vagy secretoros (mirigy) módon. A vegetatív idegek morfológiai jellemzője, hogy perifériás ganglionokban átkapcsolódnak (23. ábra). A KIR-ből a ganglionokig haladó rostokat preganglionárisnak, a gangliontól a célszervig menőket postganglionárisnak nevezzük. Az átkapcsolódás acetilkolin mediátorral nikotinergerg receptor mediálásával valósul meg. A perifériális sympathicus rostok az első thoracalis (TH<sub>1</sub>) és a harmadik lumbalis (L<sub>3</sub>) szegmentum között hagyják el a gerincvelőt (a megfelelő gerincvelői ideghez csatlakozva). A parasympathicus rostok kilépése magába foglal négy agyideget (nervus oculomotorius - III. agyideg, nervus facialis - VII. agyideg, nervus glossopharyngeus - IX. agyideg, nervus vagus - X. agyideg), a medencében elhelyezkedő szerveket pedig a gerincvelő sacralis szegmentumai között (S<sub>2</sub> – S<sub>4</sub>) kilépő idegek látják el parasympathicus rostokkal.

A vegetatív szervek kevés kivételtől eltekintve egyaránt rendelkeznek sympathicus és parasympathicus beidegzéssel. Fiziológiás körülmények között mindkét rendszer (a sympathicus és a parasympathicus) bizonyos tónust fejt ki a szervekre, pontosabban az acetilkolin (ACh) és a noradrenalin (NA) is folyamatosan felszabadul és elbomlik. Ennek következtében a két rendszer között egyensúly alakul ki fiziológiás körülmények között. Amennyiben az egyensúly akár fiziológiásan (pl. sport), akár patológiásan megbomlik, sympathicus vagy parasympathicus túlsúly alakul ki, mely a célszervek funkcióváltásait eredményezi.

A vegetatív idegrendszer működését befolyásoló készítmények hatása a célszerv szintjén izgatás vagy gátlás formájában valósul meg. Annak alapján, hogy a célszerv szintjén ACh vagy pedig NA a transzmitter, cholinerg (parasympathomimeticumok), anticholinerg (parasympatholyticumok), adrenerg (sympathomimeticumok) illetve antiadrenerg

(sympatholyticumok) szerekről beszélhetünk. Fontos tudni, hogy a vegetatív idegrendszer célszerveiben kizárólag muscarinerg ACh receptorok találhatók. Megemlítendő továbbá, hogy a cholinerg illetve adrenerg felosztás nem mindig esik teljesen egybe a parasympathicus illetve sympathicus elkülönítéssel. Például a parasympatholyticus hatásának tekintett anticholinerg (antimuscarin) atropin csökkenti a verejtékezést, noha a verejtékmirigyek tisztán sympathicus beidegzésűek. A jelenség magyarázata az, hogy a mediátor viszont ACh. Az említettek alapján a 23. ábra mutatja a parasympathicus és sympathicus idegrendszer ingerületátvivő transzmittereit s az ingerületátvitelt befolyásoló anyagokat.



23. ábra.

A vegetatív idegrendszerre ható készítményeket tehát két nagy csoportra oszthatjuk:

1). *Direkt hatású*, a célszerv (A) cholinerg vagy (B) adrenerg receptoraihoz kötődő szerek. Beszélhetünk **(I) parasympathomimeticumokról** [parasympathicus muscarinerg (M-erg) receptor izgatók,] vagy **(II) parasympatholyticumokról** (parasympathicus muscarinerg receptor bénítók), továbbá **(III) sympathomimeticumokról** [sympathicus ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) receptor izgatók] vagy pedig **(IV) sympatholyticumokról** [sympathicus ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) receptor izgatók].

2). *Indirekt hatású* szerek, amelyek a transzmitterek (ACh, NA) szintézisébe, raktározásába, felszabadulásába vagy pedig lebontásába avatkoznak be, illetve centrálisan vagy a ganglionok szintjén fejtik ki a hatásukat.

Az alábbi táblázat (4. táblázat) mutatja a sympathicus és parasympathicus izgalom tüneteit, melyek általában ellentétesek a különböző szerveken.

<u>Szerv</u>	<u>Parasympathicus</u>	<u>Sympathicus</u>
Pupilla	szűk	tág
Bronchus	szűk	tág
Bél	perisztaltika és tónus fokozódik	perisztaltika és tónus csökken
Húgyhólyag		
m. detrusor	tónusfokozódás	tónuscsökkenés
m. sphincter	tónuscsökkenés	tónusfokozódás
Erek	értágulat	általában érszűkület
Szív		
Sinus csomó	negatív chronotrop	pozitív chronotrop
Pitvar- és kamraizomzat	negatív inotrop	pozitív inotrop
Epehólyag	kontrakció	relaxáció
Méh		
terhes uterus:	változó válasz $\beta_2$ izgalom relaxáció	$\alpha_1$ izgalom kontrakció
nem terhes uterus	változó válasz (menstruációs ciklustól függ)	$\beta_2$ izgalom relaxáció
Mirigyek		
Nyálmirigy	sok és híg nyál	kevés és sűrű nyál
...Bronchusok mirigyei	fokozott szekréció	csökkent szekréció

4. táblázat

### I. Parasympathomimeticumok

A parasympathicus izgalom tüneteit legkönnyebben az ACh iv. injekciójával lehet tanulmányozni. Az ACh a szervezetben 3 helyen fejti ki a hatását: 1). a parasympathicus postganglionáris végszerven (mirigy, simaizom, szívizom); 2). a ganglionokban és a 3). neuromuscularis junctióban (motoros véglemez, ideg-izom összeköttetés). A parasympathomimeticus tünetek az 1). pontnál említett, továbbá a parasympathicus ganglionok révén részben a 2). pontnál említett támadáspont következtében jönnek létre:

a. Vérnyomáscsökkenés, melynek oka az értágulat és a szívre gyakorolt negatív ino- és chronotrop hatás. Ezt a vérnyomáscsökkentő hatást kis adag (0.1-0.2  $\mu$ /kg) ACh dózisok váltják ki. Nagyobb adag ACh adagolása után (1-5  $\mu$ /kg) kifejezett szívgyengesség alakul ki, emiatt a tüdőben vérpangás jön létre, melynek következménye tüdő-oedema lesz (asthma cardiale jellegű tünetek).

b. Asthma bronchiale-szerű tünetek a bronchusokban lévő simaizmok görcse és a bronchusmirigyek szekréciója miatt.

c. Hasmenés a béltónus és a peristaltica fokozódása miatt.

d. Nyál- és könnyfolyás, fokozott verejtékezés.

e. A hólyagizom tónusa fokozódik, a hólyag sphincter tónusa pedig csökken, ezért a vizeletürítési hajlam fokozódik.

Megjegyzendő, hogy a cholinesterase bénítók (indirekt parasympathomimeticumok), melyek gátolják az ACh lebontását, ugyanolyan hatásokat váltanak ki mint az ACh.

Az ACh szintézise: az ACh-t a kolinacetyltransferáz szintetizálja, mely nagy mennyiségben fordul elő az idegszövetben, oly módon, hogy egy acetilsoportot visz át az acetilkoenzim-A-ról a kolinra. A kolin az idegszövet az extracelluláris térből veszi fel aktív transzport útján. A szintézis az endoplazmás reticulumban történik, innen jut el axotranszport révén az idegvégződésekre található vesiculumokhoz, ahol raktározódik. Az ACh főleg a vesiculumok belsejében található, részben viszont azok felszínén „gyenge kötés” formájában. A „gyenge” felszíni kötésből az ACh idegingerület nélkül is folyamatosan kis mennyiségben felszabadul, s ez váltja ki a neuromuscularis véglemezen az ún. miniatűr véglemezpoteenciált.

Az ACh lebontása: Az ACh-t az acetilcholinesterase bontja le kolinra és ecetsavra. A szervezetben kétféle cholinesterase található. A specifikus acetilcholinesterase (AChE), és a nem-specifikus butyrylcholinesterase (BuChE). Az AChE a neuromuscularis véglemezen, a ganglionokban, a KIR-ben és a vörösvértestekben található. A BuChE pedig az idegrendszer gliasejtjeiben, a májban és a plazmában fordul elő. Az ACh-t mindkét észteráz hidrolizálja, s a fizostigmin egyaránt bénítja az AChE-t és a BuChE-t is.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ PARASYMPATHOMIMETICUS KÉSZÍTMÉNYEK:**

A parasympathomimeticumok szemcsepp formájában elsősorban a szem glaucoma kezelésére használatosak, de egyéb betegségek kezelésére is alkalmasak, melyek az alábbiakban foglalhatók össze.

**++HUMACARPIN** 1% vagy 2% szemcsepp (10 mg vagy 20 mg pilocarpinum 1 ml steril vizes oldatban). A pilocarpin relatíve szelektív muscarinerg agonista. Alkalmazás: chronicus nyitott zugú (tágzugú), acut és chronicus zártzugú (szűkzugú) glaucoma. A pilocarpin okozta pupillaszűkület fokozza a csarnokvíz elfolyását s ezért csökken a szembenyomás. Mellékhatás: az accomodatio zavara, fájdalom a szem körül és a homloktájékon [a musculus ciliaris (sugárizom) spazmusa miatt], kötőhártyahyperaemia, iriscysták megjelenése. Sérült, degenerált retina esetén (pl. myopia mellett) a musculus ciliaris fokozott tónusa retinaleválást (ablatio) is okozhat. Ellenjavallt: iritis acuta és olyan szembetegségek esetén, melyekben a miosis nem kívánatos. Lány kontaktlencse viselése is ellenjavallt. Adagolás: maximum 5 csepp/nap a 2%-os oldatból. A pilocarpin bejut a szisztémás keringésbe, ezért a mellékhatások megjelenése jelzi a készítmény alkalmazási határait. Gyógyszerkölcsonhatás: a pilocarpin hatását parasympatholyticumok (pl. atropin, scopolamin) csökkentik. Cholinesterase bénítók növelik a pilocarpin hatását.

**+EXELON** caps., (1.5 mg, 3.0 mg, 4.5 mg vagy 6 mg rivastigminum). Szelektív, az KIR neuronjaira ható cholinesterase gátló. Alkalmazásával jelentős javulás érhető el Alzheimer betegségben (presenilis dementia), melyre a centrális cholinerg neuronok pusztulása jellemző (főleg a substantia innominatából kiinduló cholinerg neuronok esetén). A rivastigmin reverzibilisen bénítja az AChE-t, az enzimaktivitás 9 óra múlva visszatér az alapértékre. A rivastigmin gyengén kötődik a plazmaproteinekhez, könnyen átjut a vér-agy gáton. Eliminációja a vesén keresztül történik, s metabolitjai a vizelettel ürülnek ki a szervezetből. Minimális mértékben (<1%) a széklettel is távozik. Alkalmazás: enyhe illetve mérsékelten súlyos Alzheimer típusú dementia terápiájára. Mellékhatásként izzadás, rossz közérzet, súlycsökkenés és tremor jelentkezhet. Az Exelon alkalmazása során a májfunkciót és az EKG-t is időnként ellenőrizni kell. Tilos adni a máj súlyos működészavara esetén és gyermekeknek. Terhesség és szoptatás alatt alkalmazása relatív ellenjavallt, tehát ha lehetséges, akkor kerüljük az alkalmazását. Gyógyszerkölcsonhatás tapasztalható az Exelon

és egyéb parasymphomimeticus szerek együttes alkalmazásakor (hatásfokozódás), zavarja továbbá az anticholinerg (parasympholyticum) szerek hatáskifejlődését (hatásgyengülés), ezért ilyen jellegű készítményekkel az Exelon-t tilos együtt adni. Adagolása reggel és este egyaránt maximum 6 mg.

**+MESTINON** draszté (60 mg pyridostigminium bromatum). Reverzibilisen bénítja a cholinesteraset, s így az ACh hosszabb ideig tudja kifejteni hatását a receptorokon és a célszervven. A Mestinont alkalmazzák béltonia, atoniás székrekedés, myasthenia gravis (súlyos izomgyengeség), centrális és perifériás paresis kezelésére. Érdekes módon a terhességi lázat is csökkenteni képes. A pyridostigmin ellenjavallt asthmás roham, a bélrendszer vagy pedig a vizeletelvezető rendszer mechanicus (kő) elzáródása esetén. Mellékhatásként muscarin-szerű tünetek (hányás, hasmenés, hasi görcsök, fokozott bélperistaltica és nyáleválasztás, bronchussecretio növekedés, miosis) jelentkeznek, melyeket atropinnal (0.4 mg) antagonizálni lehet. A készítmény bromidtartalma bőrkiütést idézhet elő, mely a terápia abbahagyását követően megszűnik. A Mestinon gyógyszerkölcsonhatásba lép morfin- és barbiturátszármazékokkal (hatásfokozódás jön létre). Maximális napi adagja 300 mg.

**+STIGMOSAN** inj., (0.5 mg neostigminium methyilsulfuricum 1 ml-es ampullánként). A neostigmin reverzibilis cholinesterase bénító, tehát indirekt parasymphomimeticum. A neostigmin quaterner nitrogénatomot tartalmazó vegyület, így a vér-agy gáton polaritása miatt nem jut át. Indirekt módon hat a neuromuscularis synapsisra, fokozza a neuromuscularis transzmissziót a sima és harántcsíkt izmokban továbbá az exocrin mirigyszekréciót. A Stigmosan-t alkalmazzák chronicus obstipatio, myasthenia gravis, dystrophia musculorum progressiva és műtétek utáni gyomor-bél-tonia kezelésére. Ellenjavallat nem ismeretes és nem jelentős. Maximális napi adagja 1.5 mg 3 részletben elosztva.

**+MYTELASE** tabl., (10 mg ambenonium chloratum). A Mytelase a neostigminhez hasonlóan reverzibilis módon gátolja a cholinesterase működését, ezért az ACh nikotin és muszkarin-szerű hatásait egyaránt fokozza. A többi cholinesterase bénítóval szemben a Mytelase előnyei közé tartozik, hogy hosszabb hatástartamú és gyengébb gyomor- és bélrendszeri mellékhatásokat vált ki. Alkalmazzák myasthenia gravisban. A Mytelase fokozott óvatossággal használható asthma bronchialeban és mechanicus bél- vagy húgyúti elzáródással járó betegségekben. Adagolás: bár a Mytelase hosszabb hatással bír a többi gyógyszerként alkalmazott AChE gátlóval szemben, ennek ellenére 3-4 óránként kell alkalmazni, de éjszakai adagolása nem szükséges. Maximális napi adagja a myasthenia gravis előrehaladottságától függően 200 mg lehet.

**++SALAGEN** tabl., (5 mg pilocarpinium chloratum). Direkt parasymphoticus izgató (muszkarin-szerű) hatásokkal rendelkezik. Fokozza a külső elválasztású mirigyek (izzadság, nyál, könny, gyomor, pancreas, bélmirigyek) működését. A belek simaizomzatának tónusát növeli, fokozza a motilitást, túladagolva viszont görcsöket okozhat. A Salagen-t alkalmazzák fej-nyaki régióban rosszindulatú daganatos betegek kiegészítő kezelésére, a besugárzás miatt károsodott mirigyszekréció fokozására, Sjögren syndromás (autoimmun megbetegedés, mely csökkent nyál és könny szekrécióval jár) betegek száj és szemszárazságának kezelésére. A készítményt tilos adni cardiális betegségekben és asthmában, valamint gyermekkorban. A mellékhatásokra jellemzőek a korábban ismertett parasymphoticus izgalmi tünetek. Parasympholyticumok kompetitív antagonizmus révén felfüggesztik a pilocarpin hatásait. Dózisa naponta maximum 30 mg. A maximális terápiás hatás 4-8 heti kezelés után érhető el, amennyiben a pilocarpin a daganatos kezelés nem javítja, akkor 2-3 hónapos kezelést követően az alkalmazást abba kell hagyni.

## II. Parasympatholyticumok (antimuszkarin készítmények)

A cholinerg ingerületátvitel mechanizmusát három fő helyen lehet blokkolni (i) a ganglionsejtekben ganglionblokkolókkal, (ii) a motoros véglemezen (neuromuscularis junctio) kurare-szerű készítményekkel, és (iii) a parasympathicus postganglionáris végződéseken atropinnal és annak rokon vegyületeivel. Az (i) és (ii) csoportba tartozó szerek a nikotin típusú, az (iii) csoportba tartozók pedig a muscarin típusú receptorokra hatnak, a jelen fejezetben az utóbbi csoportról lesz szó.

A csoport képviselőire jellemző, hogy a vegetatív idegrendszeren belül az acetilkolin csak a muscarinszerű hatásait akadályozzák meg, míg a nikotinszerű hatásokat csak magas és toxicus dózisban gátolják meg. A parasympatholyticumok nem gátolják meg az acetilcholin felszabadulását és szintézisét, kizárólag kompetitív antagonistá viszonyban állnak az acetilchollinnal. A parasympatholyticumok legjellemzőbb és klasszikus képviselője az atropin, ezért annak hatásai az alábbiakban részletesebben kerülnek ismertetésre.

Az atropin az *Atropa belladonna* (nadrágulya), a *Hyosciamus niger* (beléndek), és a *Datura stramonium* (csattanó maszlag vagy maszlagos redőszirm) alkaloidja. Az *Atropa belladonna* és a *Datura stramonium* főként atropint (DL-hyosciamin), míg a *Hyosciamus niger* főként scopolamint (hyoscin) tartalmaz. A növényekben az alkaloidok balra forgató (L-módosulat) szerkezeti formában fordulnak elő, de a feldolgozás folyamán az alkaloidok racemizálódnak (DL-módosulatokká alakulnak). A balra forgató (L-módosulat) alkaloidok kb. 50-szer hatékonyabbak, mint a racemát (DL-módosulat) vegyületek.

Az atropin hatásai: legerősebben (1) a nyál- és verejtékmirigyek működését gátolja, de jelentős mértékben csökkenti a könnymirigyek, az orr, a hörgők és a bronchiolusok szekrécióját. (2) A gyomornedv elválasztását is gátolja, de csak magasabb adagokban (>1 mg). A sósav elválasztást paradox módon fokozhatja, de ezt terápiásan nem használják ki. (3) A szemén bénítja a musculus ciliarist (cycloplegia) és így az akkomodációt, ami közeli tárgyra nézéskor homályos látást és micropsiát (a tárgyakat kisebbeknek és közelebb lévőeknek látjuk) eredményez. Az atropin tágítja a pupillát (mydriasis), mert elernyeszti a musculus sphincter pupillae-t, ami miatt a szem fényérzékennyé válik és a betegek kerülnek a fényt (photophobia). Az akkomodációs zavar 7-10 napig is tart, de a pupillatágulat mindössze 1-2 napig marad fenn. A pupillatágulat és a cycloplegia miatt az atropin glaucomás rohamot provokálhat, mert a csarnokvíz nehezen tud elfolyni a Schlemm csatornán keresztül. (4) A nervus vagus parasympathicus végződéseinek blokkolása miatt a szívfrekvencia nő, mivel a vagus közvetítette parasympathicus tónus nyugalomban is jelentős a szíven. (5) Atropin túladagolás esetén a bőr erei kitágulnak, az arc kipirul. (6) A gyomor, bél és epeutak tónusát és motilitását csökkenti. A húgyhólyag izomzatának tónusa is csökken atropin kezelés következtében. (7) A bronchusok simaizomzatának tónusát csak akkor csökkenti az atropin, ha a spasmus oka cholinerg eredetű. (8) Az atropin centrális hatását gátló és stimuláló hatások összessége jellemzi. Gátlás elsősorban az extrapyramidális rendszerben és a vestibularis rendszerben tapasztalható, ezzel összhangban az atropin csökkenti a Parkinson-kór tüneteit és megszünteti a tengeribetegséget. Ezzel szemben pszichés izgalmat okoz ami agresszív kitörésekhez, hallucinációhoz és deliriumhoz vezet.

Az atropint alkalmazzák szemészetben ulcus corneae és iritis esetében. Pupillatágítóként ma már inkább olyan készítményeket alkalmaznak, melyeknek musculus ciliarist bénító hatása lényegesen rövidebb, mint az atropiné. Az atropint használják a szív vagus tonusának mérséklésére, továbbá mirigyszekréció csökkentésére (nyál, izzadás). Használható az atropin parkinsonizmus okozta nyálfolyás gátlására is. Tilos az atropint használni glaucomára való hajlam, prostatahyperplasia (ami amúgy is nehezíti a vizelést) és



coronaria-sclerosis esetén (tachycardizáló hatása miatt). Az atropin túladagolás tünetei általában 2-3 mg alkalmazása esetén már jelentkeznek, melyek mydriasis, tachycardiát, csökkent mirigyszekréciót, skarlát-szerű piros arcot, forró száraz bőrt, emelkedett testhőmérsékletet („atropin láz”), izgatottságot, hallucinációt és KIR eredetű görcsöket okoznak. Öntudatlanság, kómás állapot és légzésbénulás 10 mg feletti adagoknál jelentkezik. Az atropinmérgezést mesterséges lélegeztetéssel és fizosztigmin (reverzibilis cholinesterase bénító, 3 mg 3 óránként) adagolásával kell kezelni. Az atropin egyszeri adagja általában 0.3 mg, napi adagja 1.0 mg, de szerves foszfát-észter mérgezés esetén (ami cholinesterase bénulást okoz) akár 30-50 mg is alkalmazható naponta.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ PARASYMPATHOLYTICUS KÉSZÍTMÉNYEK:**

**++ATROPINUM SULFURICUM** 0.1% inj., (1 mg atropinium sulfuricum). Az atropin az ACh-nal kompetitív módon verseng a muscarinerg receptorokért, s a receptorokról leszorítja az ACh-t. A készítményt alkalmazzák a fokozott mirigyszekréció csökkentésére, pl. narcosis premedicatiójára a vagotonia és a következményes bronchussecretio csökkentése céljából, a szív fokozott vagus tonusának mérséklésére, simaizomgörcs (gyomor, bél, epe- és húgyhólyag görcs) oldására, cholinerg eredetű bronchusgörcs enyhítésére. Továbbá, az atropint adagolják pilocarpin, légyölőgalóca, párducgalóca (muscarin a fő toxinjuk) és szerves- foszfátészter okozta mérgezésekben. Az atropin hatékony  $\beta$ -blokkoló túladagolása esetén is, hiszen ilyenkor az atropin növeli a szívfrekvenciát a nervus vagusra gyakorolt hatásával (vagolyticus hatás). A készítmény nem használható glaucomás, prostatahyperplasiás, coronariasclerosisos betegeknek és szoptató anyák kezelésére. Az atropinkezelés mellékhatásaként bőr-, szem-, száj- és torokszárazság, palpitatio, psyches és motoros izgalom, akkomodációs zavarok és vizeletretenció jelentkeznek. Az atropin gyógyszerkölcsonhatásba lép adrenalinnal és származékaival (gyógyszerhatások fokozódnak), továbbá fokozza az antihisztaminok, antiparkinson szerek hatásait, ezért az említett gyógyszerkészítmények együttadása tilos. Maximális adagja általában naponta 1 mg, morfin és szervesfoszfát okozta mérgezésekben viszont akár 50 mg-ot is be lehet a beteg szervezetébe juttatni.

**++REASEC** tabl., (0.025 mg atropinium sulfuricum és 2.5 mg diphenoxylatium chloratum kombináció). A diphenoxylat szintetikus morfin analóg, pontosabban pethidin-származék, de fájdalomcsillapító hatással nem rendelkezik. A gasztrointesztinális traktus motilitását csökkenti, ezért diarrhoea, ileostomia (az ileum = csípőbél kiszájaztatása) és colostomia (a colon = vastagbél kiszájaztatása) esetén alkalmazzák tüneti kezelésre. Az atropin parasympholyticus hatásánál fogva csökkenti a tápcsatorna motilitását és a szekrécióját. A készítményt alkalmazzák acut és chronicus diarrhoea tüneti kezelésére. Fertőzések okozta hasmenésekben az esetlegesen szükséges antibakteriális kezelést nem pótolja. Fontos tudni, hogy az infektív hasmenések többségél a hasmenés teljes gyógyszeres gátlása kedvezőtlenül befolyásolja a betegség kimenetelét. Emiatt az obstipáns dózist úgy kell megválasztani, hogy kezdetben csak a hastájék görcsös fájdalmát csökkentse a táplálék keresztülhaladásának jelentős lassítása nélkül, a betegség későbbi szakaszában pedig a kínzó, improduktív székelési inger (tenesmus) már erőteljesebben (nagyobb dózissal) gátolható. Mellékhatásként fejfájás, szédülés és látászavar jelentkezhet. A Reasec túladagolásakor pedig légzésdepresszió és kóma alakulhat ki. A Reasec mérgezés tüneteinek csökkentésére iv. Narcanti (naloxonium chloratum) injectiot kell alkalmazni a légzésfunkció helyreállításáig. Maximális napi adagja 3 x 3 tableta.

++**MERISTIN MEDISAN** tabl., ( 20 mg phenobarbitalum, 20 mg papaverinum, 200 mg aminophenazonum kombinációja). A komponensek különböző receptorokon (funkcionális szinergizmus) a KIR-re és a simaizomzatra hatva fájdalomcsillapító és simaizomrelaxáló hatásokat idéznek elő. A Meristin-t alkalmazzák visceralis és dysmenorrhoeás görcsök enyhítésére. Gyakori használat során a vérkép ellenőrizendő (mivel az aminophenazon ritka mellékhatásként agranulocytosist okozhat). Glaucoma esetén a készítmény alkalmazása ellenjavallt.

+**ATROVENT N 0.025%** inhalációs aerosol, (0.021 mg ipratropium bromatum 1 adagban). A készítmény hörgőtágítóként egyedül vagy  $\beta_2$ -receptor izgatókkal együtt alkalmazható idült hörghurut és emphysema miatt kialakuló obstructiv légzésvizsgálatban. Béta<sub>2</sub>-receptor izgatók és xantinszármazékok fokozzák az Atrovent hatását, ezért együttes alkalmazás esetén nagy körültekintésre van szükség. Az ipratropium fokozza más parasympatholyticumok hatásait is. Maximális napi adagja felnőtteknek 4 x 40 csepp. Gyermeknél a dózist csökkenteni kell.

++**NEO-BILAGIT** drg., (1 mg methylhomatropinium bromatum, 20 mg papaverinium chloratum, 250 mg acidum dehydrocholicum kombinációja). A kólsav fokozza az epe szekrécióját, a menthol pedig az epeutak fertőtlenítésére és motilitásának növelésére szolgál. A Bilagit többi komponense pedig simaizomgörcs oldására alkalmas. A készítményt alkalmazzák az emésztés megkönnyítésére, továbbá cholelithiasis (epekövesség), cholecystitis (epehólyaggyulladás) és cholecystectomy (epehólyageltávolítás) utáni fájdalmas panaszok megszüntetésére. Mellékhatásként accomodatio zavar, mydriasis, hányinger, obstipatio, arrhythmia kialakulhat. A készítmény ellenjavallt glaucoma, prostatahyperplasia, gastrointestinalis stenosisok, valamint tachiarhythmia esetén. Adagolása naponta maximum 3 x 2 drasztikus étkezés után.

++**TROPARINUM** combinatum tabl., (2 mg methylhomatropinium bromatum, 40 mg papaverinium chloratum, 20 mg phenobarbitalum). A kombináció a parasympatholyticumok és spasmolyticumok együttes simaizom görcsoldó hatására épül, ezért alkalmazzák pylorusspasmus, cholelithiasis (epekövesség), nephrolithiasis (vesekövesség) és dysmenorrhoea kezelésére. Ezekon túlmenően ulcus ventriculi et duodeni, irritabilis colon syndroma és asthma bronchiale kiegészítő kezelésére és használják. A Troparinum tablettát tilos adni olyan betegeknek, akiknél glaucoma, prostata hypertrophia, gyomor-bél rendszeri stenosisok, megacolon vagy májelégtelenség is fennáll. Napi adagja felnőtteknek maximum 3 x 2 tableta.

+**SPASMOMEN** tabl., (40 mg otilonium bromatum). A gyógyszerkészítmény az emésztőtraktus simaizomzatára erős görcsoldó hatást fejt ki. Hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy az otilonium blokkolja az intracelluláris  $Ca^{2+}$  felszabadulását a Ca-raktárból (sarcoplasmaticus reticulum), ezért szabad  $Ca^{2+}$  hiányában nem jön létre a simaizom spasmus. Alkalmazzák a gasztrointesztinális traktus görcseinek oldására, valamint endoszkópos vizsgálatok előkészítésére. Terhesség alatt tilos alkalmazni. Mellékhatások jelenleg nem ismeretesek. Maximális napi adagja 3 x 2 tableta.

++**AKINETON** tabl., (2 mg biperidenium chloratum); inj., (5 mg biperidenium chloratum 1 ml-es ampullánként). A készítmény elsősorban centrális hatású anticholinergicum, de egyaránt kötődik a centrális és perifériásan elhelyezkedő  $M_1$  muscarin receptorokhoz. A biperiden perifériás hatása az atropinével összehasonlítva csekélynek mondható. Az Akineton-t alkalmazzák parkinsonizmus kezelésére, valamint gyógyszerek okozta Parkinson-szerű tünetek (pl. rigor) enyhítésére. Ezen kívül nikotin és szerves-foszfát okozta mérgezések kezelésére is alkalmas. Mellékhatásként szédülés, kábultság, izgatottság, delirium, emlékezet-zavar, obstipatio és vérnyomásesés jelentkezhet. A készítményt tilos adni szűkzűgű

glaucomában, gyomor-bélcsatorna mechanikus szűkületeiben, és vastagbélátulás (megacolon) esetében. A biperiden gyógyszerkölsönhatásba lép egyéb anticholinerg hatású készítményekkel, psychopharmacokkal és antihistaminokkal. Levodopa és biperiden egyidejű alkalmazása során a dyskinesisek fokozódhatnak. Az idős betegek fokozott érzékenységet mutathatnak, ilyenkor a dózist csökkenteni kell. Maximális napi adagja felnőtteknek maximum 16 mg.

**+KEMADRIN** tabl., (5 mg procyclidinium chloratum). A készítményt alkalmazzák a KIR-ben az acetilkolin hatásainak antagonizálására, így encephalitis utáni és arterioscleroticus eredetű Parkinson-syndromában, továbbá neurolepticumok okozta extrapyramidalis tünetek enyhítésére. Szűkzúgu glaucomában a készítményt tilos adni. Mellékhatásként szédülés, hallucináció, látási zavarok, szájszárazság kialakulhat. Maximális napi adagja 30 mg.

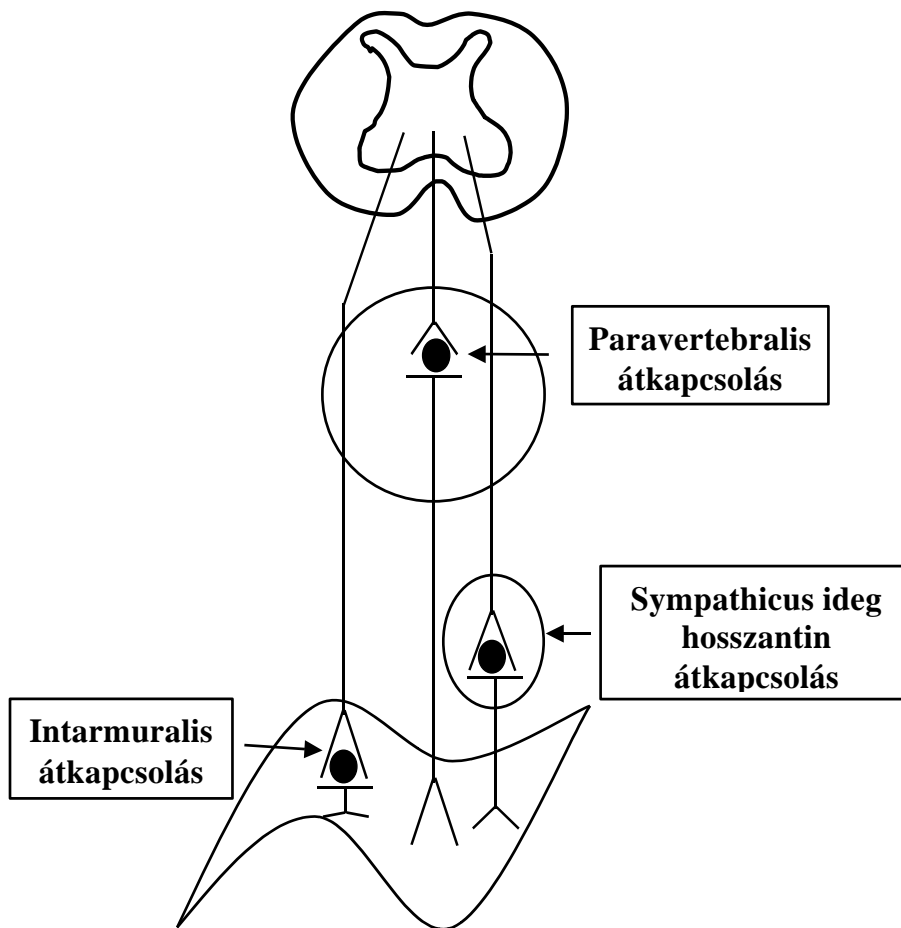
**+HUMAPENT** 0.5%-os szemcsepp (50 mg cyclopentolatum chloratum 10 ml szemészeti oldatban). Az ACh hatásait blokkolja az iris sphincter izmon, s ezáltal pupillatágulat jön létre. A hatás kifejlődése gyors, de gyorsabban meg is szűnik, ellentétben az atropin hatásával. A készítményt alkalmazzák pupillatágításra diagnosztikus (schiascopia = szem fénytörőképességének meghatározása) vagy terápiás (keratitis, uveitis) céllal. A Humapent alkalmazása tilos glaucomában továbbá koraszülötteknél és Down-kóros gyermekeknél. Mellékhatásként lokális hatások jelentkezhetnek (fényérzékenység, égő érzés, homályos látás). Tartós alkalmazáskor conjunctivitis, vérbőség és keratitis kialakulhat. Adagja maximum 4 x 2 csepp naponta.

**++MYDRUM** szemcsepp (50 mg tropicamidum 10 ml-es szemészeti alapoldatban). A hatóanyag szintetikus parasympholyticum, antimuscarin hatásokkal. A szemcseppet alkalmazzák diagnosztikus pupillatágításra, így a szemfenék vizsgálatára, továbbá a szemlencse és üvegtest fénytörő képességének (schiascopia) a meghatározásához. A pupillatágító hatás 10 percen belül létrejön és 2 óra múlva megszűnik. A szemelnyomás ellenőrzése elengedhetetlenül szükséges. A kötőhártyáról felszívódik és parasympholyticus (atropin-szerű) keringési tüneteket válthat ki. Maximális adagja 6 csepp alkalmanként.

### III. Sympathomimeticumok

Az olyan anyagokat, melyek sympathicus izgalom tüneteit váltják ki, sympathomimeticumoknak nevezzük. A sympathicus izgatók (és/vagy jelleggel) (i) a noradrenalinhoz hasonlóan izgatják az adrenerg receptorokat, (ii) fokozzák az adrenerg ingerületátvivő anyag felszabadulását a presynapticusan elhelyezkedő vesiculumokból (amphetamin, tiramin), (iii) gátolják a noradrenalin visszavételét (reuptake) a synapticus részből (tricyclikus antidepressánsok, kokain).

Az adrenerg transzmisszió lényegét 1905-ben Elliot feltételezte, jelezve, hogy a postganglionaris sympathicus rostok a beidegzendő szerveken „adrenalin-szerű” anyag felszabadulása útján hozzák létre a hatásukat. Direkt bizonyítékot az említett feltételezésre csak 1940-ben Euler kísérletei adták, aki kimutatta, hogy a felszabaduló „adrenalin-szerű” transzmitter nem más, mint a noradrenalin.



24. ábra

A sympathicus idegrendszer morfológiai jellemzője a testfali (parietalis) mirigyek és erek (zömmel bőrmirigyek és bőrerek) innervációjának bizonyos fokú elkülönülése a nagyobb zsigeri (visceralis) mirigyek és erek, valamint a szív beidegzésétől. A parietalis beidegzés preganglionaris neuronjai a viszonylag szabályos és szimmetrikus sympathicus dúcláncban kapcsolódnak át (paravertebralis ganglionok), míg az úgynevezett visceralis beidegzést

biztosító preganglionáris neuronok a kevésbé szabályos prevertebrális ganglionokban. Ez utóbbiak gyakran a beidegzett szervhez húzódó vegetatív idegfonatok (plexusok) kötőszövetes tokjában található elszórtan, egy részük egyenesen a beidegzett szerv kötőszövetes falában (intramuralis átkapcsolódás), ahogyan a 24-ik ábrán látható. A szervekhez futó plexusok szintjén a sympathicus és parasympathicus idegek morfológiailag keveredhetnek, de ez nem jelent funkcionális kapcsolatot közöttük. Funkcionális interakció a sympathicus és parasympathicus rendszer között csak centrálisan illetve a célszerv szintjén van.

A sympathicus izgalom tünetei az  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , és  $\beta_3$  receptorok izgalmán keresztül (adrenalin, noradrenalin, dopamin, isoprenalin, ephedrin, kokain, amfetamin váltja ki) valósul meg. A sympathicus izgalmi tünetek az alábbiakban foglalhatók össze (5. táblázat):

<b>hatás</b>	<b><math>\alpha</math>-receptor izgalom</b>	<b><math>\beta</math>-receptor izgalom</b>
vérnyomásra pupillára	$\alpha_1$ , érszűkület, vérnyomás nő, $\alpha_1$ , mydriasis (m. dilatator pupillae összehúzódása),	$\beta_2$ , értágulat, vérnyomás csökken -
szívre méhre bélizomra	$\alpha_1$ , méhösszehúzódás, $\alpha_2$ , bél simaizom elernyedés (ACh felszabadulás gátlása miatt),	$\beta_1$ , tachycardia, + inotrop hatások $\beta_2$ , méhelernyedés $\beta_1$ , bélizom elernyedés
inzulinszekrécióra hörgőkre	$\alpha_2$ , inzulinszekréció gátlása, -	$\beta_2$ , inzulinfelszabadulás nő $\beta_2$ , hörgőtágítás
húgyhólyagra	-	$\beta_2$ , hólyagizom elernyedés
hízósejtekre	-	$\beta_2$ , hisztaminfelszabadulás gátlása
vázizomzatra	-	$\beta_2$ , fokozza a tremor kialakulását
zsírszövetre	-	$\beta_1$ , $\beta_3$ , lipolízis fokozódik

5. Táblázat

A 6. táblázat összefoglalja azt, hogy a catecholaminokra érzékeny receptorok stimulálása milyen szignáltranszdukció révén hozza létre a fő receptorális hatásokat:

<b>Receptor</b>	<b>Elhelyezkedés</b>	<b>G-protein</b>	<b>Secunder messenger</b>	<b>Válaszfunkciók</b>
$\alpha_1$	simaizom, mirigyek	$G_q$	$IP_3$ , DAG nő	$[Ca^{2+}]_i$ nő, simaizom összehúzódás
$\alpha_2$	simaizom, idegek	$G_i$	cAMP csökken	transzmitter felszabadulás csökken, izomösszehúzódás
$\beta_1$	szívizom, vese JGA	$G_s$	cAMP nő	+ ino- és kronotrop hatás, reninfelszabadulás nő
$\beta_2$	simaizom	$G_s$	cAMP nő	simaizomrelaxáció, glikogenolízis nő

$\beta_3$	zsírszövet	$G_s$	cAMP nő	lipolízis fokozódik
Dopamin-1	simaizom	$G_s$	cAMP nő	a vese ereiben simaizom relaxáció

#### 6. táblázat.

IP<sub>3</sub>: inozitol trisfoszfát, DAG: diacyl glicerol, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>: intracelluláris kalcium, JGA: juxtaglomerularis apparátus.

A noradrenalin szintézisét tirozinból, raktározását az idegvégződések vesiculumaiban, valamint lebontását MAO és COMT enzimek segítségével a központi idegrendszer fejeztében részletesen ismertettük, ezért itt ezekre nem térünk ki.

A sympathicus izgalmat kiváltó készítmények széles terápiás körben kerülnek alkalmazásra, melyek az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

### FORGALOMBAN LÉVŐ SYMPATHICUS IZGALMAT KIVÁLTÓ ( $\alpha$ és $\beta$ receptorokat izgató) KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSAIK:

**+HEMORID** kenőcs és kúp (kenőcs hatóanyaga: 2 mg epinephrinum, 500 mg ephedrinum, 500 mg procainum, 320 mg camphora, 350 mg chloralhydratum, 330 mg mentholum, 0.6 mg aetheroleum millefolii kombináció). Az epinephrin (adrenalin) és az ephedrin (catecholamin-felszabadító és gyenge direkt  $\beta$ -receptor izgató) érszűkítő hatásuk révén csökkentik a helyi vérbőséget (antigongestiv hatás) és a vérzést. A procain helyi érzéstelenítő, amely a fájdalom és a viszketés csökkentésével mérsékli a szubjektív tüneteket ezentúl azonban a gyulladást is csökkenti. A kombinált készítményt alkalmazzák nodi haemorrhoidales, pruritus ani, ekzema perianalis kezelésére. Az alkalmazás során a végbél környékét naponta 3-4 alkalommal borsónyi nagyságú kenőccsel be kell kenni, a kúpot pedig naponta egyszer, este lefekvés előtt vagy székelés után kell a végbélbe helyezni.

**+LIDOCAIN 2% - ADRENALIN 0.001%** inj., (0.01 mg epinephrinum és 20 mg lidocainum ml-enként). Helyi érzéstelenítésre használják a kombinált készítményt sebészetben (kis- és nagysebészet), fogászatban és nőgyógyászatban. Az epinephrin mint érszűkítő biztosítja a lidocain hatásának megnyújtását az alkalmazás helyén.

**+MARCAIN 0.25% +ADRENALIN 0.0005%** inj., **+MARCAIN 0.5% +ADRENALIN 0.0005%** inj., (2.5 vagy 5 mg bupivacainium chloratum és 0.005 mg epinephrinum ml-enként). A készítmény érzéstelenítőként kerül alkalmazásra a nőgyógyászatban és sebészeti anaesthesiában. Az adrenalin  $\alpha_1$ -receptoron kifejtett érszűkítő hatása révén biztosítja az érzéstelenítő hatásának megnyújtását. A dózist az orvos határozza meg az érzéstelenítendő terület és azt ellátó idegek nagyságától függően.

**++TONOGEN** inj., (1 mg epinephrinum 1 ml oldatban) + **ANAPEN** inj (300 mcg epinephrinum/0,3ml), **+EPIPEN** ing (1mg epinephrinum/1ml). Az injectiot alkalmazzák collapsus, perifériás keringési elégtelenség, vagotonias és allergiás betegségek kezelésére, valamint műtéti terület vértelenítésére. Az oldatot helyileg alkalmazzák orrvérzés, heveny nátha, esetleg gyomorvérzés, hólyagvérzés csillapítására. Asthma bronchiale esetén inhalációban ugyancsak használható, de ha lehetséges akkor asthma terápiájára adrenalin helyett specifikus  $\beta_2$  receptor izgatókat használjunk. Tüdővérzés, hypertonia és tachycardia esetén a készítmény ellenjavallt. Napi adagja nem haladhatja meg az 5 mg-ot.

**+ULTRACAIN DS FORTE** inj., (80 mg articainium chloratum, 0.024 mg epinephrinium chloratum ampullánként). Főképp a fogászatban és szájsebészetben alkalmazzák érzéstelenítés céljára, az epinephrin az érzéstelenítő hatást nyújtja meg az érfalak simaizomzatának az összehúzása révén, hiszen így az érzéstelenítő felszívódása és metabolizmusa gátolt. Mellékhatásként a helyi érzéstelenítőkre jellemző KIR zavarok és allergiás reakciók léphetnek fel, az epinephrin pedig a sympathicus izgalom tüneteit válthatja ki (főleg a tachycardia veszélyes). Alkalmanként maximum 500 mg articain alkalmazható.

**+CODERIT N** tabl. (20 mg codeinium chloratum + 20 mg ephedrinium chloratum). A kodein ópium alkaloid, csökkenti a légzőközpont ingerlékenységét s ezáltal a köhögést. A sympathomimeticus hatású ephedrin a tüdőben lévő  $\beta_2$  receptorok izgatásával a bronchusok simaizomzatát elernyeszti, javítva a tüdőventillációt. A kombinált készítményt acut és chronicus bronchitis, laringitis, tracheitis és pneumonia során kialakuló köhögéscsillapításra alkalmazzák. Súlyos obstruktív légzésvizavaroknál ellenjavallt. Maximális napi adagja felnőtteknek 3 x 2 tablettát.

**+CODERETTA N** tabl., (5 mg codeinium chloratum + 5 mg ephedrinium chloratum). Köhögéscsillapításra használják gyermekeknél. Hatása teljes egészében azonos az előző készítménnyel, hiszen a tablettában csak a komponensek mennyisége kisebb. Maximális adagja gyermekeknek naponta maximum 4 x 2 tablettát.

**+EPHERIT** tabl., (50 mg ephedrinium chloratum). Fenil-etil-amin származék, hatásmódjára az adrenalin hatásai jellemzők ( $\alpha$  és  $\beta$  receptorok izgalma), de a hatás erőssége kb. 200-szor gyengébb, noha hatása órákig tart. A gyógyszerkészítményt alkalmazzák hypotensio, collapsus, asthma bronchiale, bronchitis chronica, fenyegető légzőközpontbénulás, valamint allergiás állapotok tüneteinek megelőzésére. Tilos adni hypertensio, hyperthyreosis, angina pectoris és szívelégtelenség eseteiben. Mellékhatásként a sympathicus izgalom tünetei jelentkezhetnek, így álmatlanság, szorongás, tremor, hányinger, tachycardia és vizeletürítési nehézségek. Az Epherit együttdadása tilos MAO gátlókkal a hypertoniás krízis veszélye miatt. Maximális adagja felnőtteknek 3 x 1 tablettát.

**+ESTULIC** tabl., (1 mg guanfacinum). Centrálisan ható gyógyszerkészítmény, mely izgatja az  $\alpha_2$  receptorokat az agytörzsben (nyúltvelőben) és így gátolja a sympathicus aktivitást. Ez vérnyomásesést eredményez, mivel csökkenti a perifériás ellenállást (lásd a Kardio-Respiratorikus Rendszer Gyógyszertana részben a magas vérnyomás fejezetet). A hypertonia minden formájában alkalmazható önmagában vagy pedig egyéb antihypertensiv szerekek kombinációjában. Napi adagja maximum 3 mg, a kiválasztott adagot általában este kell egyszerre alkalmazni.

**+ISUPREL** inj., (0.2 mg isoprenalinium chloratum ampullánként). Főként a  $\beta_1$  receptorokat izgatja, de rendelkezik bizonyos mértékű (viszonylag csekély)  $\beta_2$  receptorizgató hatással is. Alkalmazzák bradycardia, AV-block, torsade des pointes tachycardia, Adam-Stokes syndroma kezelésére. Anaesthesia során fellépő bronchospasmus oldására is alkalmas. Tilos adni digitalis intoxicatióban és egyéb szívritmuszavarral társuló kórképekben. Subcutan, im. és iv. is adható injectio. Általában 200  $\mu\text{g}$ -nál nagyobb dózisban egyszeri adagként ne alkalmazzuk. Szívmegállás esetén intracardialisan 200  $\mu\text{g}$ -ot szoktak adni. Az Isuprel együttdadása tilos epinephrin tartalmú készítményekkel hatásfokozódás miatt. Magyarországon nincs forgalomban.

**+BUVENTOL Easyhaler** inhalációs por (200  $\mu\text{g}$  salbutamolium adagonként, 200 adag palackonként). Az asthmás rohamok megelőzésére és acut kezelésére egyaránt alkalmas. A készítményre a salbutamol tulajdonságai a jellemzők. Az Easyhaler eszköz segítségével kell a port gyorsan beszippantani szájon keresztül, a kilélegezendő levegőt ne a készülékbe fújja vissza a beteg. Maximális adagja naponta 4 adag belégzése.

+**SALBUTAMOL** tabl., (2 mg salbutamolium). A készítmény alkalmazása a fentebb említett készítményekhez hasonlóan történik, hatásai és mellékhatásai pedig a salbutamol tartalmú készítményekkel azonosak. Maximális napi adagja az aerosolnak 4 x 2 belégzés szájon keresztül, a tableta esetén 4 x 2 tableta, a szirupból pedig 4 x 2 teáskanál.

+**VENTOLIN** inhalációs aeroszol (100 µg salbutamolium adagonként, 200 adagos palackban). A készítmények alkalmazása, hatásai, interakciói megegyeznek a fentebb említett salbutamol hatóanyagtartalmú gyógyszerekkel ismertettekkel. Maximális napi adagja 4 x 1 capsula a nagyobb hatóanyagtartalmú Salvuron SR kapsulából. A Ventolin aeroszol napi adagja maximum 4 x 2 adag belégzése.

#### **IV. Sympatholyticumok (adrenerg receptorok parciális agonistái és antagonistái)**

Azokat a készítményeket, melyek gátolják a sympathicus idegrendszer izgalmi tüneteit, sympatholyticumoknak nevezzük. A sympatholyticumok direkt vagy indirekt módon csökkentik az adrenalin és noradrenalin izgató hatásait a postsynapticus  $\alpha$  és/vagy a  $\beta$  receptorokon.

Az ergot alkaloidok [a *Secale cornutum*-on (rozs) növekvő gomba, a *Claviceps purpurea* (anyarozs) drogjai] és a yohimbin voltak az első sympatholyticus készítmények, amelyeknél az adrenalin hatás „megfordulását” (az  $\alpha$  receptorok blokkolása a  $\beta$  receptoriális hatások érintetlenül hagyása mellett, amely vasoconstrictorból vasodilatatorrá „fordítja” a noradrenalin és adrenalin hatását) észlelték. A yohimbin presynapticusan blokkolja az  $\alpha_2$  receptorokat, amellyel fokozza a presynapticus mediátorfelszabadulást az idegrendszerben, elsősorban (de nem kizárólag) az adrenerg idegek esetében. Terápiás hatása gyenge, csak mint aphrodisiacumot alkalmazzák. Az anyarozs alkaloidokat még ma is kiterjedten használják gyógyszeres terápia céljából. Az anyarozs fő alkaloidja az ergotamin, amely parciális agonista az  $\alpha$  receptorokon (a  $\beta$  receptorok érintetlenül hagyásával), az 5-HT<sub>1,2,3</sub> és a dopamin-receptorokon. Az ergotamin parciális agonista hatása miatt önmagában vasoconstrictor hatású ( $\alpha_1$  receptorokon keresztül), viszont az adrenalin és noradrenalin hatását gátolja („megfordítja”), ezért ilyenkor vasodilatatio alakul ki. Ez utóbbi hatást terápiásan nem használják ki. Viszont, ha az ergotamint vagy az ergotoxint (ergot alkaloid keverék) dihidroergotaminná illetve dihidroergotoxinná (egy kettős kötést telítenek) alakítják, akkor a szer hatása változik, előtérbe kerül a sympatholyticus ( $\alpha_1$  receptor blokkoló) hatás, ami azt jelenti, hogy a készítmény terápiásan érgörcsök oldására használható, melyet ma is alkalmaznak.

A  $\beta$  receptorokra ható ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) sympatholyticumok blokkolják a  $\beta$  izgalom tüneteit a szívben és az anyagcsere-re kifejtett (zsírszövet) sympathicus izgató hatásokat. A  $\beta$  blokkolók terápiás alkalmazása elsősorban a  $\beta_1$  receptorok izgalmi hatásainak kikapcsolására irányul a szívben. A  $\beta_1$  receptor blokkolók negatív inotrop, kronotrop, dromotrop és batmotrop hatásokkal rendelkeznek, vagyis  $\beta_1$  blokkoló alkalmazását követően csökken a kontrakciós erő, a szívfrekvencia, lassul az ingerületvezetés és csökken a szív ingerlékenysége. Ezek a hatások együttesen csökkentik a szívizom oxigénigényét. A létrejött hatások annál kifejezettebbek, minél erősebb volt a sympathicus izgató hatás. A  $\beta$  blokkolók indikációi, mellékhatásai és kontraindikációi az alábbiak:

A  $\beta$  blokkolók terápiás szempontból 3 fő területen nyernek alkalmazást: (i) szívritmuszavarok, (ii) angina pectoris és (iii) hypertonia kezelésében. Újabban a szívelégtelenség kezelésében is szerepet kaptak, mivel óvatosan alkalmazva mérséklék a fokozott sympathicus tonus következményeit, így a szív teljesítményének kismértékű csökkentése árán javítják a prognózist. Ezek mellett szóba jön még a migrain profilaktikus



terápiájában is. A propranolol (L-izomerje nem szelektív  $\beta$  blokkoló, míg D-izomerje quinidin-szerű hatásokkal rendelkezik, a kiszerelt gyógyszer a racemátot tartalmazza) speciális indikációja az előre várható stressz, mely előtt 0.5-1 órával kell kis dózist bevenni. A  $\beta$  blokkolók alkalmazása során mellékhatásként (i) szívelégtelenség, (ii) ingervezetési zavarok, (iii) bronchospasmus, és (iv) a glikogenolízis gátlása alakulhat ki. A  $\beta$  blokkolók kontraindikáltak, erős bradycardia, II vagy III fokú AV blokk, cardiogen shock, súlyos perifériás keringési zavar és diabetes mellitus esetén. Asthma bronchialeban és spasticus bronchitisben csak szelektív  $\beta_1$  blokkoló adható, de lehetőleg ezt is kerülni kell. A  $\beta$  blokkolók óvatosan adhatók együtt verapamillal és más  $\text{Ca}^{2+}$  antagonistával (asystolia veszélye miatt), valamint MAO inhibitorokkal (antagonista hatás).

## **FORGALOMBAN LÉVŐ SYMPATHICUS IZGALMAT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYEK (SYMPATHOLYTICUMOK) ÉS ALKALMAZÁSAIK:**

**++ERGAM** cseppek (6 mg ergotaminium tartaricum 10 ml oldatban), inj. (0.3 mg ergotaminium tartaricum 1 ml-es ampullánként). A készítmény a méh simaizomzatára direkt hatva tartós méhizomkonstrictiót vált ki (elsősorban 5-HT<sub>2</sub> agonista hatásánál fogva), ezért alkalmazzák a korai és késői gyermekágyi vérzés kezelésére illetve megelőzésére, továbbá spontán és művi abortus utáni méhvérzés csökkentésére, a méh összehúzódásának elősegítésére. A készítmény ellenjavallt hypertensio, terhesség, szoptatás, máj- és vesefunkció zavarok, perifériális érbetegségek és koronária betegségek eseteiben, valamint Raynaud kórban. Mellékhatásként az ergot alkaloidok az erek szűkítése révén növelik a vérnyomást és perifériás ischémiát okozhatnak. Izgatják a központi idegrendszerben a chemosensitiv trigger zónát, ezért hányást váltanak ki. A mellékhatások között fontos megemlíteni, hogy az ergot alkaloidok növelik a vérnyomást és végtagangrénához vezethetnek a fokozott érzékenység miatt, ilyenkor figyelmeztető jel a végtagokban jelentkező zsibbadás vagy viszketés érzése, ami perifériás vasospasmusra utal. Adagolás injectio formájában maximum 2 ampulla, csepp formában pedig 3 x 30 csepp.

**++KEFALGIN** filmtabl., (0.2 mg ergotaminium tartaricum, 5 mg extractum belladonnae siccum, 60 mg coffeinum, 150 mg aminophenazonum kombinációja). A készítményt kizárólag migrain tüneti kezelésére alkalmazzák. Migrainben a fejfájás akkor jelentkezik, amikor az agyi erek kitágulnak (a vasoconstrictív fázis megszűnését követően), ilyenkor az ergotamin direkt érszűkítő hatása révén csökkenti az erek tágulatát s a fájdalom mérséklődik. Hypertonia, koronária elégtelenség, májelégtelenség, terhesség és szoptatás esetén ellenjavallt. Sympathomimeticumok fokozzák a Kefalgin hatását. Dózisa maximum 6 draszté naponta, de hetente nem lehet több, mint 12 draszté.

**+MINIPRESS** tabl., (1 mg vagy 2 mg prazosinum) retard caps., (1 mg, 2 mg, 4 mg vagy 6 mg prazosinum). Az  $\alpha_1$  receptorok blokkolása révén gátolja a noradrenalin okozta vérnyomásemelkedést. A hypertonia számos formájában alkalmazható, továbbá a szívelégtelenség kezelésére is alkalmas kiegészítő terápiaként pl. digitáliszkészítményekkel vagy diureticumokkal együtt. Raynaud betegség kezelésére ugyancsak alkalmasnak bizonyult, hiszen tágítja az ereket. Alkalmazható jóindulatú prostata hyperplasia esetén az obstructios tünetek kezelésére is. A prazosin ellenjavallt olyan szívelégtelenség kezelésében, melynek oka mechanicus obstructio (aorta stenosis, mitralis stenosis, tüdőembolia). Mellékhatásként az első adagok alkalmazásakor néhány perces vérnyomáscsökkenés, és súlyosabb esetekben akár eszméletvesztés is előfordulhat (orthostaticus hypotensio) 1-2 órán belül, de ez spontán rendeződik az ismételt alkalmazást követően. Maximális napi adagja betegségtől függően 20 mg 3-4 részletben elosztva.

+**EBRANTIL** retard capsula (30 mg, 60 mg vagy 90 mg urapidilum), iv injectio (25 mg vagy 50 mg urapidilum ampullánként). Perifériás és centrális támadáspontú gyógyszerkészítmény, mely az  $\alpha_1$  receptorokat blokkolja és ezáltal gátolja a catecholaminok vasoconstrictiv hatását. A szívben egyaránt csökkenti a systolés és diastolés nyomást. A hypertonia számos formájának kezelésére alkalmas, de főképpen azokban az esetekben hatékony, ahol a magasvérnyomást a catecholaminok felszabadulása okozza. Terápiaresistens hypertoniákban is hatékonynak bizonyult. Az injectiot akkor alkalmazzák, ha azonnali vérnyomáscsökkentésre van szükség. Terhességben és szoptatás idején nem szabad alkalmazni. Maximális napi adagja 90 mg.

+**CARDURA**, +**DOXAGAL** tabl., (2 mg vagy 4 mg doxazosinum). Az  $\alpha_1$  receptorokat blokkolja, így csökkenti a vérnyomást. A hypertonia különféle formáiban alkalmazzák önmagában vagy egyéb antihypertonicummal együtt. Mellékhatások jelenleg nem ismeretesek. A készítmény napszaktól függetlenül alkalmazható, adagolását kis dózissal kell kezdeni s azt fokozatosan emelni a kívánt terápiás hatás eléréséig, de a maximális napi adagja nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

A  $\beta$ -blokkolókat a kardiovasculáris (antiarrhythmias szerek, vérnyomáscsökkentők) fejezetben, valamint a receptorok felosztása során (KIR) tárgyaljuk, azonban itt is felsoroljuk a forgalomban lévő  $\beta$ -blokkoló készítményeket.

+**BETALOC** tabl., (10 mg, 50 mg, vagy 100 mg metoprololum), +**BETALOC** iv inj., (1 mg metoprololum), +**BETALOK ZOK** retard tabl., (50 mg vagy 100 mg metoprololum), +**METOPROLOL Z 1A PHARAMA** retard filmltabl. (25 mg, 50 mg, 100mg, 150mg, 200 mg metoprololum) +**METOPROLOL Z HEXAL** retard filmltabl. (25 mg, 50 mg, 100mg, 150mg, 200 mg metoprololum). A metoprolol tartalmú készítmények szelektív  $\beta_1$ -receptor blokkolóknak tekinthetők, de ennek ellenére asthmában nem alkalmazhatók, mert minimális mértékben gátolhatják a hörgőkben lévő  $\beta_2$  receptorokat is, súlyosbítva az asthma tüneteit.

+**ATENOBENE** tabl., (50 mg vagy 100 mg atenololum), +**ATENOLOL AL** tabl., (25 mg, 50 mg vagy 100 mg atenololum), +**BLOKIUUM DIU** tabl., (100 mg atenololum és 25 mg chlorthalidonum kombináció). Az atenolol szelektív  $\beta_1$ -receptor blokkoló és a metoprololhoz hasonló hatásokkal rendelkezik. Monoterápiában elsősorban antiarrhythmias szerként, diureticummal kombinálva pedig a magasvérnyomás kezelésére használják.

+**LOKREN** tabl., (20 mg betaxololum). Szelektív  $\beta_1$ -receptor blokkoló. Főként hypertonia és terhelésre fellépő angina pectoris kezelésére alkalmazzák. Napi adagja maximum 40 mg.

+**CONCOR**, +**BISOBLOCK**, +**BISOCARD**, +**BISOPROLOL-HEXAL** tabl., (5 mg vagy 10 mg bisoprololum). Szelektív  $\beta_1$ -receptor blokkoló. Elsősorban a hypertonia és a koronária betegségek (angina pectoris) kezelésére alkalmazzák. Maximális napi adagja 20 mg.

+**BREVIBLOC** inj., infúzióhoz (2.5 g esmololium chloratum). A készítmény szelektív  $\beta_1$ -receptor blokkoló, antiarrhythmias gyógyszerként alkalmazzák. Adagja 200  $\mu$ g/kg/perc infúzióban mindaddig, amíg a 70-75/perces szívfrekvenciát el nem értük.

+**HUMA-PRONOL** tabl., (40 mg propranololum), +**PROPRANOLOL** tabl., (40 mg propranololum). A racemát típusú propranolol tartalmú készítményekben az L-izomer egyaránt blokkolja a  $\beta_1$  és  $\beta_2$  receptorokat, míg a D-izomer quinidin-szerű (IA) antiarrhythmias hatású, ezért elsősorban a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazhatók. Asthmás betegeknél tilos alkalmazni ( $\beta_2$  receptorok blokádja miatt). MAO bénítőkkel tilos együtt adni a propranololt a hatások antagonizálása miatt. Maximális adagja a propranolol tartalmú készítményeknek naponta 160 mg 4 részletben elosztva.

**+DILATREND, +CARVEDILOL HEXAL, +CARVOL, +TALLITON** tabl., (6.25 mg, 12.5 mg vagy 25 mg carvedilolum). Nem szelektív  $\beta$ -receptorokat blokkoló készítmény, emellett az  $\alpha_1$  receptorokat és kismértékben a  $\text{Ca}^{2+}$  csatornákat is gátolja. Alkalmazzák a hipertonia és stabil angina pectoris kezelésére. Chronicus szívelégtelenségben is alkalmazható, elsősorban ACE-gátlóval kombinálják. A szívelégtelenség kezelésekor a kombináció digoxinnal vagy diureticummal is kialakítható. Maximális napi dózisa 2 x 50 mg.

**+SOTALEX MITE** tabl., (80 mg sotalolum), inj., (40 mg sotalolum), **+SOTAHEXAL** tabl., (80 mg vagy 160 mg sotalolum), inj., (40 mg sotalolum). A sotalol tartalmú készítményeket csak antiarrhythmias szerként alkalmazzák. Nem szelektív béta blokkoló. Tilos adni II, III fokú AV blokkban és súlyos szívelégtelenségben, valamint asthmás betegeknek. „Sick sinus” esetén is ellenjavallt. Maximális napi adagja 480 mg.

## V. Ganglionokra (bénítók és izgatók) ható szerek:

A teljesség kedvéért kerül említésre, mint önálló csoport, a ganglionokra ható szerek csoportja. A ganglionizgatóknak manapság nincs terápiás jelentőségük és azokat a farmakológia irodalma csupán érintőlegesen említi meg. A ganglionblokkolók azok a vegyületek, melyek a ganglionok nikotinreceptoraihoz kötődve gátolják az ingerület áttevődését a preganglionális idegsejtekről a postganglionális idegsejtekre. A ganglionokban az ingerület áttevődése háromféle úton gátolható: az (i) acetilkolin felszabadulásának a blokkolásával (procain, botulinus toxin,  $\alpha_2$  receptorok izgalma), (ii) a felszabaduló acetilkolin kötődésének gátlásával a ganglion postsynapticus idegsejt membránján (hexamethonium, pentolinium, mecamlamin), valamint (iii) a ganglionsejt tartós depolarizációjával (nagy adag acetilkolin vagy nagy adag nikotin), mely kezdeti izgalom után ingerelhetetlenséget okoz. Azt, hogy egy adott vegetatív szervben a ganglionok befolyásolása milyen irányú hatást hoz létre, több tényező határozza meg. Leegyszerűsíti a helyzetet, ha az adott szervhez csak egy típusú ganglion tartozik (pl. az erek többségének csak sympathicus beidegzése, tehát csak sympathicus ganglionja van) vagy az egyik típusú ganglion felől lényegesen több ingerület jön (pl. a szíven a nyugalmi parasympathicus tónus erősebb, mint a sympathicus). Amennyiben a két tónus kiegyenlített, általában a sympathicus ganglionok működési állapota érvényesül jobban mivel a sympathicus transzmitterek kevésbé bomlékonyak, mint az acetilkolin.

A ganglionbénítók közül a postsynapticus membránon hatnak a tetraethylammonium bromid (TEAB), a hexamethonium és a pentamethonium. A Synapleg (pempidinum) mint ganglionbénítő a súlyos hypertonia gyógyszere volt, de ma már nincsen forgalomban.

A ganglionokra ható szerek közül a nikotin a legismertebb, melynek toxicologiai jelentősége van. A nikotin a Nicotiana tabacum alkaloidja, s hatásmechanizmusa azon alapszik, hogy a ganglionokat átmeneti izgalom után bénítja. A nikotin a parasympathicus ganglionok kezdeti izgalma révén fokozza a mirigyszekréciót, mely nyálfolyásban, gyomorsavtermelés fokozódásában és izzadásban nyilvánul meg. Fokozza a bélcsatorna mozgását, hányást, hasmenést idéz elő. A nikotin nemcsak a vegetatív ganglionokra hat, hanem a szervezet egyéb helyein is, ahol a transzmisszió nikotin receptorokon jön létre, így pl. a neuromuscularis synapsisokban, ahol depolarizálja a postsynapticus membránt és ezért kezdetben izomfibrilláció, fasciculatio alakul ki, majd kurare-szerű bénulás jön létre. A nikotin erősen izgatja a központi idegrendszert is, ezért jellegzetes tremor, majd görcsök alakulnak ki. A nikotinnak ezt az utóbbi tulajdonságát használják ki állatkísérletekben az antiparkinson szerek kutatásának a vizsgálatára.

A nikotin kezdetben a mellékveséből adrenalint és noradrenalint mobilizál, ami a szervezetben vérnyomásemelkedést okoz, később a ganglionok bénulása után vérnyomáscsökkenés lép fel. A nikotin az ember szervezetébe dohányzás útján kerül. Mivel eliminációja gyors, acut nikotinmérgezés legfeljebb enyhe formában alakul ki dohányzás hatására. Ennek tünetei: fejfájás, hányinger, hányás, didergés, hasmenés, verejtékezés.

Az acetilkolin nagy dózisokban kezdeti izgalom után szintén ganglionbénítő hatást vált ki a postsynapticus membrán tartós depolarizációja miatt. A szervesfoszfátok okozta mérgezésben a cholinesterase bénítása az ACh nagymértékű felszaporodásához vezet, ezért az ACh kezdeti izgalom után blokkolja a ganglionokat.

A ganglionizgatók közé tartozik még a tetramethylammonium (TMA) és a dimethylphenyl-piperazonium (DMPP).

Mint említésre került a fentiekben, a ganglionizgató és blokkoló készítmények nem kerülnek ma már terápiás felhasználásra.

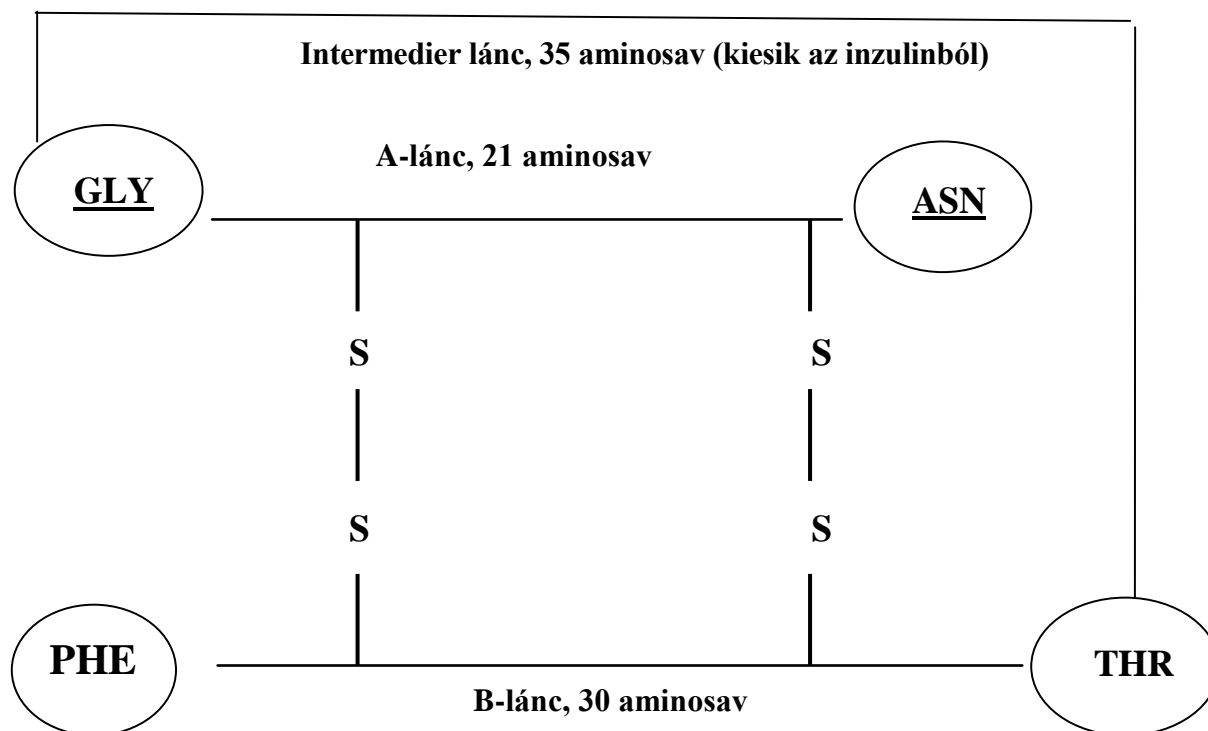
## DIABETES MELLITUS ÉS GYÓGYSZERTANA

A diabetes mellitus hyperglykaemiával járó tünetegyüttes, melynek oka az inzulin relatív vagy abszolút hiánya. Hyperglykaemiáról beszélünk, ha a vénás plazmából a glukózsztint éhomi állapotban meghaladja a 7.8 mmol/liter értéket. A szervezet inzulinhiánya esetén a szénhidrát- anyagcsere zavara mellett kóros eltérések mutatkoznak a fehérje- és zsírmétabolizmusban, melyek megnyilvánulnak polyuria (nagy mennyiségű vizeletürítés), polydipsia (nagy mennyiségű folyadékfelvétel), fogyás valamint ketoacidózis formájában.

Az inzulint termelő szigeteket a pancreasban először Langerhans írta le 1869-ben. Banting 1921-ben nevezte el a Langerhans szigetekből kivont hormont inzulinnak (insula = sziget). Best és Banting 1922-ben először tapasztalták a magzati hasnyálmirigykivonat (amely még gyakorlatilag csak endokrin funkciójú) inzulinszerű aktivitását emberben. Abel 1926-ban először készített kristályos inzulinpreparátumot, az inzulin kémiai szerkezetét pedig 1953-ban Sanger tisztázta. Az inzulin szintézisét 1964-ben Katsoyannis és munkatársai írták le először.

Az inzulin a Langerhans szigetek  $\beta$  (vagy B) sejtjeiben termelődik. A Langerhans szigetek  $\beta$ -sejtjei termelik az amilint is, melynek szerepe még tisztázatlan. A pancreas  $\alpha$  vagy (A) sejtjei termelik a glukagont, a  $\delta$ -sejtjei (vagy D) a szomatostatint, s a PP vagy F sejtek pedig egyéb polipeptideket. Az inzulin és a glukagon ellentétes hatásúak és a szénhidrát-anyagcserében antagonsztikus szerepet töltenek be. Az inzulin főként az anabolikus folyamatokat serkenti, a glukagon pedig a katabolitikus folyamatokat fokozza. Az inzulin tehát a vérben csökkenti a vércukorszintet, a cukrot a sejtekbe juttatja és ott fokozza a glikogén-, a fehérje- és a zsírszintézist. A glukagon viszont a sejtekből a vérbe és plazmába juttatja a cukrot, fokozza a glikogén-, a fehérje- és zsírbontást, mely folyamatok révén növeli a vércukorszintet.

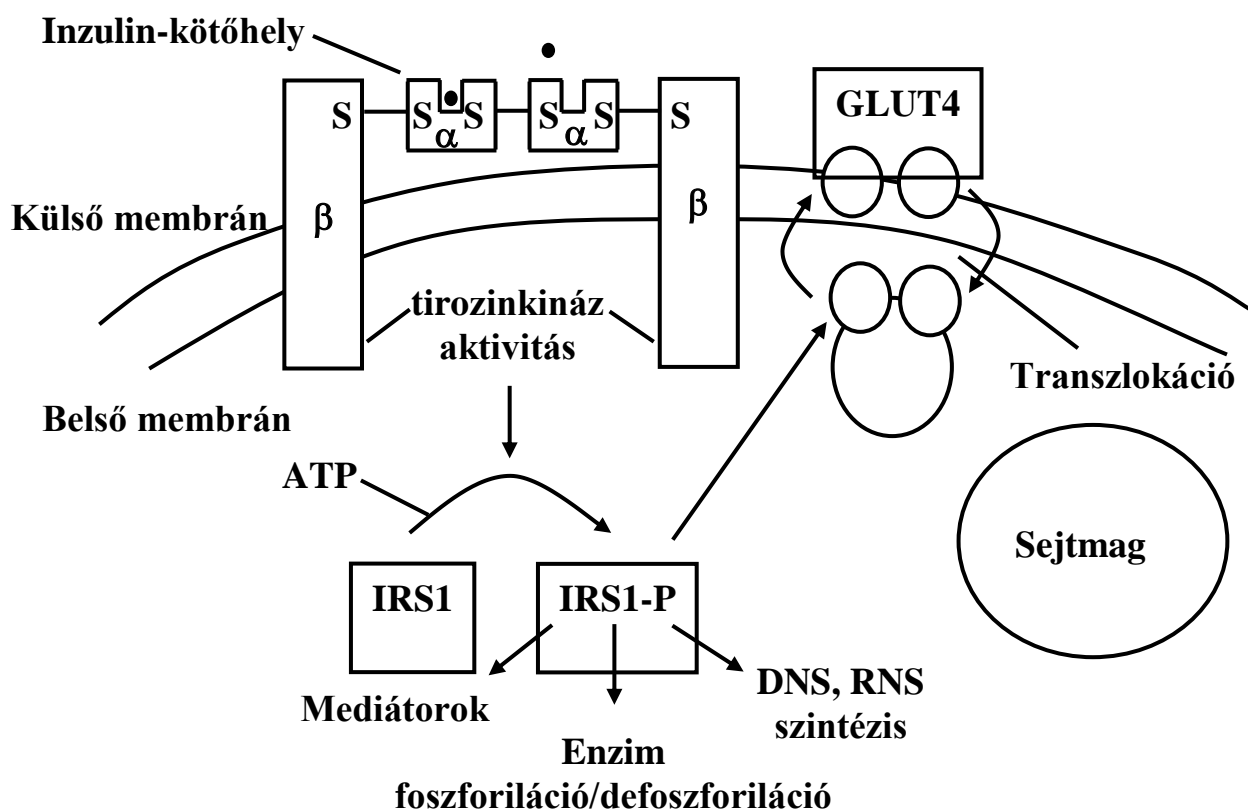
A proinzulin és inzulin szerkezetét a következő ábra mutatja:



25. ábra

Az inzulin molekulatömege kb. 5800 dalton, két diszulfidhíddal kapcsolódó két peptidláncból áll, melyek 21 és 30 aminosavat tartalmaznak. Az inzulin a proinzulinból képződik, mely 86 aminosavat tartalmaz, s ez a proinzulin a  $\beta$ -sejtek Golgi apparátusának granulumaiban raktározódik. Az inzulin a proinzulinból proteolízissel, egy 35 aminosavat tartalmazó lánc kihaladásával képződik. A proteolízis folyamán a kihaladó 35 aminosavból egy 30 aminosavból álló „C-peptid” is képződik, mely felelős az allergizáló hatásért (különböző állatfajok C-peptidjei eltérőek). A C-peptid szint meghatározása az endogén inzulintermelés monitorozásának legjobb indikátora. Az inzulin a  $\beta$ -sejtekben monomer, dimer és hexamer formában található, a raktározása pedig hexamer formában, két  $Zn^{2+}$  ionnal együtt történik. A Zn szerepet játszik a kristályosodás folyamatában és a proinzulinból történő inzulin létrejöttében. Biológiai hatékonysággal csak a monomer forma rendelkezik. A diszulfidhidak felbomlása a molekula hatásának elvesztéséhez vezet.

Az inzulin receptor a sejtmembrán felületén elhelyezkedő glikoproteinekból áll, mely két 135 ezer kDa molekulatömegű  $\alpha$ , és két 95 ezer kDa molekulatömegű, a sejtmembránom átnyúló  $\beta$  alegységekből áll (26. ábra).



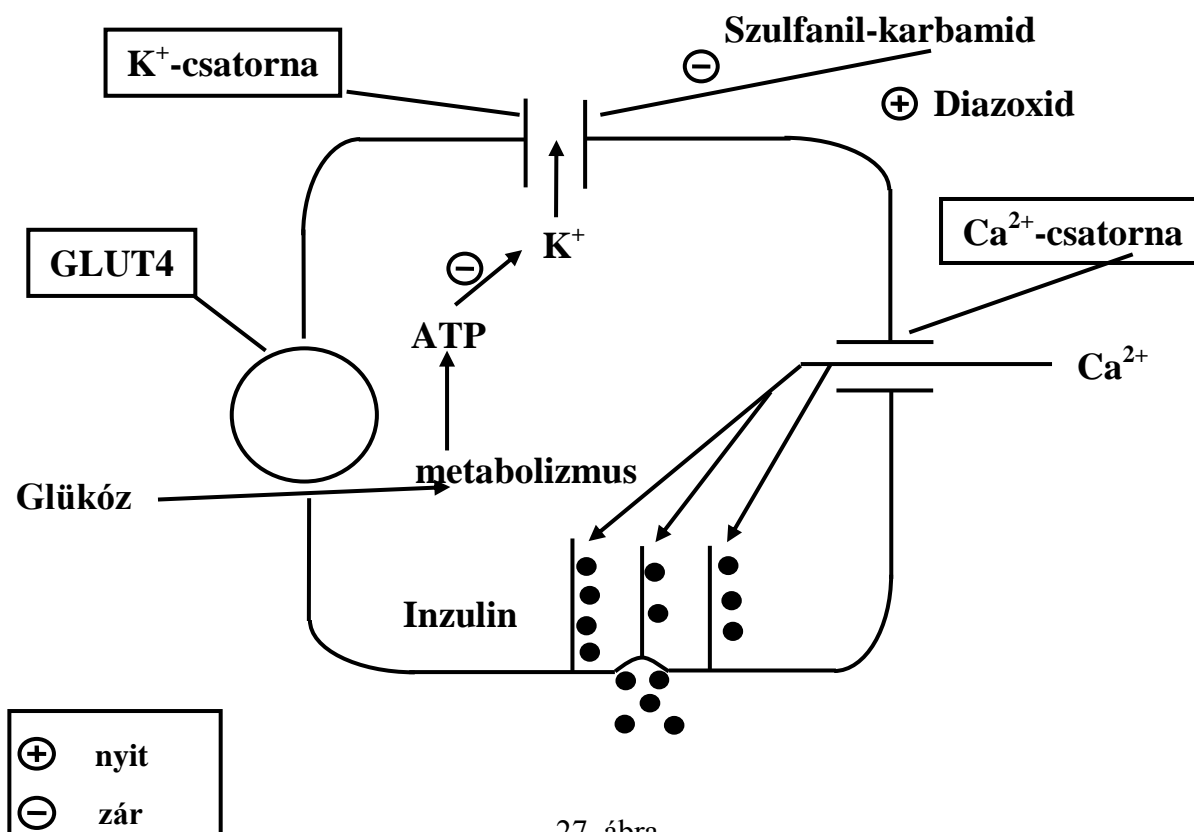
IRS1: inzulinreceptor-szubsztrát

IRS1-P: foszforilált inzulinreceptor-szubsztrát

26 ábra

Az inzulin molekulák a sejtfelszínen lévő  $\alpha$ -alegységekhez kötődnek, mely megemeli a  $\beta$ -alegységeken keresztül a sejten belüli tirozinkináz aktivitást. Ezáltal foszforilálódik az inzulin-receptor-szubsztrátnak (IRS1) nevezett fehérje, létrejön az IRS foszforilált formája (IRS1-P). Az eredő hatás a DNS és RNS szintézisben, mediátorok felszabadulásában létrejött változás, mely elősegíti a GLUT-4 (mint legfontosabb glukóztanszporter) transzlokációját a sejtmembránon keresztül. Ez juttatja be a glukózt az inzulindependens sejtek belsejébe (26. ábra). Fontos megjegyezni, hogy az inzulin befolyásolja a GLUT-4 szintézisét is. A szervezetben azok a sejtípusok, amelyek kiemelt fontosságúak a szervezet egésze vagy a szénhidrátanyagcsere szempontjából, inzulin-independensek (pl. bélhám, vesetubulus-hám, vörösvértestek, hepatocyták, neuronok).

A pankreas  $\beta$ -sejtjeiben az inzulinszekréciónak (felszabadulás) mechanizmusa az alábbiak alapján magyarázható (27. ábra). A glukóz sejtbe történő bejutásával a glukóz metabolizmusa révén az ATP szint megemelkedik, tehát az ATP/ADP arány nő. Az intracelluláris ATP szint növekedése az ATP-függő  $K^+$ -csatornák záródását, és így a sejt depolarizációját idézi elő. Ennek következtében a  $\beta$ -sejtben a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatornák kinyílnak, s a megnövekedett intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint hatására az inzulin exocitózis útján felszabadul a  $\beta$ -sejtekből (27. ábra). A  $K^+$ -csatorna blokkolók [pl. szulfanil-karbamid vagy thiazid származékok], mivel meggátolják az intracelluláris téréből a  $K^+$  kiáramlását, megnyitják a  $Ca^{2+}$ -csatornákat, s az extracelluláris téréből megtörténik a  $Ca^{2+}$  beáramlása, ami a sejten belüli  $Ca^{2+}$ -nak a raktárakból való mobilizálásával (szarkoplazmatikus retikulum) megemeli a sejten belüli szabad  $Ca^{2+}$  szintet. Ez inzulinfelszabaduláshoz vezet a  $\beta$ -sejtekből. Fordítva, az ATP-szenzitív  $K^+$ -csatornák nyitása meggátolja a  $Ca^{2+}$  sejtbe történő beáramlását, így az alacsony intracelluláris  $Ca^{2+}$  koncentráció nem teszi lehetővé az inzulin felszabadulását (27. ábra).



27. ábra



A diabetesnek 2 fő formáját különböztetjük meg, melyek (a) a fiatal korban kialakuló inzulinától függő diabetes mellitus (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM, vagy I-es típusú diabétesz) valamint (b) a nem-inzulindependens diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM, vagy II-es típusú diabétesz. A diabetest nemcsak az akut inzulinellátás hiányának veszélye miatt kell nagyon gondosan kezelni, hanem azért is, mert az akár csak időszakosan is magas vércukorszint hosszú távon számos szövődményt okozhat, melyek: cardiovascularis komplikációk, melyek közül a legsúlyosabb a retinopathia, nephropathia és a KIR microangiopathia. Pathologiai és klinikai tapasztalatok alapján a szemfenéki erek állapotából következtetést lehet levonni az agyi erek állapotára vonatkozólag. A diabéteszre jellemző összetett metabolikus zavar a nagy artériák fokozott atherosclerosisához (a hyperlipidaemia miatt) és a kapillárisok proliferációjához (diabéteszes microangiopathia) vezet.

(a). IDDM, vagyis az I-es típusú diabetes jellemzői, kezelése, inzulin hatásai.

Az IDDM gyakori betegség, előfordulása világviszonylatban 5% körüli értékre tehető. Az ember inzulinszükséglete naponta kb. 40 IU (egység). Az inzulinfüggő cukorbeteg inzulin alkalmazása nélkül rövid időn belül (1-2 nap, a remissziós fázis kivételével) életveszélyes állapotba kerül, tehát az inzulin alkalmazása az IDDM betegeknek elengedhetetlen feltétel.

Az inzulin fiziológiai szerepe a glukózfelvétel és anabolikus folyamatok (glikogén-, zsír- és fehérjeszintézis) serkentése, melynek egyik fontos és jól monitorozható eleme a vércukorszint (éhomi állapotban: 4.5-6.0 mmol/liter, étkezés után: 6-9 mmol/liter) csökkentése. Az inzulin szekrécióját a vér glukózkoncentrációja szabályozza, így az inzulinon keresztül az energiakínálat szabja meg az energiafelhasználást a szervezet inzulindependens sejtjeiben. Inzulin hiányában hyperglycaemia (magas vércukorszint), cukorvizezés, ezáltal folyadék- és elektrolitvesztés, a glikogén, zsír és főleg a vázizomfehérjék fokozott lebontása, ezek következtében testsúlyvesztés, ketoacidózis, acetonuria, kóma alakul ki. A szükségletet meghaladó inzulintúlsúly iatrogén ártalom vagy inzulintermelő daganat esetén alakul ki, melynek legfontosabb következménye a hypoglycaemia, melyet a sejtek, különösen a neuronok rosszul tűnnek, ezért az életet veszélyeztető állapot. Az inzulin hatása részben azonnali (vércukorszint csökkentő hatás GLUT-4 glukóztranszporter membránexpressziója révén), részben elhúzódó (metabolikus enzimek és transzporterek génexpressziójára kifejtett hatás).

Az inzulin hatásai közül az alábbi legfontosabbakat kell megemlíteni:

1). Az inzulin különösen nagymértékben fokozza a vázizom- és zsírszövet glukózfelvételét a keringésből, ezért az említett szövetekben nő a glukózfelhasználás, valamint a glukóznak glikogén és zsír formában történő raktározása. Eredményképpen a máj és izmok glikogénraktárai feltöltődnek.

2). Az inzulin a vázizomzatban és a májban növeli a glikogénszintetáz enzim aktivitását, ezért elősegíti a glukóz glikogén formában történő raktározását. Gátolja a májsejtek glukózleadását (glikogenolízis- és glukoneogenezis-gátlás).

3). Az inzulin a zsírszövetben gátolja a hormon-érzékeny lipáz aktivitását, ezért csökken a zsírbontás és gátlódik a zsírmobilizáció. Inzulin hatására fokozódik a zsírsav és glicerinfoszfát szintézis, nő a trigliceridek raktározása. Inzulin hiányában a máj kapacitását meghaladja a szabad zsírsavak feldolgozása, ezért felhalmozódnak a zsírsavak tökéletlen égéséből származó ketontestek (pl. aceton).

4). Az inzulin gátolja a máj és izomsejtekben a glikoneogenezist, ezért inzulin hiányában nő a májban a fehérje-glukóz átalakulás, a perifériás szövetekben pedig a fehérje-aminosav mobilizáció.

5). Az inzulin segíti az aminosavak sejtbe történő transzportját s ily módon növeli a fehérjeképződést.

6). Fokozza a máj-, az izom- és zsírszövetek  $K^+$  és  $PO_4^{3-}$  felvételét, valamint ezeknek a sejten belüli felhalmozódását.

Az inzulin alkalmazása:

1). Az IDDM kezelésének legfontosabb gyógyszere az inzulin. IDDM-ben szenvedő betegek esetében a napi inzulinbevétel egyéntől függően 35-60 IU lehet.

2). A NIDDM esetén a betegek egy része ugyancsak inzulinkezelést kíván, de ez az inzulinrezisztencia terápiájának kiegészítőjeként jön szóba.

3). Érdemes megemlíteni, hogy az inzulin hyperkalaemiában glukózzal együtt adva fokozza a sejtek  $K^+$  felvételét, tehát az extracelluláris  $K^+$  szint csökken. Kimondott extracelluláris  $K^+$  csökkentő hatását terápiásan csak acut esetben alkalmazzák.

Az inzulinkezelés nemkívánatos hatásai:

1. Hypoglycaemia. Létrejön az inzulin túladagolása esetén, nem megfelelő étkezés, alkoholfogyasztás, stressz, hormonális változás (menstruációs ciklus) következtében.

2. A hypoglycaemia miatt fokozódik az adrenalinszekréció, mely sympathicus tünetek (tachycardia, palpitatio, izzadás) kifejlődéséhez vezet, ezentúl erős éhségérzet és rosszullet alakul ki, melyek jelzik a beteg számára a vércukorszint csökkenést. Ilyenkor egyszerű orális cukorbevétel (optimális esetben glukóz) megszünteti a hypoglycaemiát.

3. Oedema. A diabetes megjelenését követő első inzulinadagnál jelenik meg, mely a fokozott  $Na^+$  és vízviasszívás rebound hatása az előzetesen kialakult excesszív folyadékvesztés ellensúlyozására. Ez a boka, lábszár, szemlencse (homályos látás jelzi) megduzzadásához vezet. Ezek külön beavatkozást nem igényelnek, a következő inzulinadag bevitele után spontán módon megszűnnek.

4. Központi idegrendszeri görcsök és kóma alakul ki. Ebben az esetben im. vagy iv. kell a cukorbevétel (ami csak glukóz lehet) megtenni a görcsös és kómás állapot megszüntetésére.

5. Antitest képződés, inzulinallergia, és immunológiai inzulinrezisztencia. Ez a korábban alkalmazott inzulinkészítmények esetén a nem megfelelő tisztasággal volt magyarázható. Az inzulinallergia (nem humán inzulin, a készítményekben jelenlévő C-peptid, protamin, és Zn aggregátum miatt alakult ki) és inzulinrezisztencia (a napi inzulinadag  $> 100$  IU) problémáit a beteg hypoallergén inzulinkészítményre történő átállítása, antiallergicumok, szteroidok adása és deszenzibilizálás nagymértékben csökkenti.

Inzulinkezelés során zsírszövet-atrophia, ritkábban pedig zsírszövet-hypertrophia alakul ki. Az utóbbi oka a lokálisan magas koncentrációban jelenlévő inzulin lipogén hatásának tulajdonítható.

Az inzulin gyógyszerkölcsonhatásai: A kölcsönhatások ismerete elengedhetetlenül fontos inzulin alkalmazása esetén minden orvos és gyógyszerész számára, hiszen betegek az inzulin mellett egyéb gyógyszerkészítményeket is alkalmaznak. A diabétesznek számos szövödménye van, ezért az inzulinra állított betegek minden bizonnyal egyéb készítményeket is használnak terápiás célból.

a). Az inzulín hatásait erősíti a következő gyógyszerek egyidejű alkalmazása:  $\alpha$ -receptor blokkolók,  $\beta$ -blokkolók, anabolikus szteroidok, MAO-gátlók, clofibrat, metildopa, tetraciklinek.

b). Az inzulín hatásait viszont gyengíti az alábbi gyógyszerek inzulinnal történő egyidejű alkalmazása: heparin, kontraceptívumok, kortikoidok, lítium, sympathomimeticumok, triciklikus antidepresszív szerek.

Az inzulinkészítmények csoportosítása:

Az I-es típusú diabetes kezelésére az inzulinkészítményeket csoportosítani lehet

(1) eredet (állati eredetű inzulínok kivonva), (2) tisztasági fok és (3) az előállítás módja alapján. Az eredet alapján a készítmények lehetnek sertés vagy marha hasnyálmirigyeiből kivont inzulín, illetve E. coli vagy élesztőgombával termeltetett rekombináns humáninzulín. Napjainkban a sertés és marha inzulínt nagyon ritkán alkalmazzák, helyettük a géntechnológiával előállított humán eredetű készítmények kerültek széleskörű felhasználásra. Az inzulinkészítmények tisztasági foka ugyancsak fontos szempont, hiszen az inzulinkészítmények allergiás reakciókat idézhetnek elő, melynek oka a készítményben szennyezőként előforduló proinzulín, C-peptid és egyéb pancreas eredetű proteinek. Azok az inzulinkészítmények, melyek 10 és 25 ppm (pars per millio = milliomod rész) között tartalmaznak proinzulín szennyeződést, standard készítményeknek tekinthetők. Azokat a készítményeket pedig, melyek 10 ppm-nél kisebb mennyiségben tartalmaznak proinzulínt, nagy tisztaságú vagy monokomponensű (MC) készítményeknek nevezzük. A rekombináns DNS technikával kapott humán inzulín (HUMULIN készítmények) a legtisztábbak, ezek élesztőgomba és baktériumszennyeződést tartalmazhatnak igen csekély mennyiségben, de tartósítószerket (pl. m-kerzol, fenol, m-para-hidroxi benzoát) is tartalmazniuk kell. Az inzulinkészítmények az előállítás módja szerint különféle hatástartamú preparátumok lehetnek. Ennek megfelelően az inzulinkészítmények ultragyors, gyors, közepes és hosszú hatástartamúak lehetnek.

A jelenleg forgalomban lévő inzulinkészítmények vízoldékony (kristályos inzulinkészítmények) vagy pedig szuszpenziós formában kerülnek a betegekhez. A vízoldékony készítményekre általában a viszonylag rövid hatástartam jellemző. Alkalmazás után a hatás a készítmény technológiai előállításától függően 20 és 60 perc között kifejlődik és kb. 3-8 órán keresztül marad fenn. Ezeket az inzulinkészítményeket étkezés előtt 20-60 perccel kell adni. A szuszpenziós inzulinkészítmények (Zn-tartalmúak) hatástartama 24 óra is lehet és a hatás kifejlődéséhez is néhány órára van szükség. A készítmények Zn tartalma az inzulín felszabadulását szabályozza a szuszpenziós gyógyszerkészítményből.

A 7. táblázat a napjainkban igen gyakran alkalmazott Humulin készítmények hatásának kezdetét, hatástartamát és a maximális hatás kifejlődéséhez szükséges időt mutatja. A Humulin készítmények (40 vagy 100 IU egység inzulínt tartalmaznak) patronos (Pen) és injectios (sc. vagy im.) formában vannak forgalomban, az alábbi értékek a táblázatban mindkét kiszerezési formára érvényesek. A Pen és egyéb patronos inzulínadagoló eszközök beállításától függően egyszerre 1 vagy 2 adag inzulínt juttatnak a szervezetbe.

	<u>Hatás kezdete</u>	<u>Hatástartam</u>	<u>Maximális hatás</u>
HUMULIN R	0.5	7	3
HUMULIN N	1	20	8
HUMULIN L	2.5	24	16
HUMULIN U	3	24	12

HUMULIN M1	0,5	18	9
HUMULIN M2	0,5	16	9
HUMULIN M3	0,5	15	8
HUMULIN M4	0,5	15	8

#### 7. táblázat

A Humulin R naponta többször is alkalmazható önmagában, míg a Humulin N, L és U maximum 2x használható naponta. A hatás gyors kifejlődéséhez a terápiát Humulin R-el kezdik, majd ezt követően alkalmaznak a Humulin N, L, vagy U készítményeket. A készítmények közül csak a Humulin R alkalmazható iv. adagolással. A sc. injectiókat a beteg beadhatja saját magának a has, a far, a comb vagy a felkar bőre alá. Az alkalmazás helyét változtatni kell.

Az inzulinkészítményeket a diabetes mellitus főleg I-es típusának kezelésére alkalmazzák, hypoglycaemia esetén természetesen kontraindikáltak. Mellékhatásként allergia, inzulinrezisztencia, lipodystrophia alakulhat ki.

Gyógyszerkölsönhatásként fontos megemlíteni, hogy kortikoszteroidok, fogamzásgátlók és pajzsmirigyhormonok esetén a szervezet inzulinigénye megnőhet, vagyis az említett készítmények hatása gyengül. Az elégtelen inzulinadagolás vagy az inzulin adagolás hirtelen abbahagyása hyperglykaemiához és ketoacidózishoz vezet. Ilyen hyperglykaemiás tünetek a szomjúságérzés, növekedett vizeletmennyiség, hányás, piros és száraz bőr, étvágytalanság és acetonos lehelet. Az inzulin nem jut át a placentán, ezért terhéseknek is a szükséglet szerint alkalmazható. Fontos tudni, hogy a gyakori anyai hypoglycaemia kis súlyú, a hyperglycaemia viszont túlságosan nagy súlyú mahzathoz vezet. 1 IU = 0.035 mg vízmentes humán inzulinnak felel meg.

**FORGALOMBA LÉVŐ INZULINKÉSZÍTMÉNYEK** (gyors, közepes és hosszú hatástartamú készítmények):

#### Gyors hatásúak:

**+HUMULIN R** inj., (40 és 100 IU insulinum), patron (100 IU insulinum 3 ml-es patronnal) Humulin R Pen és Humaject R Pen adagolóval. Vizes oldatú inzulinkészítmény. A Humulin R injectio az egyetlen készítmény, mely iv. is alkalmazható.

**+INSULIN ACTRAPID** inj., (40 IU vagy 100 IU insulinum), 100 IU insulin penfill (pen) 3 ml-es patronnal kerül forgalomba. Az inzulinszükséglet betegtől függően napi 0.5-1 IU/kg/nap. Alkalmazzák I-es típusú diabetes mellitusban (IDDM), de a II-es típusú diabéteszben (NIDDM) is kezdetben ajánlott, ekkor viszont az alkalmazandó dózis fele (0.2-0.5 IU/kg/nap) annak, mint az I-es típusú diabetes esetében. Vizes oldatú gyógyszerkészítmény, rendszerint a has bőre alá adják. Az injectió alkalmazását követően 30 perc múlva kisebb étkezésnek kell következnie. Az Actrapid Penfill és Actrapid NovoLet a felbontástól kezdve 4-6 hétig alkalmazható szükség szerint.

**+HUMALOG** patron (100 IU/ml insulinum, összesen 300 IU 3 ml-es patronban).

**+HUMALOG MIX25, MIX50** patron és pen (100 IU/ml vagy 300 IU/ml insulinum). Lispro inzulint tartalmaz, ami módosított aminosavsorrendjének köszönhetően kevésbé hajlamos raktározódni, ezért hatása gyorsan alakul ki és gyorsan le is cseng. Általában a készítményt kombinálják hosszabb ideig ható inzulinkészítményekkel. Állati eredetű inzulinkészítményekkel viszont tilos kombinálni a Humalog gyógyszerkészítményt.

+**NOVORAPID** Penfill inj., (100 IU/ml insulin aspart). Vizes inzulinkészítmény, melyet tartós hatású inzulinkészítménnyel kombinálnak napi adagolásban. Az aspart insulinban a B28-as helyen lévő prolin helyett aszparaginsavval csökkentik az insulin hexamerek (raktározott inzulin) kialakulását, ezért a bőr alatti rétegekből a Novorapid gyorsabban felszívódik, mint az oldott humán inzulin, s ez magyarázza a gyors hatáskifejlődést és lecsengést.

Közepes hatástartamúak:

+**HUMULIN N** inj., (40 és 100 IU insulinum), patron (100 IU insulinum 3 ml-es patronnal) Humulin N Pen és Humaject N Pen adagolóval. Vizes szuszpenziós készítmény.

+**INSULIN INSULATARD** 40 IU/ml inj., +**INSULIN INSULATARD Penfill** patron 100 IU/ml, +**INSULIN INSULATARD NovoLet** 100 IU/ml inj., +**INSULIN MONOTARD HMge** 40 IU/ml inj. A fentiek valamennyien bioszintetikus rekombináns DNS eredetű humán inzulinkészítmények. Az insulatard készítmények az inzulin isophane-nal képzett komplexének szuszpenziói, míg a monotard és az ultratard készítmények cink-inzulin szuszpenziók. A monotard gyógyszerkészítmény amorf és kristályos inzulint egyaránt, míg az ultratard készítmény csak kristályos insulin hatóanyagot tartalmaz. A monotard és ultratard készítményeket II-es típusú diabéteszben is alkalmazhatják azokban az esetekben, ha orális antidiabetikumokkal nem biztosítható a szükséges vércukorszintcsökkentő hatás.

+**INSULIN MIXTARD 30** 40 IU/ml inj., +**INSULIN MIXTARD 20 NovoLet** 100 IU/ml inj, +**INSULIN MIXTARD 30 NovoLet** 100 IU/ml, +**INSULIN MIXTARD 40 NovoLet** 100 IU/ml, +**INSULIN MIXTARD 10** penfill 100 IU/ml, +**INSULIN MIXTARD 20** penfill 100 IU/ml, +**INSULIN MIXTARD** penfill 100 IU/ml, +**INSULIN MIXTARD 40** penfill 100 IU/ml, +**INSULIN MIXTARD 50** penfill 100 IU/ml. A mixtard készítmények, mint ahogyan a nevek is mutatják gyorsan és lassan felszívódó inzulinkészítményt is tartalmaznak, ezért a hatás gyorsan kialakul, de mégis elhúzódó. A mixtard készítmények a felbontástól számítva 6 hétig alkalmazhatók, ha a tárolási hőmérséklet nem haladja meg a 25 °C-t.

+**INSULIN SEMILENTE MC** 40 IU/ml inj., (insulinum). Amorf monocomponens (MC) sertésinzulint tartalmaz cink szuszpenzióban. Az Insulin-Semilente injectiot TILOS infúzióhoz keverni, hiszen cinktartalmú szuszpenzió mely intravénásan nem adható. A készítmény forgalomból kivonták.

Hosszú hatástartamúak:

+**HUMULIN L** inj., (40 IU vagy 100 IU insulinum). +**HUMULIN U** inj., (40 IU vagy 100 IU insulinum). Kristályos humán-inzulin Zn-el történő szuszpenzióját tartalmazó gyógyszerkészítmény. A hosszú hatástartamú és szuszpenziós készítményeket intravénásan tilos alkalmazni. Megjegyzés: Manapság már az állati eredetű inzulinokat nem gyártják és nem forgalmazzák. A sertés inzulin (Monotard MC) kivonták.

+**LANTUS** injectios patron (100 IU/ml insulinum glarginum). Hosszú hatású inzulint tartalmaz. Naponta egyszer alkalmazható 1 patron sub cutan, de mindig ugyanabban az időpontban kell injectálni.

+**LEVIMIR** injectio patronban (100 IU/ml detemir inzulin). Rekombináns DNS technológiával Saccharomyces cerevisiae baktériumtörzsszel termeltetik. Kizárólag sub cutan alkalmazható naponta 1-2 alkalommal a betegség súlyosságától függően, más beviteli módja szigorúan tilos.

**GLUKAGON**

A glukagon a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek  $\alpha$ -sejtjeiben termelődő, 29 aminosavat tartalmazó, 3485 D molekulatömegű fehérjetermészetű hormon. Murlin és munkatársai fedezték fel 1923-ban, tiszta formában 1953-ban Staub és munkatársai állították elő, szintézisét pedig 1971-ben Wunsch és munkatársai dolgozták ki. Az inzulinnal ellentétes hatású, a vércukorszintet emeli és általában katabolikus hatásokat indukál. A máj glukagonreceptoraihoz kötődve a glukagon aktiválja az adenilcicláz rendszert, így megemeli az intracelluláris cAMP szintet. A cAMP szint emelkedés következtében a májsejtek cukorleadása néhány secundum alatt emelkedik (glikogenolízis és glükoneogenezis révén). A glukagon tehát védelmet nyújt a hypoglycaemiával szemben. Az alap-vércukorszint fenntartásában nélkülözhetetlen a glukagon szerepe, és kb 80%-ban a glukagon felelős az éhomi vércukorszintért. A szervezet cukortermelését az insulin-glukagon arány szabja meg.

A glukagon hatásai az alábbiakban foglalhatók össze:

- 1). Emeli a vércukorszintet.
- 2). Fokozódik a májban a glükoneogenezis és a májban valamint a vázizomban egyaránt a glikogenolízis.
- 3). Fokozza a zsírszövetben a lipolízist és a vázizomban a fehérjebontást.
- 4). A glukagon fokozza a szomatosztatin szekrécióját (a szomatosztatin gátolja az inzulin és a glukagon termelődését).
- 5). A glukagon hyperglycaemizáló hatásánál fogva másodlagosan fokozza az inzulinválasztást, ezen túlmenően fokozza az adrenalin és a calcitonin szekréciót (ezért tilos alkalmazni insulinomában, phaeochromocytomában, pajzsmirigy carcinomában).
- 6). Csökkenti a gyomor-bélrendszer motilitását.
- 7). A szívizomban pozitív inotrop és chronotrop hatást vált ki.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

**+GLUCA GEN** inj., (1 mg glukagonum por injectióhoz). Alkalmazzák hypoglycaemiás állapotok kezelésére. Endoszkópiás vizsgálatoknál diagnosztikus céllal a bélmotilitás csökkentésére. A hatás 1-2 percen belül kezdődik és kb. 30-40 percig tart. Egyszeri alkalmazás esetén a dózisa 0.5-1 mg. Intravénásan vagy intramusculárisan kell alkalmazni.

## **DIABETES MELLITUS II (NIDDM)**

A II-es típusú diabetes fő pathomechanizmusa az inzulinra adott válasz csökkenése, amely hyperinsulinaemiához vezet, amellyel a szervezet a relatív inzulinhiányt kompenzálja. Jellemző, hogy a relatív inzulinhiány háttérben általában inzulinrezisztencia áll, mely a későbbiek során abszolút inzulinhiányhoz vezethet, amennyiben a beta sejtek kimerülnek. A relatív inzulinhiány és glukagontúlsúly együttesen a hepaticus glükoneogenesis és a glikogenolízis fokozása révén éhomi hyperglycaemiát okoz. Az orális antidiabeticum kezelés során a II-es típusú diabetes szenvedő betegek vércukorszintje helyreállítható. Sok esetben viszont a diéta mellett inzulin adagolására is szükség van. A testsúly csökkentése elhízott NIDDM-es betegeknél önmagában is megoldhatja az anyagcserezavart, ezért a diéta (kalóriamegcsorítás) és a fizikai aktivitás fokozása az elsődleges terápiás javallat.

Az orális antidiabeticumokat 2 fő csoportra oszthatjuk:

- I. Hypoglycaemizáló vagy inzulinotrop (inzulinfelszabadulást serkentő) készítmények. Ebbe a csoportba tartoznak a **(i) szulfanil-karbamid** és a **(ii) meglitinid** származékok.

- II.** Nem hypoglycaemizáló (antihyperglycaemizáló), nem inzulinotrop gyógyszerkészítmények. A csoport tagjai a **(1) biguanidszármazékok, (2) az  $\alpha$ -glukozidázgátlók (3) és a tiazolidéndionok.**

**I (i). Szulfanil-karbamid származékok (szulfanilureák):**

Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerkészítmények hypoglycaemizáló hatása 1942 óta vált ismertté, a humán terápiában viszont csak 1955-től alkalmazzák azokat. A szulfanil-karbamid származékokat első és második generációs készítményekre osztják. Az első generációs csoportba tartozó készítményeket (tolbutamid, chlorpropamid) ma már ritkábban alkalmazzák összehasonlítva a második generációs szulfanil-karbamid származékokkal (glibenclamid, glipizid, gliclazid, glikuidon, glimepirid). A készítmények hatásmechanizmusa az, hogy fokozzák az inzulin felszabadulását a pancreas  $\beta$ -sejtjeiből, tehát a hatás kifejlődéséhez endogén inzulintermelésre is szükség van. Molekuláris szinten a szulfanil-karbamidok blokkolják a pancreas  $\beta$ -sejtjeinek ATP-függő  $K^+$  csatornáit, mely a kialakult depolarizáció miatt a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$  csatornák nyitását eredményezi, s a növekedett intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint kiváltja az inzulin felszabadulását. Ez oly módon jön létre, hogy kialakul a Ca-kalmodulin komplex, mely a mikrofilamentumok összehúzóásával kiváltja az inzulint tároló granulomok exocitózissal történő felszabadulását. A fentiekből következik, hogy az ATP-függő  $K^+$  csatornák nyitása pedig gátolja (antagonizálja) az inzulin felszabadulását. Megjegyzendő, hogy az inzulin szintézisét a szulfanilureák nem befolyásolják.

Szulfanilurea kezelés során (évek múlva) kialakulhat válaszképtelenség, melynek elsődleges (primer) oka a pancreas csökkent inzulinválasztása. Olyan betegeknél alakul ki elsősorban, ahol a vércukorszint kezdetben is magas volt (meghaladta a 15 mmol/liter értéket). A válaszképtelenség kialakulásáért számos tényező felelős lehet (pl. nem megfelelő gyógyszeradag alkalmazása, szulfanilureák felszívódásának zavara, érzéketlenné válás a szulfanilurea szerekkel szemben), de legújabban autoimmun folyamatokra (autoimmun diabetes) gyanakodnak. A szulfanilurea származékok alkalmazása kizárólag a II-es típusú diabetes. Mellékhatások: a szulfanilurea származékok viszonylag ritkán okoznak (i) hypoglycaemiát, de azért előfordulhat, főként idősebb betegeknél. Továbbá, (ii) étváagnövekedést és elhízást, (iii) bőrtüneteket, (iv) gastrointestinalis panaszokat, (v) vérképző szervi károsodásokat okozhatnak. (vi) Magzatkárosító hatásúak, ezért terhes nőknél tilos alkalmazni. (vii) Inzulinrezisztencia alakulhat ki, melynek fő oka valószínűleg a  $\beta$ -sejtek inzulintermelő képességének a csökkenése. A szulfanilureák használata tilos súlyos máj- és veseelégtelenségben, súlyos fertőzésekben, műtétek során.

**FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**GILEMAL** tabl., (3.5 mg glibenclamidum micronisatum), +**GLUCOBENE** tabl., (1.75 mg és 3.5 mg glibenclamidum). A gyógyszerkészítmények a II-es típusú diabetes kezelésére alkalmazzák akkor, ha a diétás kezelés önmagában nem nyújt kellő terápiás hatást. Ellenjavallatai a készítményeknek a túlérzékenység szulfanilureákra vagy szulfonamidokra, I-es típusú diabetes, coma diabeticum, diabetes anyagcsere felborulása (ketoacidózis), súlyos mellékvese és pajzsmirigy betegségek, májkárosodás, veseelégtelenség, terhesség és szoptatás. A készítmények vércukorszintcsökkentő hatásait felerősítik (interakció) időszakos alkoholfogyasztás, acetilszalicilsav, szalicilátok, allopurinol, ACE gátlók (captopril, enalapril), androgének,  $\beta$ -blokkolók, cimetidín, doxycyclin, tetracyclin, inzulin, kumarinok. A glibenclamid vércukorszint csökkentő hatását gyengítik az antidepresszánsok, chronicus

alkoholfogyasztás, furosemid, phenytoin, fogamzásgátlók, indometacin, isoniazid, Ca-csatorna blokkolók, sympathicus izgatók, pajzsmirigy hormon, növekedési hormon, ösztrogének és tetracain. Maximális adagja naponta 4 tablettá.

+**MINIDIAB** tabl., (5 mg glipizidum). Második generációs orális szulfanilurea származék. A pancreas  $\beta$ -sejtjeit stimulálva emeli az insulin termelését. A bevételtől számítva már 30 perc után jelentkezik a vércukorszint csökkentő hatása. Maximális napi dózisa 20 mg.

+**GLURENORM** tabl., (30 mg gliquidonum). Második generációs orális antidiabeticum. Maximális dózisa napi 120 mg.

+**DIAPREL** tabl., (80 mg gliclazidum), +**GLUCTAM** tabl., (80 mg gliclazidum). Az előző készítményhez hasonlóan a Diaprel és a Gluctam második generációs orálisan alkalmazandó vércukorszint csökkentő készítmények. A gliclazid hatásmechanizmusa kettős: egyrészt fokozza az insulin elválasztását, másrészt specifikus microvascularis hatásánál fogva a szem retinájában lassítja a retionpathia kialakulását és csökkenti a vesében a proteinuria (fehérjevizelés) mértékét. Maximális napi dózisa 3 x 1 tablettá.

+ **DIAPREL MR**, +**GLICLADA MR** tabl. (30 mg gliclazidum) módosított hatóanyag leadású készítménye.

+**AMARYL**, +**GLIPREX**, +**GLIMEPIRID** tabl., (1 mg, 2 mg vagy 4 mg glimepiridum). A gyógyszerkészítmény főként az inzulin felszabadítása útján fejt ki vércukorszint csökkentő hatását. A készítmény ezen kívül extrapancreaticus hatással is rendelkezik: fokozza a perifériás szövetek inzulinérzékenységét (növeli az izmok és zsírsejtek glükózfelvételét) és csökkenti a máj inzulinfelvételét. Maximális napi adagja 8 mg.

### **I (ii). Meglitinid származékok:**

A meglitinid gyógyszerkészítményeket elsősorban olyan II-es típusú diabetes kezelésére alkalmazzák, amelyben a hyperglycaemia diétára és életmódváltásra nem reagál megfelelően. A meglitinid származékok rövid hatású, inzulinszekréciót fokozó gyógyszerkészítmények, melyek blokkolják az ATP-függő  $K^+$  csatornákat. A csoport tagjai viszonylag gyors és rövid hatást váltanak ki (1-2 óra), s a szervezetből gyorsan kiválasztódnak (4-6 óra) az epén keresztül. A készítményeket az étkezés kezdetén érdemes alkalmazni a maximális hatás elérése érdekében. A meglitinid származékok kombinációban alkalmazhatók metforminnal a hosszantartó antidiabetikus hatás elérése érdekében.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**STARLIX** tabl., (120 mg vagy 180 mg nateglinidum). Maximális napi adag 3 x 180 mg.

+**NOVONORM** tabl., (1 mg és 2 mg repaglinidum). Maximális napi adagja 16 mg.

**II. (1) Biguanidszármazékok.** Nem hypoglycaemizáló, hanem antihyperglycaemizáló, nem inzulinotrop (vagyis nem inzulinfelszabadítás révén ható) gyógyszerkészítmények. A csoport tagjai a buformin és a metformin. Mindkét készítmény csökkenti a kardiovaszkuláris komplikációk és az ebből eredő halálozás arányát. A biguanidinszármazékok a pancreas  $\beta$ -sejtjeinek működésének hiányában is hatékonyak. Az inzulinelválasztást nem emelik, ezért nem okoznak hypoglycaemiát. Hatásukat a készítmények úgy fejtik ki, hogy fokozzák az izom és májsejtek cukorfelvételét, tehát növelik a sejtek cukorfelhasználását. Gátolni képesek továbbá a glükóz bélből történő felszívódását, ami elnyújtja a glükózfelszívódást, tehát csökkenti az alimentáris (táplálkozást követő) hyperglycaemia csúcsértékét. Emellett a biguanidinszármazékok a plazma LDL és VLDL szintjeit is csökkenteni képesek.



Mellékhatásként a gasztrointesztinális panaszok mellett étvágytalanság is jelentkezhet, mely utóbbi tovább csökkentheti a szervezetbe történő táplálékbevitelt. A biguanidinszármazékokat a II-es típusú diabetes kezelésére használják önmagukban vagy szulfanilkarbamidokkal kombinációban. A biguanidinszármazékok úgynevezett „inzulin megtakító” gyógyszerkészítmények, ezért olyan, gyakran elhízott betegek kezelésére valók, ahol a probléma az inzulín csökkent hatékonysága, tehát az inzulínrezisztencia. Valamennyi biguanidinszármazék hatásának kifejlődésére a szervezetben minimális inzulín jelenléte szükséges.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**ADIMET** tabl., +**MEFORAL** tabl., +**MERCKFORMIN** tabl., +**METRIVIN** tabl., +**METFOGAMMA** tabl., valamennyi készítmény 500 mg vagy 850 mg metforminium chloratum hatóanyagot tartalmaz. A készítményeket főétkezés után szétrágás nélkül kell lenyelni. Maximális napi adag 3 gramm.

+**ADEBIT** tabl., (50 mg buforminium chloratum). Az Adebit alkalmazása egyéni beállítást kíván. Tejsav-acidózist okozhat. Napi adagja maximum 300 mg 2-3 részletben elosztva.

#### **II. (2) $\alpha$ -glukozidázgátlók.**

A csoport tagjai az acarbos és a miglitol, hatásmechanizmusuk az  $\alpha$ -glukozidáz enzimek (maltáz, izomaltáz, glucoamidáz, szacharáz) gátlása. A gátlás révén a bélcsatornában csökken a keményítő, a diszacharidok és a dextrin bontása, ezáltal lassul a glukózképződés és elnyújtottá válik a glukóz felszívódása. A pancreas inzulinszekréciónak nem befolyásolják. A II-es típusú diabetes gyógyszerei. Tilos adni olyan betegeknek, akiknél chronicus bélbetegségek vagy emésztési zavarok állnak fenn, valamint súlyos veseelégtelenségben. Bármely okból kialakult hypoglycaemia esetén az  $\alpha$ -glukozidázgátlót szedő beteg vércukorszintje per os adagolás esetén is csak glukózzal emelhető. Gyógyszerkölsönhatások: hypoglycaemiás állapotot monoterápiában alkalmazva a csoport tagjai nem okoznak, viszont szulfanilkarbamidokkal vagy metforminnal együtt adva a hypoglycaemia veszélye fennáll. Digoxinnal együtt adva a digoxin dózisát növelni kell.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+**GLUCOBAY** tabl., (50 mg vagy 100 mg acarbosum). A tablettát az étkezés előtt kell alkalmazni. Maximális napi adagja 600 mg.

#### **II. (3) Tiazolidéndionok.**

Az izom és zsírszövetekben fokozzák a glukóz felvételét és felhasználását, csökkentik a zsírsavszintézist, a májban a glikogenolízist. Változatlanul hagyják viszont a pancreas inzulinszekréciónak. A csoport tagjai (roziglitazon, pioglitazon) stimulálják PPAR $\gamma$  (peroxisoma-proliferator  $\gamma$  receptor) receptorokat, melyek a TNF $\alpha$  és a szabad zsírsav termelődését csökkentik, javítva így a zsírsavanyagcserét és csökkentve a plazma triglicerid és LDL-koleszterin szinteket. A II-es típusú diabetesz gyógyszerei. Szív- és májelégtelenségben tilos alkalmazni. Mellékhatásként anaemia, fejfájás, hasmenés, hasi fájdalom és fáradtság jelentkezhet.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNY:**

+**AVANDIA** tabl., (4 mg vagy 8 mg rosiglitazonium malenenicum). Maximális napi adagja 8 mg. Az inzulínrezisztencia kezelésére alkalmas készítmény.

## Vércukorszintet emelő készítmények

Feltétlenül meg kell röviden említeni azokat a készítményeket, melyek a vércukorszint emelésére használatosak, hiszen több kórállapot vezethet hypoglycaemiához, amelyben a vércukorszint emelése feltétlenül szükséges. A legfontosabb vércukorszintemelő molekula természetesen maga a glukóz, per os vagy iv. formában.

### Diazoxid:

Fő terápiás indikációja a vérnyomáscsökkentés, a vérnyomáscsökkentők fejezetében tárgyaltuk. A gyógyszerkészítmény az ATP függő kálium csatornák nyitása révén csökkenteni képes az inzulin felszabadulását a pancreas  $\beta$ -sejtekből, s a csökkent inzulinfelszabadulás a vércukorszint emelkedését okozza. Ez a mechanizmus éppen ellentétes az inzulinotrop antidiabetikus szerekével. A diazoxid csökkenti továbbá az izmok cukorfelhasználását, mely ugyancsak hozzájárul a vércukorszint emelkedéséhez. A készítményt alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésén kívül inoperábilis, inzulint szekretáló tumorok esetében a hyperinsulinaemia ellensúlyozására. Hányingert és hányást kiváltó hatásai miatt naponta 3 dózissra elosztva alkalmazzák.

### Streptozotocin:

Citosztatikus antibiotikum, mely elpusztítja a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeit, s így gátolja az inzulinképződést. A tumorterápiában alkalmazzák rosszindulatú inzulinszekretáló sejtek elpusztítására. Rendkívül toxicus készítmény.

### Szomatostatin:

A szomatostatin 14 aminosavból álló oligopeptid, a hypothalamo-hypophysis rendszer mellett a bélben és a pancreas  $\delta$  sejtjeiben is termelődik. Egyaránt csökkenti a növekedési hormon, az inzulin és a glukagon szekrécióját. A szomatostatin gátolja a gastrin, a gyomorsav és a hasnyálmirigy exocrin és endocrin működését is. A szomatostatin oktapeptid származékát, az octreotid-ot endokrin daganatok tüneteinek mérséklésére, pl. acromegalia (a test növekedésének befejeződése után a továbbra is kórosan magas növekedési hormonszint hatására létrejövő belső szerv, továbbá „acron”, vagyis orr, fül, kéz és láb aránytalan további növekedése) esetén használják. A gyógyszert 1-2 perces felezési ideje miatt infúzióban 2 napon keresztül folyamatosan kell adni.

### Amilin:

Az amilin, éppen úgy, mint az inzulin, a pancreas  $\beta$ -sejtjeiben tárolódik és szekretálódik. Az inzulinfelszabadulást gátolja, ezért inzulin hiányában megemeli a vércukorszintet. Közeli homológiát (szerkezeti azonosságot) mutat a calcitoninnal és a calcitonin-gén-, „related” peptiddel (CGRP), melyeknek közös a génje, de alternatív „splicing” (hnRNS-mRNS átalakulás) révén kétféle polipeptid képződhet. Továbbá az amilin késlelteti a gyomor ürülését, ezentúl a calcitoninhoz és a CGRP-hez hasonló hatásokkal bír. Utóbbi hatásai miatt agonista analógjait az I-es típusú diabetes kezelésére alkalmazzák kiegészítő terápiaként, noha kedvező hatása még nem kellően megalapozott.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK:**

**+SOMATOSTATIN-EUMEDICAL** (0.25 mg és 3 mg somatostatinum) infusiohoz,  
Alkalmazzák bél és hasnyálmirigy sipolyok kezelésére, valamint gastrointestinális vérzés  
terápiájára.

## NEM SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK (NSAID)

A szervezetben a gyulladás a vasculatura és az immunrendszer körülírt területet érintő működése, melybe az adott terület más sejtjei is bekapcsolódhatnak. A gyulladás célja a külső károsító behatások és a megváltozott belső viszonyok elleni lokális védekezés, melynek súlyosabb esetben szisztémás kísérő tünetei (láz, fáradékonyság, rossz közérzet) is vannak.

A gyulladás 3 fázisát különíthetjük el: (fázis 1) az acut vascularis fázis, melyet vasodilatatio és permeabilitásfokozódás jellemez; (fázis 2) subacut cellularis vagy immunfázis, melynek során a fehérvérsejtek és fagocitáló sejtek infiltrációja figyelhető meg; és (fázis 3) a chronicus vagy proliferatív fázis mely során szöveti degeneráció és fibrosis alakul ki. A kiváltó hatás jellegétől függően az első két fázis összerosódhat.

Noha a gyulladás protektív célú folyamat, mérséklésére szükség lehet, amennyiben (a) a gyulladás meghaladja a célszerű mértéket (alkatilag fokozott gyulladáshajlam miatt, vagy azért, mert megvan a lehetőség a gyulladás okának hatékonyabb eliminálására, pl. az élő kórokozók elpusztítására); (b) a szervezet általános állapota miatt (pl. szívbetegek láza); (c) kóros gyulladásról van szó (pl. autoimmun folyamatok). A gyulladás enyhítése két szempontból jelentős: (i) a fájdalom csökkentése, és a (ii) gyulladás folyamatának gátlása.

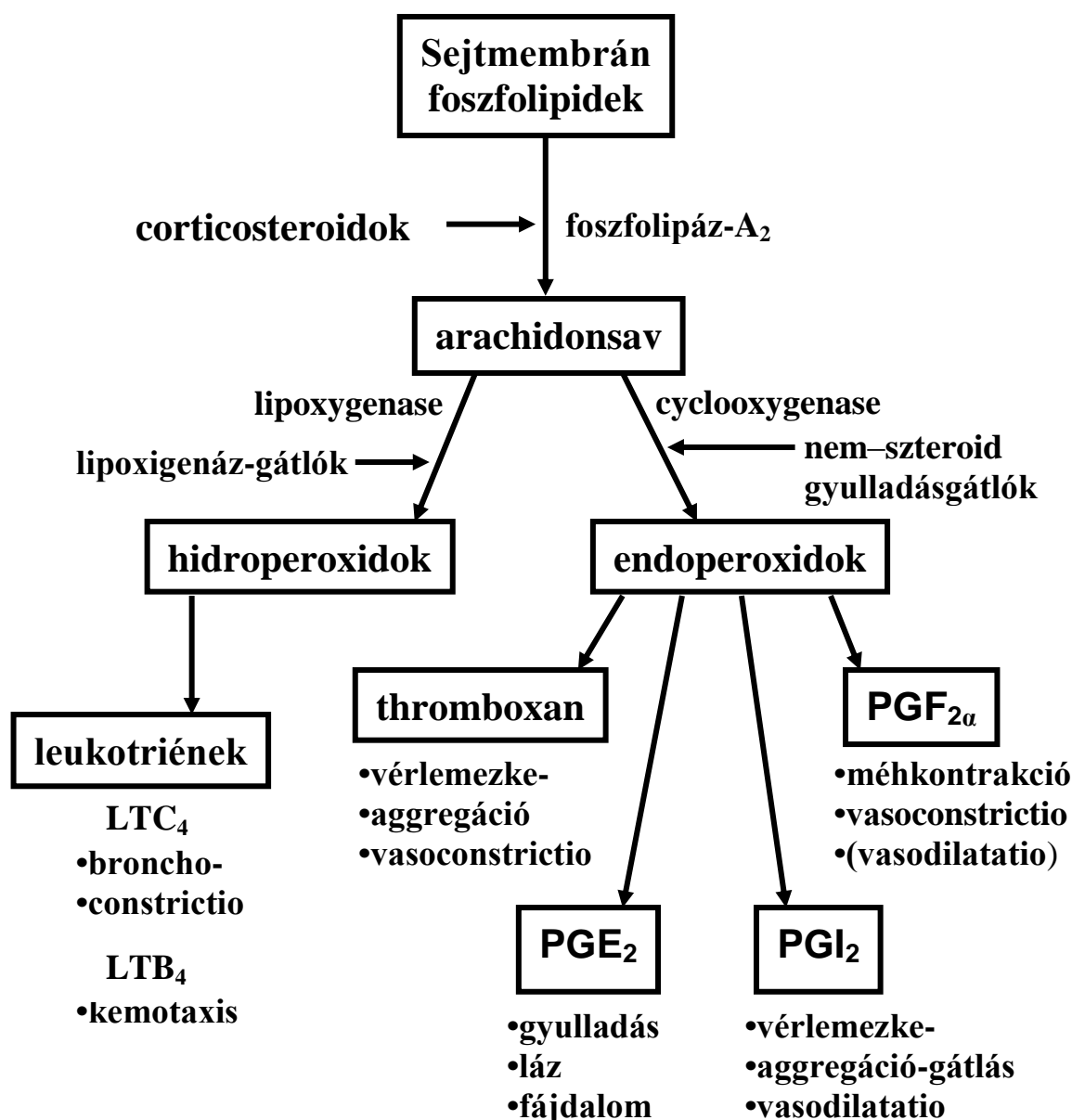
A gyulladáscsökkentőket farmakológiai szempontból ugyancsak két fő csoportra oszthatjuk: (A) nem szteroid gyulladáscsökkentők, melyek elsősorban a vascularis fázisára hatnak (a celluláris fázisra nem), de mérséklik a szisztémás tüneteket is; (B) szteroid gyulladáscsökkentők, melyek hatékonyak a gyulladás vascularis (oedema, hyperaemia) és celluláris (chemotaxis, phagocytosis) fázisában egyaránt. Csökkentik a gyulladást a cytostaticus is, melyeket antiinflammatoricus indikációval csak autoimmun gyulladások legsúlyosabb eseteiben alkalmaznak.

A gyulladási folyamat elindulásakor a hízósejtekből és basophil leukocitákból hisztamin, a sejtmembrán phospholipidjeiből pedig a foszfolipáz A2 enzim hatására arachidonsav szabadul fel (28. ábra). A felszabadult arachidonsavból két enzimes család révén két külön úton haladhat a bioaktív lipidmediátorok szintézise: cyclooxygenas-ok révén prostanoidok (prostaglandinok, thromboxan), lipoxigenázok mediálásával leukotriének és lipoxinok képződnek. Cyclooxygenas (COX I és/vagy COX II) enzim hatására endoperoxidokon keresztül fájdalomkeltő, trombocita aggregációt és vasoconstrictiót okozó prosztoglandinok (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>) szintetizálódnak, melyek közül a PGE<sub>2</sub> kiemelkedő jelentőséggel bír, a fájdalom, a gyulladás, a láz kialakulásában, továbbá potenciózza a gyulladás folyamán felszabaduló gyulladási mediátorok (hisztamin, szerotonin, bradikinin, nitrogén monoxid) hatásait. Az endoperoxidokból prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) is képződik, mely a többi prostaglandinnal szemben (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>) vasodilatator és trombocita aggregatiót gátló hatással rendelkezik. A PGI<sub>2</sub> nagyon rövid féléletidejű molekula, belőle PGF<sub>2α</sub> keletkezik, mely stabil inaktív metabolitja a PGI<sub>2</sub>-nek. Vannak olyan gyógyszerkészítmények, melyek egyaránt gátolják a konstitutív (közel állandó koncentrációban jelenlévő) COX I és a gyulladás által indukálható COX II enzim működését (aspirin, indometacin), de vannak olyanok is, melyek specifikusan a COX II enzimet gátolják (celecoxib). Feltételezik, hogy a COX II gátlása felelős a gyógyszerkészítmények gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és lázcsökkentő hatásaiért, míg a COX I gátlása eredményezi a mellékhatások, pl. az ulcerogén hatás kialakulását. Ebből az következne, hogy a nemspecifikus COX I és COX II enzimgátlók rendelkeznek ulcerogén mellékhatással, míg a COX II gátlók nem. A cyclooxygenas út gátlását, tehát a nem szteroid gyulladásgátlók hatásmechanizmusát John Vane angol kutató bizonyította először, amiért Nobel díjat kapott. A thromboxán (TX), a vérlemezkék fő lipidmediátora ugyancsak a cyclooxygenase úton

keresztül szintetizálódik, mely érszűkítő és thrombocyta aggregatiót fokozó hatással rendelkezik.

A gyulladás folyamán a membrán foszfolipidekből a másik úton (28. ábra) 5-lipoxigenáz hatására hidroperoxidokon keresztül leukotriének (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) képződnek. Az LTB<sub>4</sub> kemotaktikus hatással rendelkezik, továbbá stimulálva a fagocitákat azokban szabad oxigéngyökök termelését indítja el, melyek felszabadulva károsítják a sejtmembránokat (a mikrobákét, gombákét ugyanúgy, mint a saját sejtékét). Az LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> és LTE<sub>4</sub> fokozzák az erek permeabilitását, mely oedema kialakulásához és permeabilitásfokozódáshoz vezet. A leukotriének erős bronchoconstrictorok is.

A foszfolipáz A<sub>2</sub> hatására membránlipid-prekurzoraiból vérlemezke aktiváló faktor (PAF) is képződik. Vasodilatator, bronchoconstrictor, neutrophil granulocyta kemotaktikus hatású anyag, valamint serkenti a lizoszómális enzimek felszabadulását.



28. ábra

Az előbbieken felsorolt gyulladási mediátorokon (hisztamin, szerotonin, bradikinin, nitrogén oxid, leukotriének, prosztaglandinok, PAF) egyéb mediátorok is befolyásolják a gyulladás létrejöttét és lefolyását:

a). Citokinek (interleukinok, tumor necrosis factor = TNF): fokozzák a fehérvérsejtek kemotaxisát, a lizoszómális enzimek felszabadulását, a chondrocytáiban csökkentik a proteoglikánok szintézisét és fokozzák a kollagenáz aktivitását.

b). Granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF): serkenti a proliferációs folyamatokat, a fibroblastok kemotaxisát, aktiválja a macrophagokat, a granulocytákat és a vérlemezke eredetű növekedési faktort (platelet derived growth faktort = PDGF).

Az előbbieken említett mediátorok bonyolult kölcsönhatásban vannak a prosztaglandinokkal, a leukotriénnel, a thromboxánnal és endoperoxidokkal. Ennek következtében a gyulladás „önerősítő” folyamat, melynek ellensúlyozása érdekében a szervezet illetve az érintett szövetek gyulladásgátló anyagokat is termelnek. Az endogén gyulladáscsökkentő anyagok közé tartozik az interleukin-1, az interleukin-10, melyek csökkentik a citokinek és a prostaglandinok képződését, továbbá az interferon-gamma, mely myelosuppressív hatása mellett csökkenti a macrophagok kollagenáz termelését és a kollagen szintézist.

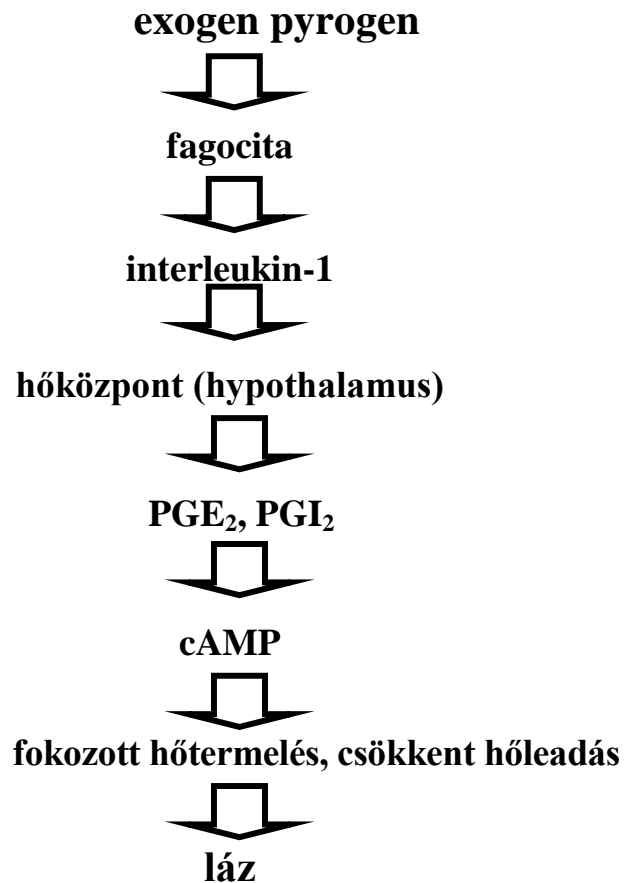
A nem szteroid gyulladásgátlókat két nagy csoportba sorolhatjuk:

1. Nem szelektív gyulladásgátlók, melyek egyaránt gátolják a COX I-et és a COX II-t. Ide tartoznak: aspirin, indometacin, sulindac, tolmetin, piroxicam, ibuprofen, mefenaminsav, diclofenak, nabumeton.
2. Szelektív gyulladásgátlók, melyek a COX II-t gátolják. A csoport tagjai: etodolac, meloxicam, nimesulid, celecoxib és a 2004-ben forgalomból kivont rofecoxib.

Feloszthatjuk a nem szteroid gyulladásgátlókat az alapján is, hogy a cyclooxygenázt irreverzibilisen vagy reverzibilisen bénítják-e. A jelenleg használt NSAID-ok közül egyedül az aspirin (acetyl-salicilsav) gátolja irreverzibilisen a COX-t, a molekula katalitikus centrumának metilálásával. Olyan sejtekben, amelyek nem képesek új enzim szintézisére, az aspirin a sejt teljes további élettartamára irreverzibilisen gátolja a COX-függő funkciókat. A thrombocyták COX gátlásának következtében az aspirin 9-11 napig befolyásolja a véralvadást.

A nem szteroid gyulladásgátlók hatásai:

- Gyulladásgátlás. Ízületi gyulladások, rheumatoid arthritis, osteoarthritis kezelésére alkalmazzák. A gyulladásgátlás tüneti kezelés, a betegség előmenetelét nem tudják a készítmények meggátolni.
- Fájdalomcsillapítás. Az enyhe és közepes erősségű postoperatív és gyulladásos eredetű fájdalmak csillapítására alkalmasak. A cyclooxygenase gátlása miatt nem keletkeznek E-típusú prosztaglandinok, tehát a fájdalom csökken.
- Lázcsillapító hatás. A láz kialakulásáért a cyclooxygenase útján az agyban termelődő PGE<sub>2</sub> és PGI<sub>2</sub> a felelős, illetve a PGE<sub>2</sub>-indukálta cAMP szint emelkedés. A láz központja a hypothalamus praeopticus területén helyezkedik el, s itt történik a hőfelvétel/hőleadás centrális szabályozása (29. ábra).



29. ábra

- Thrombocytáaggregatio gátlás. A vérlemezkék thromboxánt (TX) termelnek, amely érösszehúzóást és thrombocytá aggregatiót vált ki. A nem szteroid gyulladásgátlók a COX enzim gátlása révén csökkentik a TX szintjét, így gátolják a vasoconstrictiót és a thrombocytá aggregatiót. Az aggregatio gátló hatást terápiásan kihasználják az embolizáció és érelzáródás megelőzésére. A COX gátlás csökkenti az endothelium PGI<sub>2</sub> termelését is, melynek hatásai ellentétesek a TX-ével. Mivel azonban az endotheliális COX magasabb NSAID koncentráció mellett gátlódik, alacsony dózisu NSAID (aspirinből 20-100 mg) antithromboticus hatású. Amennyiben nem cél a haemostasis módosítása, a vérzési idő megnyúlása mellékhatásaként jelentkezik.

- Mellékhatásaként jelentkezhet még igen ritkán agranulocitosis és aplasticus anaemia. Ezek a mellékhatások főképpen indometacin, phenylbutazon, és aminophenazon alkalmazásakor jönnek létre.

- Gyomor és nyálkahártyára gyakorolt mellékhatás. A betegek 30%-nál jelentkezik s kb. a betegeknek 10%-nál gyomorfekély alakul ki. A gyomorfekély kialakulását kétféle mechanizmus okozza: a). a COX gátlásával csökken a gyomornyálkahártyában a cytoprotectiv PG-ok képződése ezáltal növekszik a HCl termelése; b). a gyenge sav természetű NSAID-k direkt irritálják a gyomornyálkahártyát (a gyomorlumenben semleges formába kerülő molekulák a gyomor hámsejtjeiben savas formává alakulnak, amely felborítja a sejtek sav-bázis egyensúlyát). Az irritáló hatást bélben oldódó (enterosolvens) tabletták technológiájával lehet elkerülni.

- Vesekárosodás. (i) A nem szteroid gyulladásgátlók a vese keringésének csökkentése révén ronthatják a vesefunkciót. (ii) Csökkenthetik a vizelet mennyiségét, mert só és vízretenciót okoznak (különös tekintettel kell lenni erre a hatásra ACE gátlóval történő egyidejű alkalmazás esetén). Ennek oka az, hogy a PG-ok szerepet játszanak a diurézisben, mert gátolják a  $Cl^-$  visszaszívását és az antidiuretikus hormon hatását. (iii) Nagy mennyiségben nephrotoxicus hatásúak, chronicus interstitialis nephritist és papillanecrosist okozhatnak. Főképp olyan betegekben alakul ki, akik éveken keresztül szednek nem szteroid gyulladásgátlókat, pl. rheumatoid arthritis kezelésére.

- Méhre gyakorolt hatás. Az E- és F-prosztaglandin származékoknak erős méhösszehúzó hatásúak. Az E és F prosztaglandin származékok mennyisége megnő a szülés előtt, ez alapján az NSAID-ok alkalmazhatók lennének a koraszülés meggátlására. Sajnos, a PG szintézis gátlása a ductus arteriosus idő előtti elzáródását eredményezi, ezért a perinatalis mortalitás veszélye miatt NSAID-ok nem alkalmazhatók tocolyticumként, továbbá a vérzékenység fokozódásának elkerülése érdekében is, a szülés előtt 3-4 héttel a nem szteroid gyulladásgátló adását fel kell függeszteni.

- Hiperszenzitivitás. A nem szteroid gyulladásgátlók rhinitis, asthma bronchiale és urticaria kialakulását elősegíthetik. Keresztreakciók kialakulhatnak, ezért az egyik nem szteroid gyulladásgátló cseréje egy másikkal ugyanúgy létrehozhatja az allergiás reakciót.

A nem szteroid gyulladásgátlók mellékhatásai közül az alábbiak a legfontosabbak: gyomorfekély, megnyúlt vérzési idő, nátrium és vízretenció (oedema), bronchospasmus, bőrkiütés és elhúzódozó szülés csökkent méhtónussal.

A nem szteroid gyulladásgátlók felosztása:

- A). Szalicilsav származékok
- B). Propionsav és arilpropionsav származékok
- C). Ecetsav származékok
- D). Enolsavak
- E). Antranilsav származékok
- F). Alkanonszármazékok
- G). Anilin (para-aminophenol) származékok
- H). Egyéb készítmények.

#### A). Szalicilsav származékok

A szalicilsavat és származékait először egy fűzfafaj (*Salix alba*) kérgéből állították elő 1827-ben, amit szalicinnek neveztek s lázcsillapításra alkalmaztak. Megjegyzendő, hogy a fűzfa kérgét illetve annak kivonatát már időszámításunk előtt is alkalmazták hőcsökkentőként. A szalicilsav nagyüzemi előállítását (fenolból) 1860-ban dolgozták ki. A szalicilsavat hőcsökkentő hatásán túl 1879-ben alkalmazták először köszvény kezelésére (fokozott húgysavürítés). A szalicilsav-származékok közül máig is a leggyakrabban használt készítmény az acetilszalicilsav (aspirin), melyet 1895-ben állítottak elő gyógyszerként (Bayer gyógyszergyár). Az acetilszalicilsav mindkét COX izoenzim irreverzibilis gátlója. Más szalicilsav-származékok: nátrium szalicilát, diflunisal, cholin salicylate, cholin magnesium trisalicylat és a methylsalicylat, melyek reverzibilis COX gátlók.

Szalicilátmérgezés előfordul nagy adag (10-30 g szalicilsav illetve 4 g fölötti acetilszalicilsav) alkalmazásakor. Tünetei: először fülzúgás, halláscsökkenés, majd légzőközpont depresszió, acidosis, hyperpyrexia, dehidráció, súlyos esetben pedig



tüdőoedema, görcsök, kóma jön létre. A szalicilátmérgezés kezelésére 10%-os nátrium bikarbonát (acidosis ellensúlyozására) és 10 %-os glukózinfüzió, valamint forszírozott diurézis (elektrolit és diureticum együttes iv. adása) alkalmazandó.

A szalicilátok interakcióba lépnek alkohollal (gyomorvérzés veszélyének fokozódása), ezentúl az acetazolamid és ammónium klorid fokozza a szalicilátmérgezés veszélyét. A szalicilsavszármazékok számos gyógyszert kiszorítanak a plazma fehérjekötésből (pl. tolbutamid - orális antidiabeticum, phenitoin - antiepilepticum, methotrexat - leukémia, fej és nyaktumorok, emlőrák, here- és emlőrák kezelése), ezért azok toxicus tüneteket okozhatnak korábban tolerált dózis esetén is.

## FORGALOMBAN LÉVŐ SZALICILSAVSZÁRMAZÉKOK:

**ALKA SELTZER** pezsgőtabletta (324 mg acidum acetylsalicylicum, 965 mg acidum citricum és 1625 mg natrium hydrogen carbonicum kombinációja), **ASPEGIC** por (100 mg, 250 mg, 500 mg vagy 1000 mg acidum acetylsalicylicum), **ASPIRIN** tabl., (100 mg vagy 500 mg acidum acetylsalicylicum), **ASPIRIN FORTE** tabl., (500 mg acidum acetylsalicylicum és 50 mg coffeinum kombinációja), **KALMOPYRIN** tabl., (450 mg acidum acetylsalicylicum és 135 mg calcium carbonicum kombinációja), **ASPIRIN PROTECT** bélben oldódó filmtabletta (100 mg vagy 300 mg acidum acetylsalicylicum), **ASPIRIN PLUS C** pezsgőtabletta (400 mg acidum acetylsalicylicum és 240 mg acidum ascorbicum kombinációja), **+ASASANTIN** caps., (25 mg acidum acetylsalicylicum és 200 mg dipyridamolum kombinációja). A készítményt nem fájdalomcsillapításra, hanem ischémiás cerebrovascularis károsodások másodlagos prevenciójára alkalmazzák. Adagja napi 2 capsula. **ASTRIX** capsula (100 mg acidum acetylsalicylicum). Ugyanúgy mint az Asasantin-t thromboemboliás kórképek megelőzésére alkalmazzák cerebrovasculáris keringészavarokban és myocardialis infarctus esetén. Régen gyermekek hűléses megfázásának kezelésére is használták, jelenleg Reye-szindróma (toxicus májkárosodás okozta encephalopathia) veszélye miatt aszpirin gyerekeknek nem javallt. Napi adagja maximum 10 capsula. **+MIGPRIV** por oldathoz, (900 mg acidum acetylsalicylicum és 10 mg metoclopramidium chloratum kombinációja), ezt az utóbbi készítményt a migrane kezelésére használják. Az acidum acetylsalicylicum tartalmú készítmények fő alkalmazási területe: hűléses megbetegedésekben, láz, izom és ízületi fájdalmak, hátfájás, fejfájás, menstruációs fájdalmak csillapítására. Thrombocita aggregatio gátlására instabil angina és acut myocardialis infarctusban. Ellenjavallt: túlérzékenység, fokozott vérékenység, gyomor- és nyombélfekély, terhesség utolsó harmada, 2 éves kor alatt. Nagy körültekintéssel alkalmazható: asthma bronchialeban, antikoagulánsokkal történő egyidejű kezeléskor (vérékenység fokozódik), súlyos vese- és májkárosodásban, ischémiás stroke-ban. Az acetylsalicylsav gyógyszerkölcsonhatásba lép antikoagulánsokkal, egyéb nem szteroid gyulladásgátlókkal, barbiturátokkal, digoxinnal, szulfonamidokkal, és valproinsavval. Maximális napi adagja az acetylsalicylsavnak felnőtteknek nem haladhatja meg a 3-4 grammot.

### B). Propionsav és arilpropionsav származékok

A csoportba tartozó készítményeket, a „profenek”-et (ibuprofen, naproxen, acidum tiaprofenicum, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, dexibuprofen) a betegek szervezete jobban tolerálja, mint a szalicilátokat, bár ezek a készítmények sem szelektív COX-II gátlók. Gyulladásgátló és thrombocyta aggregatiót gátló hatásuk mellett a fehérvérsejtek migrációt is

gátolják, így a gyógyszerkészítmények a köszvény kezelésére előnyös hatásúak. Alkalmazzák a köszvényen kívül acut arthritis és chronicus polyarthritis kezelésére is. Mellékhatásaik a szalicilátoknál leirtakkal azonosak, csak általában kisebb intenzitással jelentkeznek. A szérumfehérjékhez is erősen kötődnek a propionsav és arilpropionsav származékok, továbbá kiválasztódnak az anyatejjel, ezért szoptató anyáknak nem javallt az alkalmazás. Napi dózisuk, a gyógyszerkészítmények technológiai előállításának eljárásától függően, általában 1000-2400 mg több részletre elosztva.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ PROPIONSAV ÉS ARILPROPIONSAV SZÁRMAZÉKOK:**

+**ADVIL** tabl., (200 mg ibuprofenum), +**ALGOFLEX** tabl., (200 mg, 400 mg vagy 600 mg ibuprofenum). +**DEEP relief** gél (0.05 g ibuprofenum 1 g gélben). +**IBUTOP** gél (1 g vagy 2.5 g ibuprofenum 20 g vagy 50 g gélalapanyagban). +**DOLGIT** tabl., (800 mg ibuprofenum) és krém (2.5 g vagy 5.0 g ibuprofenum 50 és 100 g krémalapanyagban), + **IBUPROFEN POLFA** draszté (200 mg ibuprofenum), +**NUROFEN** draszté (200 mg ibuprofenum), +**SOLPAFLEX** tabl., (200 mg ibuprofenum), +**SPEDIFEN** granulátum (400 vagy 600 mg tasakonként).

+**APRANAX** tabl., (275 mg vagy 550 mg naproxenum), +**NAPMEL** tabl., (250 mg vagy 500 mg naproxenum), +**NAPROSYN** , tabl., (250 mg 250 mg naproxenum), +**NAPROXEN NATRIUM-B** tabl., (275 mg vagy 550 mg naproxenum), +**PROFENID** por infúzióhoz (100 mg ketoprofenum), kapsz.( 50 mg vagy 100 mg ketoprofenum) gél(1,5g ketoprofenum) +**FLUGALIN** draszté (50 mg vagy 100 mg flurbiprofenum), kúp (100 mg flurbiprofenum), +**FLUGALIN SR** capsula (200 mg flurbiprofenum). +**SURGAM** tabl., és kúp (300 mg acidum tiaprofenicum). +**SERACTIL** tabl., (200 mg, 300 mg vagy 400 mg dexibuprofenum).

#### **C). Ecetsav származékok**

Az ecetsavszármazékok ugyanolyan hatásmechanizmussal (cyclooxygenase gátlás), hatásokkal és mellékhatásokkal rendelkeznek, mint a fentebb tárgyalt szalicilsav (A) valamint propionsav és arilpropionsav származékok (B). A készítményeket alkalmazzák gyulladáscsökkentőként acut köszvény, arthritis különféle fajtái és felső légúti fertőzések gyulladásos tüneteinek csökkentésére. A csoport tagjai nem alkalmazhatók olyan betegeknél, akik peptikus fekélyben vagy gastrointestinalis vérzésben szenvednek.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ ECETSAV SZÁRMAZÉKOK:**

+**INDOMETACINUM** capsula (25 mg indometacinum), végbélkúp (25 mg vagy 100 mg indometacinum). Adagja maximum 200 mg/nap. +**ELMETACIN** oldat (400 mg indometacinum 50 ml oldat sprayben), +**INDOBENE- RATIOPHARM** gél 1% hatóanyagot tartalmaz. Az oldatot és a gélt naponta maximum 5 alkalommal kell használni. Az indometacin az egyik legerősebb orálisan is alkalmazható NSAID.

+**CATAFLAM** drg., (50 mg diclofenacum) a csepp 1.5% hatóanyagot tartalmaz. +**CATAFLAM-V** tabl., (50 mg diclofenacum natriicum), +**DICLAC** tabl., (75 vagy 150 mg diclofenacum) a gél 5% diclofenacot tartalmaz, +**DICLOFENAC AL** tabl., (25 mg vagy 50

mg diclofenacum natricum) az injectio 75 mg diclofenacot tartalmaz, **+DICLOFENAC DUO PHARMAVIT** capsula (75 mg diclofenacum), **+DICLOFENAC-RATIOPHARM** tabl., (25 mg, 50 mg vagy 100 mg diclofenacum), **+DICLOFENAC UNO RATIOPHARM** retard tabl., (150 mg diclofenacum), **+FLECTOR EP RAPID** granulátum (50 mg diclofenacum), a gél és tapasz pedig 1% hatóanyagot tartalmaz, **+FORTEDOL** tabl., (50 mg diclofenacum), **+VOLTAREN** drg. (25 mg, 50 mg vagy 100 mg diclofenacum), az injectio 75 mg, az emulgél 1% diclofenacot tartalmaz. **+VOLTAREN SR** tabl., (75 mg diclofenacum), a végbélkúp 50 mg diclofenacot tartalmaz. **+VOLTAREN DOLO** tabl., (12.5 mg diclofenacum kalcium). **+VOLTAREN OPHTA** 1%-os szemcsepp (1 mg diclofenacum 1 ml szemészeti oldatban). **+NEODOLPASSE** inf., (300 mg diclofenacum-natricum és 120 mg orphenadrinium citricum 1000 ml infusios oldatban). A diclofenac tartalmú orálisan és parenterálisan alkalmazott készítmények napi adagja maximum 250 mg, 2-3 egyenlő részletben. **+DOLOFLEX SPRAY 4%-os** (40mg diclofenac)

**+AFLAMIN** tabl., (100 mg aceclofenacum). Ugyanúgy, mint a diclofenac tartalmú készítmények, az aceclofenac is a PG szintézist gátolja. Maximális napi adagja 200 mg.

#### D). Enolsavak

A csoport tagjai az oxicamok és a pyrazolonszármazékok, melyek éppúgy, mint az előző csoportok képviselői, a prostaglandin szintézist gátolják. Az oxicamok a szervezetben lassan metabolizálódnak, hosszú felezési idővel rendelkeznek, ezért napi egy alkalommal elegendő alkalmazni azokat. Terápiás célból az oxicamokat főképp gyulladásgátlóként alkalmazzák rheumatoid arthritis, osteoarthritis és spondylitis kezelésére. Az oxicamok jó hatást mutatnak acut arthritises köszvényes rohamokban is. Hőcsökkentő hatásuk miatt felsőlégúti megbetegedések kezelésére is használatosak. A szervezet az oxicamokat jobban tolerálja, mint a szalicilátokat vagy az indometacint. A pyrazolonszármazékok éppúgy, mint az oxicamok, a különféle ízületi gyulladások kezelésére alkalmasak. Az enolsavak csoportjába tartozó aminophenazon és metamizol önmagában vagy kombinációban fájdalomcsillapítóként (pl. fejfájás) vagy görcsoldóként kerül alkalmazásra. A metamizol (noraminophenazon) az egyik leghatékonyabb fájdalomcsillapító NSAID.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ ENOLSAV (oxicam és pyrazolon) SZÁRMAZÉKOK:**

**+FELDENE** caps., (10 mg piroxicamum), a végbélkúp 10 mg a gél pedig 0.5% piroxicamot tartalmaz, **+FELDENE FLASH** sublingv. tabl., (20 mg piroxicamum), **+FELDENE DISPERSAL** tabl., (10 mg piroxicamum), **+FLAMEXIN** tabl., (20 mg piroxicamum), **+HOTEMIN** caps., (20 mg piroxicamum), az inj 20 mg, a kenőcs 500 mg piroxicamot tartalmaz.

**+TILCOTIL** tabl., és kúp (20 mg tenoxicamum). Maximális napi adagja 20 mg. Köszvényes arthritises roham esetén a tenoxicam dózisa maximum 40 mg/nap kettő napon keresztül, s a további napokon 20 mg/nap.

**+MOVALIS, +MELOXAN, +MOXICAM, +MELOX-EP** tabl., és végbélkúp (15 mg meloxicamum). Fő indikációs területe az osteoarthritis, a rheumatoid arthritis és a spondylitis kezelése. Maximális adagja 15 mg/nap.

**+PHENYLBUTAZON** 5%-os kenőcs (1 g phenylbutazonum 20 g kenőcsalapanyagban).  
**++RHEOSOLON** tabl., (100 mg phenylbutazonum és 2 mg prednisolonum tablettánként).

**ANTINEURALGICA** tabl., (300 mg phenacetinum, 200 mg aminophenazonum és 50 mg coffeinum kombinációja), **+DEMALGON** tabl., (270 mg aminophenazonum és 180 mg carbromalum kombinációja), **#DEMALGONIL** inj., (400 mg aminophenazonum, 60 mg allobarbitalum és 600 mg urethanum kombinációja), **+DOLOR** tabl., (150 mg phenacetinum, 150 mg aminophenazonum és 10 mg aethylmorphinium chloratum kombinációja, erős fájdalomcsillapító), **GERMICID** végbélkúp gyermekeknek (100 mg aminophenazonum és 164 mg oxychinolinsulfonicum kombinációja). **#GERMICID C** végbélkúp (100 mg aminophenazonum és 20 mg phenobarbitalum kombinációja). **++KEFALGIN** drg., (150 mg aminophenazonum, 60 mg coffeinum, 5 mg extractum belladonnae siccum és 0.2 mg ergotaminium tartaricum kombinációja). A csoport aminophenazont és fenacetint tartalmazó készítményei fájdalom (pl. fejfájás, migraine) és lázcsillapítóként egyaránt alkalmazhatók. A ++Kefalgin dragsé kizárólag a migraine kezelésére (maximum napi 6 drg, illetve heti maximum 12 drg) használható. A ++Kefalgin-t tilos alkalmazni perifériás érbetegségek, angina pectoris, coronariasclerosis, hypertonia, terhesség és szoptatás esetén. Napi adagja a phenacetin tartalmú készítményeknek (a ++Kefalgin kivételével) 3-6 tableta, az injectios készítmények pedig 1-2 alkalommal adhatók naponta.

**#MERISTIN MEDISAN** tabl., (200 mg aminophenazonum, 20 mg phenobarbitalum és 20 mg papaverinium chloratum kombinációja). A kombinációs készítmény tartalmaz ugyan COX gátló aminophenazont, ennek ellenére a fő indikációs területe a simaizomgörcs oldása (visceralis görcsök), valamint a dysmenorrhoeás fájdalmak csökkentése. Más nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel óvatosan adandó együtt, mivel a nem kívánt mellékhatások összegződnek. Maximális napi adagja 2x2 tableta.

**ALGOPYRIN, PANALGORIN** tabl., (500 mg metamizolum, mely ismert noraminofenazonum és novamidazofenum neveken egyaránt). Az **ALGOPYRIN** injectio (50%, 1g/2ml vagy 2.5g/5 ml) metamizolt tartalmaz semleges pH-jú injectios oldatban. Az **+ALGOPYRIN COMPLEX** tableta (400 mg metamizolium natricum, 60 mg coffeinum és 40 mg drotaverinium chloratum kombinációja). A metamizol tartalmú készítmények alkalmasak fejfájás, migrain-es rohamok, rheumaticus fájdalmak, neuralgiák kezelésére. Napi adagja maximum 3-4 tableta, az injectios készítményből pedig 1 ampulla (5 ml).

**+OTIPAX** fülcsepp (4 g phenazonum és 1 g lidocainium chloratum kombinációja). A külső hallójárat fájdalommal járó megbededéseinek lokális kezelésére alkalmazzák. Maximális adagja az +Otipax fülcseppnek naponta 3-4 x 4-5 csepp.

#### E). Antranilsav származékok (fenamátok)

Az antranilsav származékok több, mint 10 éve ismertek és azonos hatáserősséget biztosítanak, mint az előző csoportok képviselői. Az antranilsav származékok a prosztaglandinoknak nem csak a szintézisét, hanem a hatásait is (antagonista módon) képesek gátolni. Viszonylag rövid ideig ható gyógyszerkészítmények, 3-4 órás felezési idővel. A készítmények fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatásait rheumatoid arthritis és osteoarthritis kezelésére használják ki.

#### FORGALOMBAN LÉVŐ ANTRANILSAVSZÁRMAZÉKOK:

+**DONALGIN** caps., (250 mg acidum nifluminicum). Kismértékben a leukotriénképződést is gátolja. Maximális napi adagja 4 capsula.

+**PONMEL** caps., (250 mg acidum mefenamicum). Maximális napi adagja 1500 mg.

#### F). Alkanonszármazékok

A csoport tagjai a cyclooxygenase enzimet gátolják, de ezek a készítmények nagyobb mértékben gátolják a COX2-öt, mint a COX1-et. A gyógyszerkészítmények fél-élet ideje 24 óra, a hatásuk ezen túlmenően azért is elhúzódó, mert aktív metabolitjaik is fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. Fő indikációs területük az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis acut és chronicus formái. A nebumeton tartozik ebbe a csoportba, melynek metabolitja erősen kötődik plazmafehérjékhez, ezért pl. azok a betegek, akik orális anticoagulans kezelés alatt állnak, fokozott vérzékenységet mutathatnak. Ugyancsak az erős plazmakötődés miatt hatásfokozódás tapasztalható a nebumeton orális antidiabeticumokkal történő együttes alkalmazása során. Mellékhatásként hasi fájdalom, székrekedés, gastrointestinalis vérzés, fejfájás, anaphylaxiás reakciók, fényérzékenység jelentkezik.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ ALKANONSZÁRMAZÉKOK:**

+**RELIFEX** tabl., (500 mg nebumetonum). Maximális napi adagja 2 g. +**RODANOL S** diszperziós tabletta (1 g nebumetonum). Vízen történő feloldás után kell szájon át a szervezetbe juttatni. Napi 2 tabletta alkalmazható.

#### G). Anilin (para-aminophenol) származékok

A csoport képviselői a phenacetin és a paracetamol. A paracetamol a phenacetin aktív metabolitja. Az anilinszármazékok kizárólag lázcsökkentő és fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek (a KIR-ben a PG szintézis gátlása), de nincs perifériás gyulladásgátló és köszvényellenes hatásuk. Nem rendelkeznek gastrointestinalis mellékhatásokkal és a thrombocytá aggregációt sem gátolják. A többi NSAID-val szemben viszont nagy dózisban hepatotoxicusak (pl. a paracetamol egyszeri 9-15 g adagja letális májnecrosist okoz) és hosszú időn át szedve nephrotoxicusak is lehetnek.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ ANILINSZÁRMAZÉKOK:**

**ANTINEURALGICA** tabl., (300 mg phenacetinum, 200 mg aminophenazonum és 50 mg coffeinum kombinációja). Maximális napi adagja 3-6 tabletta.

+**DOLOR** tabl., (150 mg phenacetinum, 150 mg aminophenazonum és 10 mg aethylmorphinium chloratum kombinációja, erős fájdalomcsillapító). Az erős típusú migraenes fájdalmak csillapítására is szolgál. Maximális napi adagja 6 tabletta.

**BEN-U-RON** tabl., (500 mg paracetamolum), syrup (3.36 g paracetamolum 100 g syrupban), végbélkúp (125 mg, 250 mg, 500 mg, vagy 1000 mg paracetamolum kúponként),

**BLACKCURRANT COLDREX HOT REM** por (750 mg paracetamolum, 60 mg acidum ascorbicum és 10 mg phenylephrinium chloratum kombinációja 5 g-os tasakonként).

**COLDREX** tabl., (500 mg paracetamolum, 30 mg acidum ascorbicum, 25 mg coffeinum, 20 mg terpinum, 5 mg phenylephrinium chloratum kombinációja) a tasak (750 mg

paracetamolum, 60 mg acidum ascorbicum, 10 mg phenylephrinium chloratum kombinációja 5 g-os tasakonként).

**EFFERALGAN PARACETAMOL** tabl., (500 mg paracetamolum), **GRIPPOSTAD C** capsula (200 mg paracetamolum, 150 mg acidum ascorbicum, 25 mg coffeinum és 2.5 mg chlorphenaminum hydrogen maleinicum kombinációja).

**GRIPPOSTAD** hot drink oldathoz (600 mg paracetamolum 5 g-os tasakonként), **LEMON COLDREX HOT REM** por (750 mg paracetamolum, 60 mg acidum ascorbicum és 10 mg phenylephrinium chloratum) kombinációja. **MEXALEN** tabl., (500 mg paracetamolum) a végbélkúp pedig 125 mg 250 mg 500 mg vagy 1000 mg hatóanyagot tartalmaz. **MIRALGIN** tabl., (400 mg paracetamolum és 50 mg coffeinum kombinációja). **NEO CITRAN** por (500 mg paracetamolum, 50 mg acidum ascorbicum, 10 mg phenylephrinium chloratum és 20 mg pheniraminium chloratum kombinációja tasakonként). **PANADOL** tabl., (500 mg paracetamolum), **PANADOL BABY** (125 mg paracetamolum). **PANADOL EXTRA** tabl., (500 mg paracetamolum és 65 mg coffeinum kombinációja). **RUBOPHEN** tabl., (500 mg paracetamolum) a kúp 125 mg, a syrup pedig 2.4 g hatóanyagot tartalmaz 100 ml syrupban. **SARIDON** tabl., (250 mg paracetamolum, 150 mg propyphenazonum, és 50 mg coffeinum kombinációja). +**TALVOSILEN FORTE** caps., (500 mg paracetamolum és 30 mg codeinium phosphoricum kombinációja).

#### H). Egyéb, nem szteroid gyulladásgátlók

A csoport tagjai a proquazon, a nimesulid, a celecoxib és a bevezetett és a forgalomból később visszavont rofecoxib. A celecoxib és a rofecoxib a COX2 szelektív gátlója, míg a proquazon és a nimesulid a COX2 mellett a COX1-et is gátolja. A készítmények fő indikációs területei a degeneratív ízületi betegségek és a chronicus ízületi gyulladásos betegségek (rheumatoid arthritis, spondylarthritis) kezelése. Acut köszvényes rohamok, ischias, lumbago, bursitis, synovitis (ínhüvelygyulladás) és tendosynovitis (ín- és ínhüvelygyulladás) kezelésére ugyancsak alkalmasak.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ EGYÉB SZÁRMAZÉKOK:**

+**MESULID**, **XILOX** és a +**NIDOL** tablettá és granulátum egyaránt ugyanazon hatóanyagmennyiséget tartalmazza (100 mg nimesulidum). Napi adagja maximum 200 mg. +**CELEBREX** caps., (200 mg vagy 200 mg celecoxibum). Maximális napi adagja 400 mg. +**VIOXX** tabl., (12.5 mg vagy 25 mg rofecoxibum). Májkárosító hatása miatt, mint a szelektív COX-II gátló csoport első képviselője, 2004-ben kivonták a forgalomból.

## I. A KÖSZVÉNY ÉS TERÁPIÁJA

A köszvény (arthritis urica) a húgysav (a purinvázis molekulák katabolizmusának végterméke emberben) kóros lerakódása miatt kialakuló betegség. A húgysav általában mikrokristály formában a porcokban (ízületek, fül) válik ki, de vesekövet is okozhat, igen nagy urátkoncentráció esetén pedig más szövetekben is lerakódhat. Az urát-mikrokristályok aktiválják a fagocitózisa képes sejteket (macrophag, synoviocyta, polymorphonuclearis leukocyta = neutrophil granulocyta), amelyekből lyticus enzimek és kemotaktikus anyagok (prostaglandinok, leukotriének, interleukinok) szabadulnak fel, ez okozza a fájdalmat a gazdag somaticus beidegzésű ízületekben. A kialakult savas közeg további kristályok kiválásához vezet, mely az ízületekben destrukciót okoz (30. ábra). A betegség hátterében általában, de nem minden esetben hyperuricaemia áll, ugyanakkor nem minden hyperuricaemiás egyénen jelentkezik a köszvény. A lerakódott urát-mikrokristályok és gyulladáshoz vezető környezetük idővel jól látható csomókat (tophus) hoz létre, először a lábujjakon, a lábfej felső részein és a sarokízületekben. Kezelés hiányában az ízületek megbetegedése után a nátriumurát kristályok lerakódása ráterjed a kötőszövetekre, a vesére ahol urátkövek képződhetnek.

A köszvény farmakoterápiája a hyperuricaemia és ízületi gyulladás megelőzésére illetve megszüntetésére irányul. A köszvényellenes gyógyszercsoportokat az alábbi két fő csoportra oszthatjuk: **I.** A gyulladáshoz vezető reakciókat gátló vegyületek és **II.** a húgysavszintet csökkentő vegyületek, melyek két alcsoportra oszthatók: a) a húgysav szintjét csökkentő és b) a húgysavürítést növelő készítményekre.

### **I. A gyulladáshoz vezető reakciókat gátló vegyületek:**

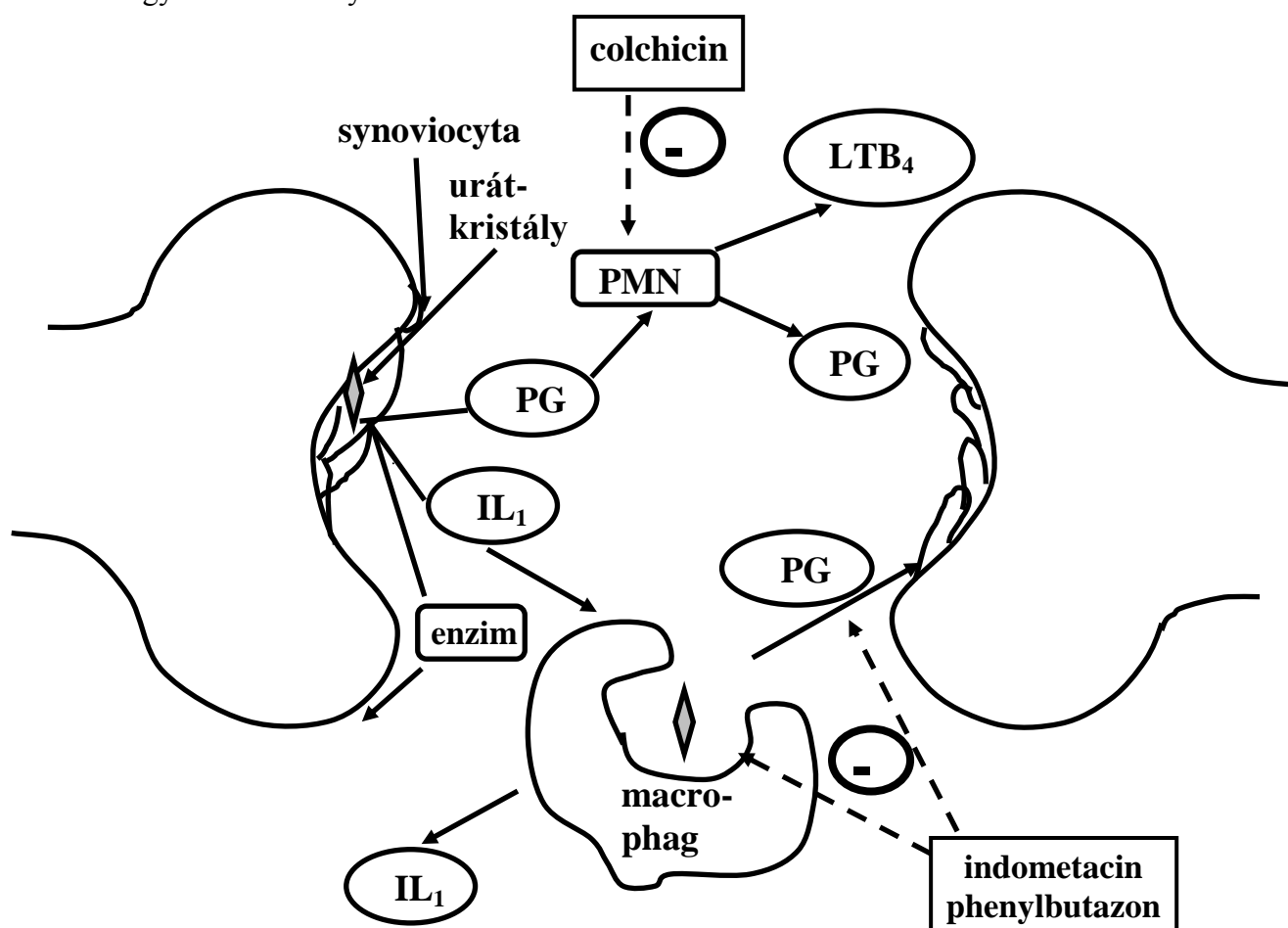
Colchicin: A köszvény kialakulását gátló mechanizmusa azon alapszik, hogy gátolja a leukocyták (fehérvérsejtek) migrációját a gyulladt területekre. A colchicin a fehérvérsejtek mozgását lehetővé tevő mikrotubularis rendszer funkcióját gátolja, így a phagocyták migrációja elmarad, vagyis nem jön létre az akut gyulladást és a fájdalmat kiváltó phagocyta tevékenység. Ennek megfelelően a colchicin a fájdalmat 2-3 órán belül nagymértékben csökkenti annak ellenére, hogy direkt fájdalomcsillapító hatása nincsen. A colchicin mikrotubulus funkciót gátló hatása a mitosist (sejtosztódás) is felfüggeszti. Mellékhatásként hányás, hasmenés, hasi fájdalom, vesekárosodás, idegrendszeri zavarok alakulhatnak ki. A colchicin 7-8 mg-os egyszeri alkalmazása halálos lehet. Köszvényes roham kezelésére óránként, majd 2 óránként 0.5 –0.6 mg ajánlott mindaddig, amíg az ízületi fájdalom nagymértékben nem csökken. Ezt követően profilaktikusan maximum 1.5 mg adható naponta.

Nem szteroid gyulladásgátlók: Amennyiben a colchicin önmagában nem megfelelően hatásos, vagy a mellékhatások kifejlődése miatt a kezelést abba kellett hagyni, akkor indometacint alkalmaznak leggyakrabban a köszvény kezelésére. Az indometacin napi adagja köszvény kezelésére 200 mg négy részletben elosztva, majd az újabb rohamok megelőzésére napi 100 mg 5 napon keresztül.

Ibuprofen: Ugyancsak alkalmas a köszvény kezelésére napi 2-2.5 g dózisokban.

Phenylbutazon: Heveny köszvényes roham kezelésére ugyancsak hatásos, s a kezdeti 400 mg egyszeri adag után 6 óránként 200 mg tovább adható maximum 3 napig. Három napnál tovább a phenylbutazon nem alkalmazható köszvény kezelésére.

Glucocorticoidok: Amennyiben a nem szteroid gyulladásgátlók és a colchicin nem volt megfelelő a köszvény kezelésére, akkor glucocorticoid tartalmú készítményeket kell használnunk. Kezdetben prednisolonból napi 40 mg-ot kell alkalmazni, melyet felére illetve harmadásra kell csökkenteni a következő 2-3 napon s a csökkentett adagot 4-5 napon keresztül fenntartani. A glucocorticoid hirtelen abbahagyásakor a köszvény „fellángolhat”, ezért egyidejűleg colchicint is kell alkalmazni, melyet 2-3 nappal a glucocorticoid abbahagyása után is folytatni kell.



30. ábra

### FORGALOMBAN LÉVŐ I-es CSOPORTBA TARTOZÓ, A KÖSZVÉNY TERÁPIÁJÁRA ALKALMAZOTT KÉSZÍTMÉNYEK:

- ++**COLCHICUM-DISPERT** drg., (0.5 mg colchicinum).
- +**INDOMETACINUM** caps., (25 mg indometacinum), végbélkúp (25 mg vagy 100 mg indometacinum). Adagja maximum 200 mg/nap.
- +**ADVIL**, **IBUMAX** tabl., (200 mg ibuprofenum), +**ALGOFLEX** tabl., (200 mg, 400 mg vagy 600 mg ibuprofenum). +**DOLGIT** tabl., (800 mg ibuprofenum). +**IBUPROFEN POLFA** draszté (200 mg ibuprofenum), +**IBUPROFEN-FARMACON** tabl., (200 mg



ibuprofenum), +**NUROFEN** draszté (200 mg ibuprofenum), +**SOLPAFLEX** tabl., (200 mg ibuprofenum).

+**PREDNISOLON** tabl., (5 mg prednisolonum). A köszvény és ízületi gyulladások kezelésén túlmenően, használják a primer és szekunder mellékvese elégtelenségben, colitis ulcerosa, systemas lupus erithematodes (SLE), anaphylaxia, angioneuroticus és cerebialis oedema, szem- és bőrbetegségek gyulladásának kezelésére, idiopathias és secunder thrombocytopenias purpura (csak i.v.) és autoimmun haemolyticus anaemia terápiájára. A betegségtől függően a prednisolon napi maximális adagja 25 mg.

**II.** A húgysavszintet csökkentő vegyületek: *a).* a húgysavszintjét csökkentők és *b).* a húgysavürítést fokozó gyógyszerekészítmények.

*a).* A húgysavszintézis képződésének gátlása útján fejt ki hatását az allopurinol. Másrészt, az allopurinol aktív metabolitja, az alloxantin gátolja a xantin oxidáz működését, így a húgysavképződést. A készítmény alkalmazása különösképpen akkor indokolt, ha a köszvényes beteg kórtörténetében urátkóképződéssel együttjáró vesebetegség szerepel. A húgysavürítést fokozó készítményekkel előnyösen kombinálható és a köszvényes rohamok valamint a húgysav nephropathiák kezelésére egyaránt alkalmas. Használják továbbá leukemia, lymphoma, és egyéb malignus betegségek kezelésekor a fokozott sejtszétesés következtében kialakuló hyperuricaemia kezelésére. Maximális napi adagja 800 mg.

*b).* A húgysavürítést fokozó készítmények csoportjába tartozik a probenicid és a sulfinyprazon. A készítmények versengenek a vesében a húgysavval az aktív reabszorpcióért és a tubularis szekrécióért. A probenicid és a sulfinyprazon alacsony adagokban a szekréció gátlásával csökkentik a húgysav kiválasztását és emelik a szérumban a húgysavszintet. Nagyobb adagokban viszont a reabszorpció gátlásával csökkentik a szérumban a húgysav mennyiségét és fokozzák annak kiválasztását. A terápia megkezdésekor ezért (a kezdeti húgysavszint emelkedés miatt) a húgysavürítést fokozó készítményeket colchicinnel együtt kell adni. Magyarországon ebbe az alcsoportba tartozó készítményként a benzobromaron van forgalomban.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ II-es CSOPORTBA TARTOZÓ, KÖSZVÉNY TERÁPIÁJÁRA ALKALMAZOTT KÉSZÍTMÉNYEK:**

++**MILURIT** tabl., (100 mg vagy 300 mg allopurinolum). Napi adagja maximum 800 mg. A készítményben szereplő allopurinol a xantinoxidáz gátlása révén megakadályozza a xantinnak húgysavvá történő oxidációját, s így csökkentik a szérumban a húgysav szintjét.

## **II. A RHEUMATOID ARTHRITIS KEZELÉSE**

A rheumatoid arthritisre a synovialis membrán invasív, destruktív, progressív autoimmun gyulladása jellemző, amelynek súlyosbodása idővel egyéb szervek megbetegedéseit vonja maga után (vasculitis, rheumatoid tüdő). Rheumatoid arthritisben csontdestrukciók is kialakulnak, amelyek megnehezítik a mozgást. Farmakoterápiájában a betegség előrehaladását lassító, úgynevezett bázis terápiais szereket és csak a tüneteket mérséklő NSAID-t alkalmaznak. A bázis terápiais szerek adását mihamarabb, még a mozgáskorlátozottság kialakulása előtt el kell kezdeni. Ezek hatása csak 3-5 hónap után jelentkezik (kivéve a szteroidokat, mint bázis terápiais szereket). A rheumatoid arthritis bázis terápiaját leggyakrabban aranyvegyületek (natrium auriotiometal, auranofin), penicillinamin, továbbá immunszuppresszívumok (szteroidok és kis adagban methotrexat) alkotják. A kezelést évekig kell folytatni.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ RHEUMATOID ARTHRITIS TERÁPIÁJÁRA ALKALMAZOTT KÉSZÍTMÉNYEK:**

++**METHOTREXAT „Ebeve”** inj., (10 mg vagy 50 mg methotrexatum) és infúzióhoz 1000 mg vagy 5000 mg methotrexat concentratum. ++**METHOTREXAT „TEVA”** inj., (5 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg vagy 5000 mg methotrexatum hatóanyagtartalommal). A methotrexat folsavantagonista hatású antimetabolit, melyet elsősorban a daganatkemoterápiában alkalmaznak. A mitosist (sejtosztódás) az „S” fázisban blokkolja, mert gátolja a dihidrofolsav tetrahidrofolsav átalakulást. A tetrahidrofolsav a C<sub>1</sub> egységek átvitelében játszik szerepet, a pirimidin- és purinbázisok, valamint az aminosavsztézis nélkülözhetetlen eleme. A methotrexat toxicus hatásait ellensúlyozni lehet kalcium-folinát adása révén. A daganatkemoterápiában a daganat fajtájától függő dózist testfelületre számolják ki. A gyógyszerkészítmény alkalmas a haemoblastosisok, acut limphoid leukaemia, a non-Hodgkin lymphoma, fej- és nyaktumorok, heretumorok, tüdőrák, emlőrák, cervixcarcinoma, ovariumcarcinoma, osteosarcoma és terápiaerezisztens psoriasis vulgaris kezelésére. A rheumatoid arthritis kezelésére alacsony, heti 5-10 mg dózisban, tablettá formájában alkalmazható. A methotrexatot a rheumatoid arthritis kezelésére akkor kell alkalmazni, amikor az indometacin, piroxicam származékok, illetve a +Tauredon és +Byanodine kezelés hatástalannak bizonyul. A methotrexat ellenjavallt terhesség, szoptatás, máj- és vesefunkciós zavarok, vérképző rendszeri megbetegedések, garat- és gastrointestinalis fekélyek, valamint friss műtéti sebek esetén. Mellékhatásként vérképző- és emésztőrendszeri zavarok, rossz közérzet, láz, stomatitis, leukopenia és fertőzésekkel szembeni gyenge ellenállóképeség jelentkezik.

## ANTIMIKROBÁS SZEREK

Az antimikrobás szerek alkalmazása előtt ismernünk kell, hogy milyen típusú baktérium okozta fertőzéssel állunk szemben, hiszen ily módon tudjuk kiválasztani a legmegfelelőbb antimikrobás gyógyszerkészítményt. A fertőzés okozót a kórokozók pontos meghatározásával tudjuk elérni. Viszont ha a fertőzés súlyossága nem teszi lehetővé a meghatározást, hiszen azonnali beavatkozásként alkalmazni kell egy antibiotikumot, akkor empirikus kezelésre van szükség. Az empirikus kezelés azt jelenti, hogy a fertőzések kórokozói igen nagy valószínűséggel megjósolhatók. Ehhez hasznos útmutatóként szolgál a fertőzés helye, hiszen más kórokozók okoznak fertőzést a központi idegrendszerben, a légutakban, az emésztőtraktusban, a húgyúti és ízületi szervekben. Antimikrobás kezelés megkezdése előtt fontos azt is eldönteni, hogy a fertőzés kórházon kívül vagy kórházon belül történt, hiszen ekkor más rezisztenciafaktorral kell számolnunk. Az antimikrobás rezisztencia megelőzésére szolgálnak a gyógyszerkombinációk (pl., tuberculosis) alkalmazása.

### ***A mikrobákra ható szereket az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:***

- 1). A baktériumok sejtfalszintézisre ható gyógyszerkészítmények**
- 2). A baktériumok riboszómáira ható szerek (aminoglukozidok, makrolidok, chloramphenicol, tetracilinek)**
- 3). Folsavantagonisták**
- 4). Egyéb antibakteriális készítmények**
- 5). Mycobaktériumok elleni szerek**
- 6). Gombaellenes (antifungális) készítmények**
- 7). Vírus ellenes gyógyszerek**
- 8). Féregfertőzések kezelése**

#### **1). A baktériumok sejtfalszintézisre ható szerek:**

- a). *Penicillinek***
- b). *Cefalosporinok***
- c). *Carbapenemek***
- d). *Glukopeptid antibiotikumok***

#### **a). *Penicillinek***

A penicillinek a sejtfallal rendelkező baktériumok sejtfalának felépítését gátolják úgy, hogy a baktérium sejtfalában lévő peptidoglikán váz felépítését akadályozzák. Sejtfal felépítésének hiányában a baktériumsejtek ozmótikus úton elpusztulnak, hiszen a sejtplazma átjut a sejtfalon kívüli térbe. A penicillinek a sejtfalszintézis gátlását a szerkezetükben lévő  $\beta$ -laktám gyűrű segítségével érik el. A penicillinek tehát olyan baktériumokra hatnak amelyek peptidoglikán szintézist folytatnak a sejtfal felépítéshez. Tehát, a penicillinek nem hatnak a nem-szaporodó (illetve nagyon lassan szaporodó) és a sejtfallal nem rendelkező (L formák) kórokozókra. A Gram pozitív kórokozókat a  $\beta$ -laktám típusú antibiotikumok elpusztítják. A Gram negatív típusú baktériumok sejtfalának peptidoglikán rendszerét egy speciális fehérjeréteg védi, s ezért a Gram negatív baktériumokra a penicillinek nem vagy csak nagyon kismértékben hatnak. Az első penicillinszármazékot, a penicillint, 1928-ban Alexander Fleming fedezte fel mint a *Penicillium notatum* (penészgomba) által termelt antibioticumot.

A baktériumok jelentős része (mint védekező mechanizmus a penicillinnel szemben) penicillinázt (laktamáz) termel, amely a  $\beta$ -laktám típusú antibiotikumok

laktám(laktamát)gyűrűjének széthasításával megszünteti a penicillinszármazékok baktériumokkal szembeni aktivitást. Tehát a  $\beta$ -laktám gyűrű egy alapvető eleme a baktériumölő sajátosságának s annak felnyílása a  $\beta$ -laktám típusú antibiotikumok hatástalanságához vezet, tehát kialakul a Gram pozitív baktériumoknak a penicillin típusú antibiotikummal szembeni rezisztenciája.

Ámbár a penicillinszármazékok atoxicusnak tekinthetők de nem mellékhatásmentesek. A mellékhatások között előfordul allergia, anaphylaxiás reakciók melyeket az IgE közvetít, bőrkiütés, eosinophilia (eosinophil granulociták számának emelkedése a vérben), magas láz, interstitialis nephritis, Stevens-Johnson syndroma (erythema exudativum multiform súlyos formája. Allergiás reakció, bakteriális és virális antigének, gyógyszerek és malignus daganatok antigénjei válthatják ki. Több cm átmérőjű vörös foltok képződésével jár, amelyek hólyagokká alakulnak, majd 1-2 hét alatt elmúlnak, viszont ez a folyamat hónapokon keresztül ismétlődhet. Rendszerint hőemelkedés kíséri. Terápia: a megelőzően szedett gyógyszerek elhagyása, antibiotikum, amennyiben bakteriális fertőzésre van gyanú, lokálisan rázókeverék, súlyosabb esetben szteroidos kenőcs).

A penicillinmolekula savérzékeny, ezért orálisan adagolva hatástalan, viszont az alapváz kémiai módosítása lehetővé tett orálisan adagolható penicillinszármazékok alkalmazását. Szájon keresztül alkalmazható, bár a biológiai felhasználhatóságuk 50% körüli, készítmények közül a penicillin V, a penamecillin, oxacillin és az ampicillin. Az amoxicillin viszont jól felszívódik és kevésbé irritálja a bélflórát. A penicillineket magas egységekben, általában iv. infúzió formájában alkalmazzák. A penicillinszármazékok féléletideje általában 1 óra. A KIR-be nem jut be a vérágygáton keresztül, csak akkor, ha gyulladás jelentkezik és a membránok átjárhatóvá válnak a penicillin számára. Viszont átjut a placentán és az anyatejjel is kiválasztódik. A penicillin fő kiválasztószerve a vese, aktív módon kerül a penicillin kiválasztásra. A molekula 70%-a változatlan formában, 30%-a pedig penicilloilsavként távozik a vizelettel. A penicillinszármazékokat általában 6 óránként alkalmazzuk a terápiában.

A penicillinek terápiás alkalmazása gyermekeknél, felnőtteknél és idős betegeknél az alábbiak:

Légúti fertőzésekben: tonsillitis, pharyngitis, otitis és pneumonia, amennyiben a fertőzést Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae és Streptococcus pneumoniae kórokozók okozzák. Továbbá húgyúti fertőzésekben, nemi fertőzésekben (syphilis), meningitisben és sepsisben penicillin, ampicillin és aminoglikozidok kombinációja ajánlott. A laktamázképző Gram pozitív és penicillinrezisztens fertőzésekben, valamint a Gram negatív baktériumok okozta megbetegedésekben amoxicillin vagy cefalosporin hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmények alkalmazandók.

## **FORGALOMBAN LÉVŐ PENICILLINSZÁRMAZÉKOK:**

*Beta lactam típusú antibiotikumok, széles spektrumú penicillinek:*

+**SEMICILLIN** caps (250 mg vagy 500 mg ampicillinum), +**STANDACILLIN** por injectióhoz (1, 0 gramm ampicillinum). Széles spektrumú félszintetikus penicillin származék, a Gram pozitív és Gram negatív kórokozókkal szemben egyaránt hatékony. Alkalmazható: légúti, fül- orr- gégészeti, urogenitalis, gasztrointestinalis, bakteriális diarrhoea, meningitis és endocarditis fertőzéseinek kezelésére. Az injectiot lassan, 3-4 perc alatt kell beadni és az, 4-6 óránként ismételtető maximálisan 1 gramm dózisban. A capsula maximális adagja 4 x 500 mg/nap ampicillin.

+**AMOXICILLIN-B** caps., (250 mg vagy 500 mg amoxicillinum) +**CLONAMOX** caps., (250 mg vagy 500 mg amoxicillinum), +**DUOMOX** tabl., (125 mg, 250 mg, 375 mg, 500 mg, 750 mg vagy 1000 mg), +**OSPAMOX** filmtabl., (500 mg, 750 mg vagy 1000 mg amoxicillinum). Gram negatív (*H. influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, *Shigella* és *Brucella* fajok) és Gram pozitív (*Streptococcusok*, *Enterococcusok*, *Staphylococcusok*) baktériumokra ható széles spektrumú beta-lactam típusú antibioticum. Az amoxicillinnel történő kezelés megkezdése előtt a beteg anamnézisének fel kell venni különös tekintettel a penicillinre, cefalosporinra vagy más allergénekkal szemben fennálló allergiára (pl., szénanátha, urticaria, asthma bronchiale). Maximális adagja 3 x 500 mg/nap.

*Beta lactamase sensitiv (érzékeny) penicillinek:*

+**PENICILLIN G Natrium** (0,599 g benzylpenicillinum), +**PENICILLIN** inj., (1,000,000 IU benzylpenicillinum), +**OSPEN** 500 IU, 1000 IU, 1500 IU filmtabl., (329 mg, 658 mg vagy 987 mg phenoxymethylpenicillinum), +**MARIPEN** tabl., (500,000 IU penamecillinum), +**RETARDILLIN** szuszpenziós inj., (1,000,000 IU benzylpenicillinum procainum). A penicillintartalmú készítményeket alkalmazzák *Streptococcus* és *Staphylococcusok* okozta fertőzésekben (amennyiben a kórokozók érzékenyek penicillinre), így szepszémia, bőr és sebfertőzések, pneumonia, epyema, diftéria, tetanus, listeriosis, bakteriális endocarditis, Lyme carditis, peritonitis, meningitis, gázgangréna (*Clostridium perfringens*), kutya-macska harapás (*Pasteurella multocida*) valamint a genitalis tractus fertőzéseinek (*Syphilis* – *T. pallidum*) kezelésére. Maximális napi adagja 50 millió IU, 3-4 részletre osztva. Az alkalmazás előtt a beteget figyelmeztetni kell az allergia kialakulásának veszélyeire.

*Penicillin kombinációk besorolva a Beta lactamase inhibitorokat:*

+**UNASYN** tabl., (375 mg sultamicillinum), por szuszpenzióhoz (3.5 g sultamicillinum üvegenként), inj., (1.5 g vagy 3 g sultamicillinum). Alkalmazzák érzékeny kórokozók okozta fertőzésekben, így légúti, húgyúti, bőr- és lágy szöveti *Gonococcusok* okozta fertőzésekben. A tabletták adagja napi 2 x 2, az injectió maximális napi adagja pedig 3 x 12 gramm.

+**AKTIL** tabl., (375 mg vagy 625 mg amoxicillinum és 125 mg acidum clavulanicum), suspensio (125 mg amoxicillinum és 31.25 mg acidum clavulanicum), +**AKTIL DUO** tabl., (625 mg vagy 1000 mg amoxicillinum és 125 mg acidum clavulanicum), suspensio (400 mg amoxicillinum és 57 mg acidum clavulanicum), , +**AUGMENTIN** tabl., (250 mg vagy 500 mg amoxicillinum és 125 mg acidum clavulanicum), +**AUGMENTIN** por syrúphoz (125 mg vagy 250 mg amoxicillinum és 31.25 mg vagy 62.5 mg acidum clavulanicum), +**AUGMENTIN** inj., (500 mg vagy 1200 mg amoxicillinum és 100 mg vagy 200 mg acidum clavulanicum), +**AUGMENTIN DOU** tabl., (500 mg vagy 875 mg amoxicillinum és 125 mg acidum clavulanicum), +**CO-AMOXI-RATIOPHARM** tabl., (500 mg amoxicillinum és 125 mg acidum clavulanicum), +**CURAM** tabl., (250 mg vagy 500 mg amoxicillinum és 62.5 mg vagy 125 mg acidum clavulanicum) por suspensióhoz (125 mg vagy 250 mg amoxicillinum és 31.25 mg vagy 62.5 mg acidum clavulanicum 5 ml suspensióban). +**ENHANCIN** suspensio (125 mg vagy 250 mg amoxicillinum és 31.25 mg vagy 62.5 mg acidum clavulanicum), +**FORCID SOLUTAB** tabl., (125 mg vagy 250 mg amoxicillinum és 31.25 mg vagy 62.5 mg acidum clavulanicum). Az amoxicillin széles spektrumú baktericid hatású penicillinszármazék. Amoxicillinre érzékenyek a Gram negatív: *H. influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*,

Shigella és Brucella fajok, valamint a Gram pozitív: Streptococcusok, Enterococcusok, Staphylococcusok kórokozók. Elhúzódó vérzést és protombinidő megnyúlást okozhat. A klavulánsav (Streptomyces clavurigerus természetes produktuma) irreverzibilis módon gátolja a II-es, a IV-es és VI-os Richmond-osztályba sorolható kromoszómáisan kódolt, valamint a III-as és V-ös Richmond osztályhoz tartozó plazmidok által kódolt beta-laktamázokat. Így tehát a klavulánsav megvédi a penicillinszármazékokat a baktériumok által termelt beta-laktám gyűrűt bontó enzimektől. A kombinációt a kórházi törzsek elpusztítására alkalmazzák.

**++TAZOCIN** inj., (2.25 g vagy 4.5 g piperacillinum és 0.25 g vagy 0.5 g tazobactamun). A piperacillin széles spektrumú félszintetikus penicillinszármazék, amely egyaránt hatékony a Gram pozitív és Gram negatív aerob és anaerob baktériumokra. A tazobactam komponens (triazolimetil penicillánsav sulfon) a beta-laktamázok és kromoszóma-mediálta enzimek hatékony inhibitora, így fokozzák a piperacillin antibakteriális hatását. A Tazocin tehát egyesíti egy széles spektrumú antibioticum (piperacillin) és egy beta-laktamáz (tazobactam) gátló antibakteriális hatásait. Adagja: 30 perc alatt infúzióban 4.5 g, amely szükség szerint 6-8 óránként ismétlendő.

**+PROMPTICILLIN FORTE** suspensió inj., (200,000 IU benzylpenicillinum és 600,000 IU benzylpenicillinum-procainum kombináció). Kizárólag i.m. adható készítmény, amely 12 órán keresztül biztosít tartós vérszintet. A tartós vérszint azzal magyarázható, hogy a benzylpenicillin gyorsan eléri a megfelelő vérkoncentrációt, míg a procain-penicillin fokozatosan adja le a hatóanyagot biztosítva 12 órán keresztül a hatékony plazmakoncentrációt. Mindkét komponens penicillináz (laktamáz) érzékeny, ezért a penicillinázt termelő baktériumtörzsekre hatástalan. Maximális napi adagja 800,000 IU három napon keresztül.

### ***b). Cefalosporinok***

A cefalosporinok baktericid hatású, széles spektrumú antibioticumok, amelyek egyaránt hatnak a Gram negatív és Gram pozitív baktériumokra. A penicillinekhez hasonlóan, a cefalosporinok beta-lactam típusú molekulák. Fejlesztésük időtartamát figyelembe véve, jelenleg 4 generációs csoportba sorolhatjuk a cefalosporinokat.

Az I. generációs cefalosporinok (pl., Cephalexin, Osperin, Pyassan) az aerob Gram pozitív baktériumokat pusztítják el, a II. generációs csoport képviselői (pl., Ceclor, Mandokef, Zinacef) már szélesebb spektrumúak s számos Gram negatív kórokozó ellen is hatékonyak. A III. (pl., Claforan, Cefobid, Fortum, Cefalekol, Lendacin) és IV. generációs csoportba (cefpirom, cefepim) tartozó cefalosporinok szinte valamennyi szervbe és szövetbe eljutnak, s a légútrészek, a vizeletkiválasztó rendszer, az ivarszervek, az emésztőtraktus és csontok, valamint a meningitist kiváltó fertőzések kezelésében is kiváló eredményeket biztosítanak. A cefalosporinokat 10-12 óránként kell adagolni, de előállítottak már olyan gyógyszerkészítményt a cefalosporinok esetében, ahol a 24 órás adagolás is elegendő. A cefalosporinok változó mértékben, 4%-80%, kötődnek a plazmafehérjékhez, melynek ismerete az adagolásuk szempontjából fontos. Legnagyobb részben a vesén és az epén keresztül választódnak ki. Alkalmazzák a kórokozók érzékenységét figyelembe véve pneumonia, sepsis, endocarditis, epeúti fertőzések, húgyúti fertőzések, csont- és ízületi fertőzések, különféle nemi betegségek és meningitis kezelésére. Mellékhatásként gyógyszerallergia, gyógyszerláz, hasmenés, vércépzési zavarok (haemolyticus anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia), magicterus (újszülöttekben gátolja a bilirubin fehérjekötődését), thrombocytá aggregáció gátlás és nephrotoxicitás jelentkezhet.

## FORGALOMBAN LÉVŐ CEFALOSPORINOK:

++**PYASSAN** caps., Első generációs cephalosporin molekula. A Cephalosporium acremonium gomba által termelt „cephalosporin C” származék. Húgy- és légúti fertőzések kezelésére kiválóan alkalmas. Gastrointestinalis tünetek mellékhatásként jelentkezhetnek. Maximális napi adagja felnőtteknek 4 x 500 mg.

++**CEFAZOLIN Sandoz** por inj-hoz (1 g cefazolinum), Maximális adagja az i.v. vagy i.m. injectiónak 2 g alkalmanként, amely 8 óra elteltével szükség esetén ismételhető. Az i.m. alkalmazáshoz a cefazolint 0.5%-os lidocain oldatban kell feloldani. Allergiás roham esetén tüneti kezelést kell alkalmazni.

++**CEROXIM** tabl., (125 mg, 250 mg vagy 500 mg cefuroximum), ++**XORIM** por inj-hoz (750 mg vagy 1500 mg cefuroximum), ++**ZINACEF** inj., és por inj-hoz (750 mg vagy 1500 mg cefuroximum), ++**ZINNAT** tabl., (125 mg, 250 mg vagy 500 mg cefuroximum), suspensio (120 mg cefuroximum 5 ml-ben). Maximális napi adagja a tablettának 1.5 g 2-3 részletre elosztva. Szükség esetén az injectio adagja 3.0-4.5 gramm is lehet naponta 2-3 részletre elosztva.

+**CECLOR** caps., (500 mg cefaclorum anhydricum), +**CECLOR RETARD** tabl., (375 mg, 500 mg vagy 750 mg cefaclorum monohydricum), +**CECLORETTA** granulátum suspenzióhoz (125 mg, 250 mg vagy 375 mg cefaclorum monohydricum 5 ml-ben). A cefaclor maximális napi adagja a fertőzés mértékétől és a beteg életkorától függően 4 g 6-8 órás periódusokban elosztva.

+**DURACEF** por suspenzióhoz (250 mg cefadroxilum 5 ml-ben). Maximális adagja a cefadroxil tartalmú készítményeknek felnőtt betegek eseteiben 3 x 1 g / nap.

+**CEFALEKOL** por inj-hoz vagy inf-hoz (1 g vagy 2 g cefotaximum), +**CLAFORAN** inj., (1 gram cefotaximum), +**TIROTAX** por inj-hoz (0.5 g vagy 1 g cefotaximum). A cefotaxim harmadik generációs félszintetikus beta-laktám típusú antibioticum. Adagja 12 óránként maximum 2 g. Az injectiót 3-5 perc alatt lassan kell beadni.

++**FORTUM** inj., (0.25 g, 0.5 g, 1.0 g vagy 2 g ceftazidimum). Maximális napi adagja 6 g 2-3 részletre osztva.

++**CEFOTRIX** por inj-hoz (0.5 g vagy 1.0 g ceftriaxonum), ++**LENDACIN** por inj-hoz (0.25 g, 1.0 g vagy 2.0 g ceftriaxonum), ++**MEGION** por inj-hoz (0.5 g vagy 1.0 g ceftriaxonum), ++**ROCEPHIN** (0.25 g, 0.5 g, 1.0 g vagy 2.0 g ceftriaxonum) im és iv injectió formájában alkalmazzák. Harmadik generációs cephalosporin származék. Maximális adagja 4 g naponta, egyszerre vagy 2 részletre elosztva.

++**SUPRAX** filmtabl (200 mg cefiximum), susp., (1 g cefiximum üvegenként). Harmadik generációs cephalosporin származék. Dózisa naponta maximum 200 mg 1 részletben alkalmazva.

++**MAXIPIME** inj., (0.5 g, 1.0 g vagy 2.0 g cefepimum). A készítmény iv. vagy im. adható, viszont a 2 g-os készítmény kizárólag iv. alkalmazható. IV-ik generációs csoportba tartozó cefalosporin. Maximális adagja 2 gramm 8 óránként maximum 10 napon keresztül.

++**CEDAX** caps., (400 mg ceftibutenum), por suspensióhoz (36 mg/ml ceftibutenum).  
++**CEDAX BABY** por suspensióhoz (7.5 g ceftibutenum 30 ml suspensióban). Adagja felnőttek naponta maximum 400 mg egy alkalommal.

++**CEFZIL** tabl., (250 mg vagy 500 mg cefprozilum) por suspenzióhoz (125 mg vagy 250 mg cefprozilum 5 ml-ben). Maximális napi adagja egy alkalommal 500 mg.

### **c). Carbapenemek**

A csoport tagjai  $\beta$ -lactam típusú antibiotikumok, a *Streptomyces clavuligerus* által termelt tienamicin felszintetikus származékai. A baktériumfal felépítését gátolja a PBPs-hez (penicillin binding proteins) való kötődés révén. A laktamáz enzimekkel szemben ellenálló ugyan, de indukálja a baktériumok laktamáztermelő képességét és így a laktamázképzést. Ezért az újabb gyógyszerkészítményekben a cilastatin kombinálják a carbapenemekkel, hiszen a cilastatin specifikus és reverzibilis enzimgátlója a laktamázoknak. Így a carbapenemek  $\beta$ -lactam gyűrűje nem esik áldozatul a laktamázoknak. A carbapenemek a legszélesebb spektrumú antibiotikumok és elpusztítják a **Gram pozitív aerobok** (*Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) és **Gram pozitív anaerobok** (*Clostridium perfringens*, *Microaerophil streptococcus*), valamint a **Gram negatív aerobok** (*Aeromonas hydrophilia*, *Bordetella bronchicantis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Citobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella Typhi*, *Yersinia enterocolitica*) és **Gram negatív anaerob** (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Prevotella brivia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*) baktériumokat. A carbapenemek hatékonyak továbbá a *Mycobacterium fortuitum*-mal és a *Mycobacterium smegmatis*-sal szemben is. A carbapenemek kizárólag iv. vagy im. adagolhatók szinte valamennyi létező típusú fertőzés esetén. Viszont az im. formában adandó injectiót tilos iv. infúzió formában alkalmazni.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ CARBAPENEM SZÁRMAZÉKOK:**

+**MERONEM** iv. inj., (500 mg vagy 1000 mg meropenemum). Carbapenem struktúrájú baktericid hatású molekula, amely nagy stabilitással rendelkezik a humán dehydropeptidáz-1-el (DHP-1) szemben, ezért DHP-1 inhibitor nélkül önmagában is alkalmazható. Egyaránt hatékony a Gram pozitív, a Gram negatív aerobok valamint az anaerob baktériumtörzsekkel szemben. Maximális adagja 8 óránként 2 gramm.



+**INVANZ** por inf.-hoz (1.0 g ertapenemum). Kémiaailag a carbapenemek csoportjába tartozik. Gátolja a baktériumok sejtfalszintézisét a penicillinkötő fehérjékhez (penicillin binding proteins = PBPs) történő kapcsolódással. Maximális napi adagja 1 g infúzióban 1 alkalommal.

++**TIENAM** iv. és im. inj., (500 mg imipenemum és 500 cilastatumum kombinációja). Az imipenem egy széles spektrumú beta-lactám típusú antibiotikum, a cilastatum pedig egy specifikus enziminhibitor, amely gátolja az imipenem vesében történő metabolizmusát. Az imipenem a baktériumok sejtfalszintézisének gátlásával „-cid” hatást biztosít. Maximális napi adagja 4 gramm, 2 részletre felosztva.

#### **d). Glukopeptid antibiotikumok**

A csoport tagjai a vancomycin és a teicoplanin. A glukopeptid antibiotikumokat elsősorban a  $\beta$ -lactam rezisztens infekciók kezelésére alkalmazzák. Így főképp Streptococcusok, Enterococcusok és Diphtheroidok okozta fertőzések ellen hatásosak. A glukopeptid antibiotikumok penicillinallergiában is alkalmazható antibacteriás szerek. A sejtfalszintézis gátlása mellett a baktériumok ribonukleinsav szintézisét is megváltoztatja. Szisztémás fertőzésekben kizárólag infúzióban alkalmazhatók (vancomycin), s az infúziót lassú beadással minimum 60 percig kell infundálni. Szövetirritáló hatásúak, ezért kell lassú infúzióban adni a készítményeket. Intramuscularis adás esetén szöveti necrosist okoz (vancomycin). A kezelés során halláskárosodás is felléphet, a vérképet és a vesefunkciót is 2-3 hetente ellenőrizni kell. Ép agyhártyán nem jut keresztül, viszont meningitis fertőzés esetén bekerülnek a liquorba.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ GLUKOPEPTID SZÁRMAZÉKOK:**

+**VANCOMYCIN HUMAN** inj., (500 mg vagy 1000 mg vancomycinum), +**VANCOCIN CP** por inf.-hoz (500 mg vagy 1000 mg vancomycinum). Maximális adagja 12 óránként 1 gramm.

+**TARGOCID** inj., (200 mg vagy 400 mg teicoplaninum). Maximális adagja 12 óránként 400 mg. A vancomycinnel ellentétben inj.-ként is alkalmazható.

### **2). A baktériumok riboszómáira ható szerek (aminoglukozidok, makrolidok, chloramphenicol, tetracilinek)**

#### **Aminoglukozidok:**

A csoport tagjai egyaránt rendelkeznek baktericid és bakteriosztatikus hatásokkal. A készítmények a baktériumok riboszómáihoz kötődve irreverzibilisen gátolják azok fehérjészintézisét és a fehérjészintézis lépéseiben „hibák” következnek be.

A riboszómákra ható szerek első felfedezett tagja a Streptomyces griseus által termelt streptomycin volt. A riboszómák fehérjészintézisét gátló aminoglukozidokat 5 fő baktériumcsaládra oszthatjuk, melyek képviselői a) a streptomycin, b) a kanamycin, c) a gentamycin, d) a neomycin és e) a spectinomycin.

Mielőtt az aminoglukozidok bekerülnek a baktériumsejtek belsejébe, azok felszínükhöz tapadnak, s az aminoglukozidok tapadása a baktérium felszínén már permeabilitási zavarokat hoz létre. Ezt követően pedig bekerülnek a baktériumsejtbe, s a

riboszómákban a fehérjeszintézis zavarát okozzák. A gasztrointesztinális traktusból rosszul szívódnak fel. Általában im. vagy iv. formában alkalmazzák az aminoglukozidokat. A központi idegrendszer fertőzése esetén sem tudnak az aminoglukozidok bekerülni a liquorba. Parenterális alkalmazás esetén az aminoglukozidok a vizelettel ürülnek ki a szervezetből változatlan formában. Az aminoglukozidok (streptomycin, gentamycin, brulamycin, netromycin, amikin, lakacin) csoportjába tartozó Trobicin kivételével vesekárosodást és irreverzibilis halláskárosodást okoznak. Az aminoglukozidokat önmagukban ritkán, főképp kombinációban alkalmazzák Klebsiella- Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Brucella, Yersinia pestis, Staphylococcus aureus, Entterococcus, Streptococcus viridans, Neisseria gonorrhoeae és Mycobacterium tuberculosis fertőzések kezelésére. Az aminoglukozidokat így használják 1). Súlyos Gram negatív és Gram pozitív baktériumok okozta endocarditisekben, sepsisben, 2). TBC és egyéb mycobacteriosisokban, 3). Parazitosisokban és 4). Trópusi fertőzésekben. Az aminoglukozidok adagolása naponta 1-2-szer történik. Terhességben nem alkalmazhatók, mert súlyos magzatkárosító hatásokkal rendelkeznek. Allergiás reakciók kialakulhatnak. A vesefunkciókat a kezelés alatt folyamatosan ellenőrizni kell, s csökkent vesefunkciók esetén kisebb dózisokat kell alkalmazni.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ AMINOGLUKOZID SZÁRMAZÉKOK:**

**++STREPTOMYCIN** inj., (1.0 g streptomycinum). Baktericid hatását lúgos közegben fejti ki. Brucellosisban tetracyclinnel együtt alkalmazzák, endocarditis kezelésére pedig penicillinekkal kombinálják. Mycobacterium tuberculosis fertőzésben kötelezően kell együttadni más antibioticumokkal kombinációban. Maximális napi adagja 1 gramm. Tuberculosis fertőzés esetén 120 napig kell a kezelést folytatni. Egyéb fertőzésekben 8-10 napos kezelés elegendő.

**++BRULAMYCIN** inj., (40 mg, 80 mg vagy 160 mg tobramycinum), szemcsepp (0.3% tobramycinum). **++TOBI** porlasztóoldat (300 mg tobramycinum).

Monoterápiaként csak kizárólag húgyúti infekciók kezelésére használják. Minden egyéb fertőzések esetén kombinációban alkalmazzák penicillinekkel vagy metronidazollal (KLION). A **++TOBI** pedig a Pseudomonas aeruginosa által okozott krónikus tüdőfertőzésben alkalmazandó cisticus fibrosis hosszútávú kezelésére 6 év feletti életkorban. Általában a tobramycin adagja 1.5 mg/testsúlykg 8-12 óránként 7-8 napon keresztül.

**++GENTAMICIN- CHINOIN** inj., (40 mg vagy 80 mg gentamicinum), **++GENTAMICIN SANDOZ** inj., (80 mg gentamicinum). A gentamicin baktericid hatású aminoglukozid, amely i.m és i.v. formában egyaránt adagolható. Adagja 8 óránként 5 mg/testsúlykg.

**++AMIKIN** inj., (100 mg, 250 mg, 500 mg vagy 1000 mg amikacinum), **++LIKACIN** (500 mg amikacinum) inj. A hatóanyag félszintetikus aminoglukozid származék. Az amikacin súlyos Gram negatív baktériumok okozta infekciók rövid távú kezelésére kiválóan alkalmazható. Használják újszülöttkori szepszis, légzőszervi, csont és ízületi megbetegedések, KIR infekciók (meningitis), húgyúti infekciók valamint lágyrészi fertőzések kezelésére. Adagja 15 mg/testsúlykg 12 óránként.

**+BANEONIN** kenőcs (5 mg neomycinum és 250 IU bacitracinum kombinációja), **+FLUCINAR N** kenőcs (75 mg neomycinum és 3.75 mg fluocinolonum kombinációja), **+PIMAFUCORT** kenőcs, krém (3.5 mg neomycinum és 10 mg hydrocortisonum kombinációja), odat (1.75 mg neomycinum, 12 mg natamycinum és 5 mg hydrocortisonum kombinációja).

A +Baneocin kenőcs kizárólag lokális alkalmazásra szolgál. A neomycin a Gram pozitív és Gram negatív kórokozókra egyaránt hat, míg a bacitracin elsősorban a Gram pozitív kórokozókat pusztítja el. A +Flucinar N kenőcsöt ekzema, psoriasis, seborrhoeas dermatitis, lichen planus és lichen Vidal kezelésére alkalmazzák. A +Flucinar N és kenőcs a szem környékén, és természetesen a szemben sem alkalmazható. A +Pimafucort készítményeket candida (élesztőgombák) fajok okozta bőrfertőzések, impetigo és mycoticusan fertőzött dermatosisok kezelésére használják. Valamennyi előbb felsorolt kenőcsöt naponta 3-4 alkalommal kell a fertőzött bőrfelületen alkalmazni.

### **Makrolidok:**

A makrolidokat ugyancsak egy streptomyces gombafaj, a Streptomyces erithreus termeli, s a baktériumok riboszómáikhoz kötődve gátolják azok fehérjeszintézisét. A makrolidok a 70S riboszóma 50S alegységéhez reverzibilisen kötődnek, amely kötődés a transzkripció megakadályozásához, s így a fehérjeszintézis meggátlásához vezet. Az első makrolid antibiotikum az erythromycin volt. Az erythromycin felfedezése óta (1952) több új makrolidot állítottak elő, amelyek kevesebb és gyengébb mellékhatásokkal, szélesebb hatásspektrummal rendelkeznek mint az első képviselő. Az erythromycin 14 összekapcsolódó laktongyűrűből áll, amelyekhez különféle cukormolekulák kapcsolódnak. A makrolidok elsősorban bakteriostaticus hatással rendelkeznek, de bizonyos esetekben (koncentrációtól függően) baktericid hatást is mutatnak. A készítmények főképp az epével választódnak ki a szervezetből, de az adagolás módjától függően minimális százalékban (2%-20%) a vizelettel is kiürülnek. A makrolid gyógyszerkészítményeket erythromycin iránt érzékeny kórokozók okozta súlyos fertőzésekben alkalmazzák. Így alkalmazható légúti fertőzések, listeriosis és pertussis, máj-, epe-, urogenitális fertőzések, Chlamydia által okozott conjunctivitis kezelésére. Továbbá használják műtétek, balesetek és égési sérülések okozta fertőzések lehetőségeinek megakadályozására prophylacticus célból. Mellékhatásként KIR eredetű zavarok, fülzúgás és -csengés, gyomor- és bélrendszeri panaszok, májműködési zavarok, láz, icterus, szív-ritmuszavarok és vérképzőrendszeri zavarok (thrombocytopenia, leukopenia) előfordulhatnak. A makrolidok mellé sorolhatóak a lincosamidok is.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ MAKROLID SZÁRMAZÉKOK:**

++**AKNEFUG-EL** oldat (10 mg erythromycinum), +**AKNEMYCIN** oldat (800 mg erythromycinum), kenőcs (500 mg erythromycinum), ++**ERYTHROTOP** granulátum sziruphoz (1.5 g erythromycinum), ++**MEROMYCIN** oldat (571 mg erythromycinum), filmtabl., (500 mg erythromycinum), +**ZINERYT** külsőleges oldat (1302 mg erythromycinum és 389 mg zincum aceticum dihydricum kombinációja). A külsőlegesen használt erythromycin tartalmú készítmények az acne minden formájában alkalmazható. A szervezetbe juttatott erythromycin napi adagja maximum 3 gramm.

+**ROVAMYCINE** filmtabl., (1,5 millió vagy 3 millió IU spiramycinum). Maximális adagja 9 millió IU/nap három részletre elosztva.

++**ROXITHROMYCIN Ratiopharm** filmtabl., (150 mg vagy 300 mg roxithromycinum), ++**RULID** filmtabl., (300 mg roxithromycinum), tableta suspensióhoz (50 mg roxithromycinum), Bakteriostaticus hatású félszintetikus makrolid antibiotikum. A roxithromycin az 50 S riboszóma alegységéhez kötődve gátolja a fehérjeláncok szintézisét. Maximális adagja 12 óránként 300 mg.

++**FROMLID** filmtabl., (250 mg vagy 500 mg clarithromycinum), granulátum suspensióhoz (125 mg clarithromycinum), ++**KLACID, CIDOCLAR** filmtabl., (250 mg vagy 500 mg clarithromycinum), ++**KLACID BABY** granulátum suspensióhoz (125 mg clarithromycinum), ++**KLACID TODDLER** granulátum suspensióhoz (250 mg clarithromycinum), ++**KLACID KID** granulátum suspensióhoz (250 mg clarithromycinum), ++**KLACID UNO** filmtabl., (500 mg clarithromycinum), ++**KLACID XL** filmtabl., (500 mg clarithromycinum), ++**LEKOKLAR** filmtabl., (250 mg vagy 500 mg clarithromycinum). A clarithromycint számos Gram pozitív és negatív kórokozó okozta fertőzésekben használják, de a legnagyobb napi adagban (500 mg 12 óránként) Haemophilus influenzae és Helicobacter pylori fertőzésekben alkalmazható.

++**SUMAMED** tabl. (500 mg azithromycinum), por syrúphoz (100 mg azithromycinum), ++**SUMAMED FORTE** por syrúphoz (200 mg azithromycinum), ++**SUMAMED S** filmtabl., (500 mg azithromycinum), ++**ZITROCIN** caps., (250 mg azithromycinum), filmtabl., (500 mg azithromycinum), por infúsióhoz (500 mg azithromycinum), ++**ZITROCIN** por syrúphoz (100 mg azithromycinum) ++**ZITROCIN FORTE** por syrúphoz (500 mg azithromycinum), ++**ZITROCIN S** filmtabl., (500 mg azithromycinum). Az azithromycin baktericid és bakteriosztatikus hatású készítmény, amely ellenáll a gyomor savanyú pH-nak és kevésbé kötődik a vér plazmafehérjéihez, ezért jól penetrál a szövetekbe és onnan a baktériumokba. Kiváló hatás érhető el az azithromycinnel szekszuális fertőzéseket okozó kórokozókkal szemben, de hatékony egyéb Gram negatív és pozitív aerob és anaerob baktériumok okozta fertőzésekben is. Az azithromycin farmakológiailag egyaránt sorolható a macrolidok, lincosamidok és streptograminok csoportjához. Maximális adagja 12 óránként 500 mg.

Lincosamidok a makrolid antibioticumok körébe is besorolhatók, melyek képviselője a clindamycin. A lincomycinből félszintetikus úton állítják elő. Baktericid és bakteriosztatikus (a dózistól és a baktérium érzékenységtől függően) hatásokkal egyaránt rendelkezik. A clindamicyn Gram pozitív aerob és anaerob baktériumok okozta fertőzésekben alkalmazható. Penicillinre kifejlődő allergia esetén is alkalmazzák a clindamycint. A clindamycint alkalmazzák felső és alsó légúti fertőzések, bőr és lágyrész fertőzések, csont és ízületi fertőzések, fog és fogíny fertőzések, endocarditis és malária esetén. Kiválasztódik a széklettel, az epével és a vizelettel. A clindamycin maximális napi adagja 3000 mg.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ LINCOSAMID SZÁRMAZÉKOK:**

++**DALACIN C** granulátum syrúphoz (150 mg vagy 300 mg clindamycinum), hüvelykrém (80 mg clindamycinum). ++**KLIMICIN** caps., (150 mg vagy 300 mg clindamycinum) inj. 300 mg clindamycinum).

#### **Chloramphenicol:**

A chloramphenicol volt az első antibioticum, amelyet teljes kémiai szintézissel az 1940-es években nagy mennyiséggel tudtak előállítani. Hatásmechanizmusát úgy fejtik ki, hogy a riboszómák 50 S alegységéhez kötődve reverzibilisen gátolja a mikrobák fehérjeszintézisét. Az emlősök sejtjeinek 80 S alegységéhez valamint az emlősök sejtjeiben található mitochondriumok 70 S alegységeihez a chloramphenicol nagyon kismértékben tud kapcsolódni, ezért az emlősök sejtjeire gyakorlatilag hatástalan. A chloramphenicol mellékhatásaiért viszont, bizonyos mértékben, felelős lehet annak kismértékű kapcsolódása a

80 S és 70 S alegységekhez. A chloramphenicol hatása általában bakteriostaticus hatás, de bizonyos baktériumok esetén (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) -cid hatást is kifejt. A gyomor és béltraktusból jól felszívódik s jól diffundál a legtöbb szövetbe és sejtbe. A szérumban található érték kb. 50%-a bejut a liquorba. A májban glukuronsavas konjugációt követően a vesén keresztül a vizelettel együtt kiürül.

A chloramphenicol három legfontosabb mellékhatása (a) az újszülöttekben a „gray baby syndrome” (hányás, cianózis, keringésösszeomlás), amely azon alapszik, hogy az újszülöttekben bizonyos enzimhiány miatt nem teljes a metabolizáció és gyógyszerterületadagolás tünetei jelennek meg. A második (b) mellékhatás az idioszinkrázia. Ekkor hypersensitiv reakciók jelennek meg (kiütés, gyógyszer-okozta magas láz), haemolysis (a glukóz-6-foszfát dehidrogenáz hiánya miatt) és neuritis nervi optici. A harmadik (c) pedig a haematológiai mellékhatás, amely összefügg a „gray baby syndrome”-val.

A chloramphenicol irreverzibilisen gátolja a májban található microsomalis enzimrendszereket, ezáltal megnyújtja más gyógyszerkészítmények (orális antidiabeticumok, orális anticoagulánsok) metabolizmusát, amely gyógyszerterületadagolási toxicus tüneteket eredményez az adott gyógyszereknél.

Számos esetben chloramphenicol rezisztencia is kialakul, amely az úgynevezett R-faktorhoz kötődik. Azok a kórokozók amelyek az R-faktoros génnel rendelkeznek, az acetiltranszferáz enzimmel inaktíválják a chloramphenicolt.

Ma a molekulát kizárólag akkor alkalmazzák, ha alacsonyabb toxicitású antimikróbás szer valamely okból kifolyólag nem alkalmazható. Maximális adagja 100 mg/kg/nap.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ CHLORAMPHENICOL SZÁRMAZÉK:**

Jelenleg kivonták a forgalomból (törzskönyvből törölték), de feltételezhető, hogy ismét bevezetik a jövőben az antimikróbás terápiába. Szemcseppbe (FONO) viszont alkalmazható.

### **Tetracyclinek:**

Az első széles spektrumú tetracyclin antibiotikumot a *Streptomyces aureofaciens*-ből izolálták 1948-ban. Ma már viszont elsősorban a tetracyclin származékok, mint felszintetikus készítmények, elhúzódó hatású molekuláit alkalmazzák terápiás célokra. Számos Gram + és – baktériumokra hatékony. Farmakológiai hatásaik alapján a tetracyclinek három fő csoportba oszthatók: 1). Rövid hatású készítmények, 2). Közepes hatástartamúak, valamint 3). Elhúzódó hatású gyógyszerkészítmények. Hatásmechanizmusuk alapján staticus hatást fejtenek ki, tehát a baktériumok szaporodását gátolják. Szinte teljes mértékben felszívódnak a gyomor-bél traktusból, s a plazmafehérjékhez igen jól kötődnek. Kiválasztásuk főképp a májon és az epén keresztül történik, ezért a tetracyclinek jelentős képviselője vesekárosodási zavarokban is alkalmazhatóak. A tetracyclineket alkalmazzák: 1). Atípusos pneumóniában (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*). 2). Lyme-borreliosis kezdeti stádiumában. 3). Nem specifikus urethritis, prostatitis és epididymitis kezelésére. 4). *Thrachoma* és *Chlamydia trachomatis* okozta fertőzésekben. 5). *Acne vulgaris*, *brucellosis*, *leptospirosis*, *amoebiasis*, *malaria* valamint *rickettsiosisok* kezelésére.

Mellékhatásként bőrkiütések, anaphylaxiás reakciók, fotoszenzitív bőrjelenségek, gastrointestinalis mellékhatások felléphetnek. A tetracyclin készítmények terhes anyáknál és 8 év alatti gyermekeknél sem alkalmazható. A tetracyclinek komplexképződés elkerülése végett (interakció) nem adhatók kalciumot, magnesiumot és alumíniumot tartalmazó

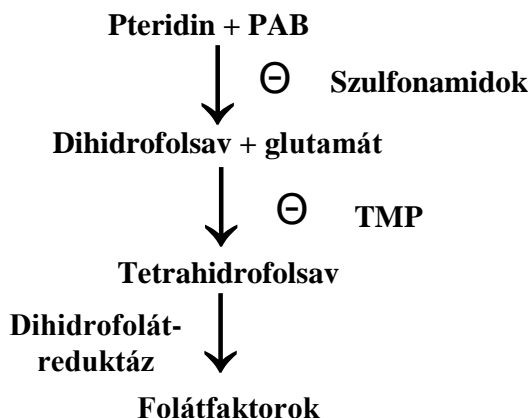
antacidokkal, vasat tartalmazó készítményekkel és natrium-hidrogén carbonát tartalmú gyógyszerekkel.

### FORGALOMBAN LÉVŐ TETRACYCLIN SZÁRMAZÉK:

++**DOXYPHARM** filmtabl., ++**DOXYPROTECT** (100 mg vagy 200 mg doxycyclinum).  
++**HUMA-DOXYLIN** caps., (100 mg doxycyclinum).

### 3). Folsavantagonisták

A folsavantagonisták csoportjába tartoznak a szulfonamidok és a trimetoprim (TMP). A szulfonamidok felfedezése 1932-ben történt (Domagk), aki megállapította, hogy a protosil nevű készítményből a szervezetben metabolizáció során para-amino-szulfobenzoesav képződik, amely felelős a bakteriosztatikus hatásért, amely a ma forgalomban lévő szulfonamidok alapszerkezeti struktúráját képezi. A szulfonamidok a hasonló kémiai szerkezetű para-aminobenzoesav molekulának a beépülését gátolják a sejtalba, s ezzel együtt elmarad a folsavszintézis és a sejtfaalképzés (31. ábra). Az ábrán (31. ábra) jól látható, hogy a szulfonamidok gátolják a dihidrofolsav képződését, míg a trimetoprim pedig egy lépéssel később gátolja a tetrahidrofolsav képződését, s így a folátfaktorok kialakulásának gátlása végett nem jön létre a sejtfaalképzés. A szulfonamidokat kombinálják TMP-vel, mert így a sejtfaalképzéshez szükséges tetrahidrofolsav és folátfaktorok képződése két különböző szinten gátolt.



31. Ábra

A készítmények orálisan adagolva jól felszívódnak, a szövetekben jól eloszlának és a liquorba is bekerülnek, ezért a meningitisek kezelésére is alkalmasak. A májban acetilálódnak és glükuronsavval konjugálódnak a metabolizmusuk folyamán, s a vesén keresztül kiürülnek a vizelettel együtt a szervezetből. Különösképpen az acetilált metabolitok vízben rosszul oldódnak, ezért kicsapódhatnak a vesében károsítva a tubulusokat. Ezért a szulfonamidok alkalmazása esetén bőséges folyadékbevitelre van szükség! Vese- és májelégtelenségben szulfonamidok alkalmazása kontraindikált.

A szulfonamidokat ma már önmagukban ritkán alkalmazzák, főképpen trimetoprimmal gyógyszerkombinációkban használják. A kombinált készítmény Gram pozitív és Gram negatív baktériumok ellen is hatékony. Újszülöttekben a szulfonamidok

bilirubinnal való kompetíció miatt „magicterust” okoznak, ezért újszülötteknél (2 hónapnál fiatalabb) tilos alkalmazni. Továbbá szoptatás alatt és a terhesség utolsó 3 hónapjában ugyancsak tilos használni terápiás céllal a szulfonamidokat.

A szulfonamidok terápiás indikációja kiterjed alsó és felső húgyúti fertőzések (nők visszatérő cystitisében), légúti fertőzések (sinusitis, otitis media), akut és krónikus bronchitis és pneumonia (H. influenzae, S. pneumoniae) kezelésére. Továbbá alkalmazhatók epeúti fertőzésekben, sepsis, meningitis (Gram negatív kórokozók esetén), valamint Pneumocystis carinii (AIDS) kezelésére. Az alkalmazott dózisok a fertőzés mértékétől függően 3-10 hétig terjedhet s elérheti a napi maximális 1200-1500 mg-ot.

A szulfonamidok gyógyszerinterakcióba lépnek a szérumfehérjékkel történő kompetíció miatt kumarinokkal (orális antikoagulánsok), orálisan alkalmazott antidiabetikumokkal és ciklosporinnal (transzplantatumok kilökődését gátolja). Napi adagja maximálisan két napon keresztül 2 x 3 tableta telítő adagként, majd 2 x 1 tableta fenntartóadagként alkalmazható.

A trimetoprim egyedül is jelentős antibakteriális hatással rendelkezik. Alkalmazása elsősorban szulfonamidokkal történő kombinációban történik. Mellékhatásai és alkalmazása a szulfonamidokéval megegyezik. Adagolása felnőtteknek általában 2 x 400 mg/nap, amely szükségképpen csökkenthető.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ SZULFONAMID SZÁRMAZÉKOK:**

++**COTRIPHARM** tabl., (400 mg sulfamethoxazolom és 80 mg trimetoprimum).

++**SUMETROLIM** tabl., (400 mg sulfadimidinum és 80 mg trimetoprimum), syrup, (2500 mg sulfamethoxazolom és 500 mg trimetoprimum 100 mg szirupban).

+**SEPTOSYL** szemkenőcs, (500 mg sulfadimidinum 5 g vazelin típusú kenőcsalapanyagban).

#### **4). Egyéb antibakteriális készítmények**

##### Nitrofurantoinok:

Több mint 50 évvel ezelőtt kerültek gyógyászati alkalmazásra, s a nitrofurantoint (heterociklikus struktúra) ma is alkalmazzák. Széles spektrumú antibioticum, alacsony koncentrációban bacteriostaticus magasabb koncentrációban bactericid hatású gyógyszerkészítmény. Hatásmechanizmusa kettős, mert (i) a baktériumsejtbe kerülve enzimatiskus változáson esik át a molekula, s így bénítja a fehérjeszintézisben résztvevő enzimeket, valamint (ii) interferál a baktérium DNS-el is. A nitrofurantoin elsősorban savas közegben hatékony, lúgos közegben csökken az aktivitása. Mikro- és makrokristályos formában kerül alkalmazásra. A vizeletben választódik ki, és így a vesében ér el maximális koncentrációt ezért az alkalmazási területe a húgyutak fertőtlenítése. Csökkent veseműködést mutató betegeknél nem alkalmazható. Napi négy alkalommal maximum 100 mg adható a készítményből.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ SZÁRMAZÉK:**

+**NITROFURANTOIN** tabl., (100 mg nitrofurantoinum).

##### Polymyxinek:

Polipeptid típusú antibiotikumok melyeknek az A,B,C,D, és E isomerjei ismeretesek. Hatásmechanismusuk folyamán a baktériumok sejtmembránjában lévő foszfolipidekhez kapcsolódnak, s így permeabilitásváltozást okoznak a sejtmembránban, amely a baktériumsejt elhalását okozza. Jelenleg már csak a polymyxin B-t használják szemcseppként a terápiában conjunctivitis, keratitis valamint cornealis ulceratio kezelésére. Orális és parenterális alkalmazásra ma már a polymyxineket nem alkalmazzák számos szisztémás mellékhatásaik (vesekárosodás, neuropathia, psychosis) miatt.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ SZÁRMAZÉK:**

**+OFTALMOTRIM** szemcsepp, (10000 NE polymyxinum B és 1 mg trimethoprimium kombinációja). Adagja 4x1 csepp naponta.

#### Fluorokinolonok:

A fluorokinolonok szintézise az 1960-as években kezdődött a nalidixsav előállításával. A fluorokinolonok alapvetően különböznek az alapvegyülettől (nalidixsav), s hatásmechanizmusukat a DNS szintézis gátlásával fejtik ki úgy, hogy gátolják a DNS-giráz enzim működését. A fluorokinolonok (-cid hatásúak) a DNS szintézis gátlása mellett az RNS szintézist is gátolják, s így a fehérjeszintézist. A legtöbb Gram negatív baktérium érzékeny a nalidixsavra és a fluorokinolonokra. A fluorokinolonokat alkalmazzák húgyúti fertőzések és hasmenéses kórképek kezelésére. A fluorokinolonok alkalmazhatók enterálisan és parenterálisan egyaránt. A nalidixsav együttadása kerülendő Mg és Al tartalmú antacidumokkal, hiszen a komplexképzés csökkenti a gyógyszerek hatását.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ FLUOROKINOLON SZÁRMAZÉKOK:**

**+NEVIGRAMON** caps., (500 mg acidum nalidixicum). Napi adagja 4x2 capsula folyamatosan 1 héten keresztül.

**+NOLICIN** és **+NOLICIN-S** tabl., (400 mg norfloxacinum). **+NORFLOXACIN-ratiopharm** tabl., (400 mg norfloxacinum). Napi adagja 2x1 tableta.

**++CIFLOXIN** tabl., (250 mg, 500 mg vagy 750 mg ciprofloxacinum). **++CIFRAN** tabl., (250 mg vagy 500 mg mg ciprofloxacinum). **+CILOXAN** szem és fülcsepp (15 mg ciprofloxacinum 5 ml steril oldatban). **+CIPLOX** tabl., (250 mg vagy 500 mg ciprofloxacinum). **++CIPROBAY** tabl., (250 mg vagy 500 mg ciprofloxacinum), inf., (100 mg, 200 mg vagy 500 mg ciprofloxacinum), fülcsepp (2 mg ciprofloxacinum és 10 mg hydrocortisonum 1 ml-es suspensióban). **++CIPROFLOXACIN-ratiopharm** tabl., (250 mg, 500 mg vagy 750 mg ciprofloxacinum). **++CIPRUM** tabl., (250 mg, 500 mg vagy 750 mg ciprofloxacinum). **++CYDONIN** tabl., (100 mg, 250 mg vagy 500 mg ciprofloxacinum). Napi adagja 2 x 500 mg, a fertőzés súlyosságától függően maximum 4 héten keresztül.

**+FLOXAL** szemcsepp és szemkenőcs (15 mg ofloxacinum 5 ml szemcseppben és 9 mg ofloxacinum 3 g kenőcsben). Gram negatív és pozitív baktériumok okozta conjunctivitis keratitis és chlamydia fertőzések kezelésére alkalmazzák. **++OFLOXACIN-B** tabl., (200 mg vagy 400 mg ofloxacinum). **++OFLOXACIN-B-TRIO** tabl., (200 mg vagy 400 mg ofloxacinum). **++TARIVID**, inf., (200 mg ofloxacinum). **++ZANOCIN. OFLOGEN** tabl., (200 mg ofloxacinum). Felső légúti fertőzések, fül-orr-gégészeti infekciók, pneumoniák, csont-ízületi valamint vese és húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazzák, akkor ha a



fertőzéseket elsősorban Gram negatív kórokozók váltották ki. Maximális napi adagja az orális ofloxacin tartalmú készítményeknek 2 x 400 mg.

### 5). Mycobaktérium ellenes szerek

A mycobaktériumok által kiváltott fertőzések krónikus lefolyásúak, s a megbetegedések járhatnak jellemző tünetekkel, de tünetmentesek is lehetnek. A megbetegedések 3 fő csoportját a (i) Mycobacterium tuberculosis, (ii) a Mycobacterium leprae valamint (iii) az atípusos mycobacteriumok kórokozói hozzák létre.

(i) Mycobacterium tuberculosis okozta fertőzések (antituberculosicumok) és kezelésük:

Az antituberculosicus kezelés célja (a) a fertőzőképesség megszüntetése, (b) a gyógyszerrezisztencia kialakulásának megelőzése és (c) a teljes gyógyulás elérése.

A Mycobacterium tuberculosis lassan szaporodó aerob baktérium, s így a környezet (szövet) oxigénellátása alapvető fontosságú. A csekély oxigénellátás és a savas pH előnytelen környezet a baktérium számára. A Mycobacterium tuberculosis hosszú ideig életképes marad, hiszen alacsony anyagcsereszintre képes a baktériumsejt beállni. Antituberculosicus szerként alkalmazható a streptomycin, a rifampicin, az isoniazid és a pyrazinamid.

Az antituberculosicumokat két csoportra oszthatjuk. Az első csoport tagjai azok a szerek amelyek rövid és intenzív kezelés során alkalmazhatók. Az isoniazid és a rifampicin tartozik ebbe a csoportba. Kiegészítésként kombinálják ezt a két gyógyszerkészítményt pyrazinamiddal, ethambutollal és streptomycinnel. Az antituberculosicumok második csoportjába azok a szerek tartoznak, amelyek önmagukban kevésbé hatékonyak és sokféle mellékhatással rendelkeznek. A második csoport tagjai a para-amino salicilsav (PAS), a thioamidok, acycloserin, a kanamycin, az amikacin, a capreomycin és a thiacetazon.

### FORGALOMBAN LÉVŐ ANTITUBERCULOTICUMOK:

**+ISONICID** tabl., (50 mg vagy 100 mg isoniazidum). Az isonicotinsav hidralazidja. Az isoniazid hatásmechanizmusa kettős. Egyrészt (1) abban nyilvánul meg, hogy a mucosav (mycobacteriális sejtfal felépítésében fontos) szintézisét gátolja s így a baktériumsejt membránpermeabilitása fokozódik, amely a baktérium elhalását idézi elő. Másrészt (2) az isoniazid NAD metabolitként viselkedik, zavarva a Mycobacterium tuberculosis anyagcsere-folyamatait. Az isoniazid orális formában jól alkalmazható antituberculosicum. Mellékhatásai a kezelés időtartamától és az alkalmazott dózis nagyságától függ. Mellékhatásként perifériás neuropathia, psychoticus reakciók, mentális zavarok, láz, kiütések, vasculitis, hepatitis, hasmenés vagy székrekedés előfordul. Az isoniazid gyógyszerkölsönhatásba lép phenytoinnal, mert annak csökkenti a metabolizmusát. Ezért phenytoin (antiepilepticum és antiarrhythmias szer) túladagolás tünetei jelentkezhetnek. Az isoniazid fokozza a paracetamol okozta májkárosodás veszélyét. Ezért együttadásukat lehetőleg kerülni kell. Az isoniazid adagja naponta 300-500 mg (3 részletre elosztva) 3-4 hónapon keresztül. Más antituberculosicumokkal kombinálható.

**++RIFAMED** filmtabl., (150 mg vagy 300 mg rifampicinum). Széles spektrumú a Gram pozitív és negatív kórokozókra ható macrocyclosus antibioticum. Hatásspektruma kiterjed a Mycobacterium tuberculosis, a Mycobacterium kansasii, a Mycobacterium marinum, a Chlamydia trachomatis, Haemophilus influenzae baktériumokra. A tuberculosis valamennyi formájában használatos főképpen kombinációban alkalmazzák isoniaziddal együtt. Icterus és hepatitis utáni állapotokban kontraindikált az alkalmazása. A lepra kezelésére is alkalmazzák.

Tuberculosisban a rifampicin napi adagja 600 mg néhány hónapon keresztül. A lepra kezelésére pedig ugyan csak 600 mg a dózisa, de havonta egyszer kombinálva dapsonnal és clofaziminnel. Mellékhatásként a vizeletet, székletet, nyálat és könnyet narancsvörösre színezhetsi. A látás kontaktlencsék maradandó elszíneződését okozza. Viszketés, hányinger, hányás, fejfájás, ataxia, látászavar, psyches zavarok előfordulnak. A rifampicin gyógyszerkölsönhatásba lép antacidumokkal, opiátokkal és anticholinergicumokkal. A rifampicin mint enziminduktor növeli a májban a corticosteroidok, phenitoin, orális anticoncipienssek, orális antidiabeticumok, anticoagulánsok, narcoticumok, beta-blokkolók, dapson, cyclosporin, verapamil, cimetidin és enalapril metabolizmusát. Ezért rifampicin kezelés alatt az említett gyógyszerek dózisait növelni kell. A máj- és vesefunkciókat a kezelés során havonta ellenőrizni kell.

+**PYRAZINAMID** tabl., (500 mg pyrazinamidum), **PYRAZINAMID-PP** tabl., (500 mg pyrazinamidum). A készítményeket étkezés után kell bevenni. Alkalmos a tuberculosis akút és krónikus formáinak kezelésére. A pyrazinamid kizárólag más tuberculoticumokkal együtt, kombinációban alkalmazható. A kombináció azért elengedhetetlen, mert önmagában alkalmazva pyrazinamiddal szemben néhány napon belül rezisztencia alakul ki. „Sterilizáló” szer, amely a savas közegben nyugalmi állapotban lévő baktériumokra is hat. A pyrazinamidot a betegek jól tűrik, mellékhatása nem jelentős, kivéve a májkárosító hatás. A májfunkciót ellenőriztetni kell, mert a betegek 15%-nál jelentkezik ez a mellékhatás. Gyógyszerkölsönhatásba lép izoniaciddal, köszvényellenes szerekekkel, orális antidiabeticumokkal. A kezelést 8-10 hónapon keresztül kell folytatni. Maximális adagja 3.0 gramm naponta.

+**SURAL** tabl., (250 mg ethambutolum). A kórokozók nukleinsavszintézisébe avatkozik be. Tuberculosis esetén alkalmazzák. Mellékhatásként neuritis nervi optici, látótérbeszűkülés valamint a vörös és zöld szín érzékelésének zavara jelnelhet meg. A kezelés abbahagyásakor a mellékhatások is megszűnnek. Napi adagja maximum 2 gramm egyszeri adagolással 60 napon keresztül (kombinálva más antituberculoticumokkal), majd folytatva a kezelést ugyancsak más antituberculoticumokkal kombinálva csökkentett adaggal alkalmazható az ethambutol további 4-5 hónapon keresztül.

++**RIFAZID** filmtabl., (150 mg vagy 300 mg rifampicinum valamint 100 mg és 150 mg izoniazidum kombinációja). Baktericid hatású gyógyszerkészítmény, az RNS polimerizáció gátlásával hat. A „-cid” hatás az extra- és intracellulárisan jelenlevő kórokozókra egyaránt megmutatkozik. A rifampicin egyik májban keletkező metabolitja ugyancsak baktericid hatású molekula. Alkalmazzák a tuberculosis valamennyi formájában. Terhességben és szoptatás alatt ellenjavallt, mert állatkísérletekben teratogén hatást mutat. Epilepsziásoknál rohamot provokálhat, ezért alkalmazásakor igen nagy elővigyázatosság szükséges. A Rifazid gyógyszerkölsönhatásba lép antacidumokkal, opiátokkal és anticholinergicumokkal. Ilyenkor a rifampicin hatás csökken. A májfunkciókat rendszeresen (havonta egyszer) ellenőrizni kell. A terápiás kezelést 6 hónapon keresztül szükséges folytatni, az első három hónapban napi 3 Rifazid, majd napi 2 tablettával és ethambutollal kombinálva.

## 6). Gombaellenes (antifungális) készítmények

A gombák a súlyos szisztémás fertőzéseken kívül lokálisan a húgyutak, bőr- és nyálkahártya betegségeit is számos esetben előidéznek. A helyi és általánosan alkalmazott gombaellenes szereket két nagy csoportra oszthatjuk: a (i) poliének és (ii) az azol származékok csoportjára.

(i). A poliének legfontosabb képviselője az amphotericin B és a nystatin, amelyek makrolid antimycoticumok. Az amphotericin B az alkalmazott koncentráció függvényében fungicid vagy fungistaticus hatású lehet. Az amphotericin B a gombák sejtmembránjában az ergosterolhoz kötődve megváltoztatják (megnövelik) a sejtfa permeabilitását, amely a gombasejtek pusztulását idézi elő. Alkalmazzák sistemás mycosisokban. A molekula hatékony a candida fajok többségével szemben, így a készítmény alkalmazható pl., Candida albicans, Candida lusitanae és Candida glabrata fertőzésekben. Mellékhatásként láz, hányinger, hányás, anaphylaxiás reakciók, nephrotoxicitás, anaemia, vérnyomáscsökkenés és központi idegrendszeri görcsök alakulhatnak ki. A készítmény aminoglikozidokkal együttesen alkalmazva növeli a vesetoxicitást. Digitális készítményekkel együtt adva pedig fokozza a szöveti kálium veszteséget. Az amphotericin B technológiai eljárásokkal olyan gyógyszerkészítményekké alakítható, amelyek csökkentik az eredeti molekula mellékhatásait mert a szervezet sokkal jobban tolerálja azt. A poliének csoportjába tartozó nystatin a béltraktusból nem szívódik fel, ezért lokálisan alkalmazható.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ (POLIÉN) GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK:**

++**ABELCET** suspenzió infúzióhoz (100 mg amphotericinum B phospholipidekkel képzett komplexe). ++**AMBISOME** por infúzióhoz (50 mg amphotericinum B), ++**AMPHOCIL** por infúzióhoz (50 mg vagy 100 mg amphotericinum B). ++**FUNGIZONE** por infúzióhoz (50 mg amphotericinum B). Az amphotericin adagolása 14 napon keresztül napi 400-500 mg.

+**NYSTATIN** drg., (500,000 IU nystatinum). A nystatin specifikus hatású az élesztőgombákkal szemben, azok légzését, cukorfelhasználását és fehérjeszintézisét gátolja. Alkalmazzák az emésztőtraktus gombás (Candidák okozta) fertőzéseinek kezelésére. Maximális napi adagja 3 x 2 draszté.

(ii) Azol származékok: Az azol származékok kémiai szerkezet alapján további két csoportra oszthatók, az **(a)** imidazolok (clotrimazol, miconazol, ketoconazol) és **(b)** a triazolok (fluconazol, itraconazol, metronidazol) csoportjára.

A clotrimazol, miconazol és ketoconazol tartalmú készítmények a bőr és külső nemi szervek gombás és Candida (Candida albicans), valamint dermatophytonok (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton) által okozott fertőzések kezelésére alkalmazható, széles spektrumú gombaellenes szer. Nőgyógyászatban a hüvely Candida és Trichomonas okozta fluor kezelésére szolgál helyi alkalmazásként. A készítmény nem kerülhet a szem-, a száj és az ornyálkahártyára az alkalmazás folyamán. Hatásmechanizmusuk a gombák ergoszterin szintézisének gátlásában nyilvánul meg. Gátolják a sejtmembrán szintézisét, a gomba így elpusztul.

A fluconazol, itraconazol és metronidazol alkalmazható nem csak helyileg és külsőleg, hanem szisztémás gombafertőzések eseteiben orálisan tablettá, capsula, vagy parenterálisan infúzió formájában is.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ (AZOL) GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK:**

+**CANDIBENE** hüvelytabl., (100 mg vagy 200 mg clotrimazolom). A krém 1%-os (200 mg vagy 300 mg clotrimazolom), A spray 1 %-os (200 mg vagy 300 mg clotrimazolom). +**CANESTEN** hüvelytablettá (100 mg clotrimazolom). A krém és oldat egyaránt 200 mg clotrimazolom-ot tartalmaz. +**CANIFUG Cremolum** hüvelykúp (100 mg clotrimazolom),

+**CANIFUG** spray (10 mg clotrimazolum) és krém (10 mg clotrimazolum). **CLOTTRIMAZOL AL** hüvelytabletta (100 mg vagy 200 mg clotrimazolum). A készítményeket naponta egy maximum két alkalommal használhatók a fertőzött területen. Szájon át **TILOS** az alkalmazásuk.

+**MYCOSOLON** kenőcs (300 mg miconazolum és 37.5 mg mazipredonium kombinációja). Gombaellenes és gyulladáscsökkentő hatása. A gomba ellenes hatás mellett Gram + baktériumok okozta fertőzésekben is használatos. A mazipredon gyulladáscsökkentő és viszketést gátló hatással rendelkezik. Naponta a kezelendő bőrfelületet maximum 2x be kell kenni.

++**NIZORAL** tabl., (200 ketoconazolum), +**NIZORAL** krém (20 mg ketoconazolum grammonként), +**NIZORAL** sampon (20 mg ketoconazolum grammonként). A hatóanyag fungicid és fungisztaticus hatása. A lokális kezeléssel kívül (bőr, haj és körömfertőzések), a tablettát a gyomor- béltraktus fertőzéseire és más szisztémás fertőzésekre (candidosis, histoplasmosis, blastomycosis) alkalmazzák. A liquorba nem jut be, ezért gombák okozta meningitisek kezelésére nem alkalmas. A tablettát naponta egyszer étkezés közben kell bevenni. A külsőlegesen alkalmazandó készítmények pedig maximum 2x alkalmazhatók naponta.

+**DIFLUCAN** caps., (50 mg, 100 mg, 150 mg vagy 200 mg fluconazolum), susp., (10 mg vagy 40 mg fluconazolum), inf., (2 mg/ml fluconazolum). +**FLUCONAZOL-Ratiopharm** caps., (50 mg, 100 mg, 150 mg vagy 200 mg fluconazolum). +**MYCOSYST** caps., (50 mg, 100 mg, 150 mg vagy 200 mg fluconazolum), inf., (2 mg fluconazolum milliliterenként). +**MYCOSYST-GINO** caps., (150 mg fluconazolum). +**NOFUNG** caps., (50 mg, 100 mg vagy 150 mg fluconazolum). A fluconazol Candida és Cryptococcus által okozott fertőzésekben alkalmazható. Dermatomycosisok (tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor) kezelésére, amikor Candida gombafajok okozzák a fertőzést. A fluconazol gátolja a máj cytochrom P450 enzimek működését, ezért gátolja néhány gyógyszer (pl., cisaprid: gastrointestinalis prokineticus készítmény) hatását. Fokozza a gyomor és béltraktus motilitását. A cisapridot gastroparesis esetén alkalmazzák.) lebontását. Orális kezelés során a maximális napi adag ne lépje túl a 400 mg-ot. Alkalmazása a betegség függvényében 6-8 hétig szükséges.

+**ORUNGAL**, +**CLADOSTAD**, +**ITRACONASOL RATIO** caps., (100 mg itraconazolum). Gombafertőzésekben alkalmazzák dermatológiában, nőgyógyászatban (vulvovaginitis candidosa), továbbá szisztémás mycosisokban (aspergillosis, candidosis, cryptococcosis). Maximális adagja 200 mg/nap 2 hónapon keresztül.

+**KLION**, +**SUPPLIN**, +**METRONIDAZOL HUMAN** tabl., (250 mg metronidazolum), hüvelykúp (500 mg metronidazolum), infusio (500 mg metronidazolum 100 ml infusióban). Férfi és női húgyivarszervi fertőzések kezelésére szolgál. Gombaellenes hatása mellett baktericid hatással is rendelkezik. Maximális adagja 2 x 500 mg naponta 10 napon keresztül. Kivételes esetben gyorsterápiaként az első 2 napban naponta 2 gramm is alkalmazható, majd ezt követő napokban csökkentjük a dózis nagyságát a felére.

+**KLION D** hüvelytabletta, (100 mg metronidazolum és 100 mg miconazolum kombinációja). Alkalmazzák hüvelyi trichomoniasis lokális kezelésére. Naponta 1-szer este alkalmazható.

## 7). Vírus ellenes gyógyszerek

A vírusok az élő sejteken belül szaporodnak felhasználva az „anyasejtek” enzimrendszerét, energiakészletét és életfontosságú molekuláit (pl., aminosavak,

nukleinsavak, fehérjék, cukrok). A vírusok önálló anyagcserefolyamatainak hiánya miatt nehéz a gyógyszeres terápia abból a szempontból, hogy csupán a vírusfertőzött sejteket és a vírusok szaporodását (replicatio) gátoljuk meg nem akadályozva az életfontosságú funkcióikat ellátó ép sejtek, szövetek és szervek működését. A vírusellenes szereket alkalmazzák az influenza megelőzésére, a herpes simplex és varicella zoster kezelésére, az életet és látást veszélyeztető cytomegalovírus okozta fertőzések gyógyítására, a HIV és AIDS fertőzés kezelésére valamint a hepatitis B és C gyógyítására. A vírusellenes szerek vírusspecifikus enzimek felhasználásával fejtik ki a virusszaporodást gátló hatásaikat.

A vírusellenes készítményeket négy fő csoportra oszthatjuk:

- A). A humán herpeszvírusok gyógyszerei (nukleozid analógok)
- B). Interferonok, a hepatitis B és C, az AIDS, és a sclerosis multiplex (SM) kezelése.
- C). Antiretrovirális vegyületek.

Protease inhibitorok.

Nukleozid reverztranszkriptáz bénítók.

Nem-nukleozid reverztranszkriptáz bénítók.

Neuraminidase inhibitorok.

- D). Egyéb vírusellenes készítmények.

- A). A humán herpeszvírusok gyógyszerei (nukleozid analógok)

A csoport tagjai (aciclovir, valganciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir) mint nukleozid analógok, a herpes vírusok foszfokináz enzimjének aktivitásfokozásával nagy mennyiségben átalakítják a nukleozidokat monofoszfáttá, majd a további foszforiláció következtében keletkező nukleozid-trifoszfát gátolja a herpes vírusok szaporodását. A vírus szaporodásgátlása egyrészt a DNS-lánctermináció, másrészt a víruseredetű DNS-polimerázzal történő komplexképződés miatt következik be. Az aciclovir, mint a csoport legkorábban felfedezett tagja, egy specifikus molekula, hiszen csak a vírussal megfertőzött sejtben fejt ki a hatását, hiszen a vírusspecifikus DNS-polimerázt gátolja.

A herpesvírus ellenes szerekkel szemben rezisztencia alakulhat ki, amely létrejöhet (i) a víruseredetű foszfokináz enzimhiányos mutánsok létrejöttével, (ii) a víruseredetű foszfokináz szubsztrátspecifitásának megváltozása, (iii) a víruseredetű DNS-polimeráz változása, amely nem képez már komplexet a trifoszforilált aciclicus nukleozidokkal. A nukleozid analógokat alkalmazzák a nyálkahártya és a bőr Herpes simplex fertőzéseinek kezelésére beleértve a genitális herpesz infekciókat is. Varicella és Herpes zoster okozta fertőzésben is hatékonyak. Mellékhatásként erythema, gasztrointesztinális tünetek, neurológiai tünetek és hematológiai tünetek megjelenhetnek, amelyek a kezelés abbahagyását követően megszűnnek.

#### **FORGALOMBAN LÉVŐ NUKLEOZID ANALÓGOK (herpesvírus ellen):**

+**ACICLOVIR AL** tabl., (200 mg, 400 mg vagy 800 mg aciclovirum). Krém (50 mg aciclovirum 1 g krémbe). +**ACYCLOSTAD** krém (50 mg aciclovirum 1 g krémbe). ++**HERPESIN** tabl., (200 mg vagy 400 mg aciclovirum).inj., (250 mg aciclovirum), krém (5% aciclovirum). +**TELVIRAN** tabl., (200 mg, 400 mg vagy 800 mg aciclovirum), szemkenőcs (3% aciclovirum)., krém (5% aciclovirum).+**VIROLEX** tabl., (200 mg aciclovirum), por inf.-hoz (250 mg aciclovirum)., szemkenőcs (3% aciclovirum)., krém (5%

aciclovirum). ++**ZOVIRAX** susp., (200 mg aciclovirum 5 ml suspensióban), krém (50 mg aciclovirum). Maximális napi adagja orálisan 1200 mg lehet.

+**VECTAVIR** krém (1% penciclovirum).

+**FAMVIR** filmtabl., (125 mg vagy 250 mg famciclovirum). Maximális adagja 1000 mg/nap ét részletre elosztva.

++**CYMEVENE iv.** injectio infusiohoz (500 mg ganciclovirum). Alkalmazzák fenyegető cytomegalovirus (CMV) fertőzésekben amikor a látást és az életet veszélyezteti az immunrendszer (AIDS) károsodása. Maximális adagja 6 mg/kg naponta, 3 héten keresztül.

+**VALCYTE** filmtabl., (450 mg valganciclovirum). Ugyancsak akkor alkalmazható mint az előző (Cymevene) készítmény, tehát az életet veszélyeztető immunhiányos állapotokban (AIDS). Maximális adagja 900 mg/nap.

B). Interferonok, a hepatitis B és C, az AIDS, és a sclerosis multiplex (SM) kezelése.

Az AIDS immunhiányos tünetegyüttes (acquired immunodeficiency syndrome). Az AIDS vírusát 1983-ban izolálták először és HIV (human immunodeficiency virus) vírusnak nevezték el. Az interferonok  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  és  $\omega$  struktúrái ismertek. Az interferonok a sejtfelszín receptoraihoz kötődnek, fehérje és enzimindukciókat váltanak ki, amelyek meggátolják a vírus sejtbe történő behatolását, valamint a vírus RNS és fehérjeszintézisét. Az interferonok elsősorban az RNS típusú vírusok ellen hatékonyak. Az interferonok aktiválják a T-lymphocytákat, amelyek fontos szerepet játszanak az immunmodulátor hatásban. Az interferonokat alkalmazzák a hepatitis B és C kezelésére. Továbbá HIV fertőzésekben, elsősorban az interferon alpha, gátolják a vírus replikációját. Papillomavírusok okozta bőrelváltozások kezelésére is alkalmazzák AIDS betegekben. Az AIDS betegséghez társult Kaposi-sarcomában, amelyet a humán Herpes vírus okoz, s amikor még minimális immunválasz működik, az interferon alpha kezelés teljes gyógyuláshoz vezet. Alkalmazható az interferon alpha follicularis non-Hodgkin syndromában, „hajás sejtes” (hairy cell) leukémiában (annak elsődleges gyógyszere), myeloid leukémiában és myeloma multiplexben is. Az interferon készítményeket hepatitis B és C vírusfertőzésekben más antivirális készítményekkel kombinációban alkalmazzák. Az interferonkezelést a betegek jól tolerálják, mellékhatások nem jellemzőek, nagyobb adagok viszont alvászavart, izomfájdalmakat, lázat és zavartságot okozhatnak. Az interferon alkalmazása ellenjavallt dekompenzált máj cirrhosisban valamint autoimmun betegség fennállása esetén.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ HEPATITIS ÉS AIDS ELLENES SZEREK:**

+**EGIFERON** inj., porampulla ( $10^6$  IU vagy  $3 \times 10^6$  IU alpha interferonum, illetve az interferonok keverékét tartalmazza), gél (50000 IU alpha interferonum). +**INFERGEN** oldat inj.-hoz (9  $\mu$ g alpha interferonum, interferon alpha con-1 166 aminosavból álló készítmény). Az injectio adagolása 2 héten keresztül maximálisan naponta  $3 \times 10^6$  IU. Krónikus hepatitis C kezelésére is alkalmas. A gél alkalmazása naponta 4-5 alkalommal általában 10 napon keresztül, de 12 hétig is eltarthat Herpes simplex és Verruca vulgaris fertőzésekben.

+**ROFERON A** inj. ( $3 \times 10^6$ ,  $4.5 \times 10^6$ ,  $6 \times 10^6$ ,  $9 \times 10^6$  vagy  $18 \times 10^6$  IU alpha-2a interferonum). Adagja kezdetben, a betegség súlyosságától függően maximálisan  $18 \times 10^6$  IU/nap, amely szükség szerint csökkenthető  $3 \times 10^6$  IU/nap-ra. A kezelést 4-6 hónapon keresztül kell folytatni.

+**INTRON A** inj., (3 x 10<sup>6</sup> ,5 x 10<sup>6</sup> vagy 10 x 10<sup>6</sup> IU alpha-2b interferonum). +**INTRON A MULTI-DOSE** injectios pen (18 x 10<sup>6</sup>, 30 x 10<sup>6</sup> vagy 60 x 10<sup>6</sup> IU alpha-2b interferonum). A készítmények előállítására rekombináns DNS technikával történik leukocytákból nyert interferon alpha-2 génnel, hibridizált plazmidot tartalmazó E. coli segítségével.

+**PEGINTRON** inj – KIT (50 µg, 80 µg, 100 µg, 120µg, vagy 150 µg alpha-2b peginterferonum). Kizárólag idült hepatitis C fertőzésekben alkalmazzák hat hónapon keresztül, heti 1µg/kg adagban. Más antivirális készítményekkel (pl., ribavirin) kombinációban is alkalmazzák a hepatitis C vírusfertőzés kezelésére.

+**COPEGUS** filmtabl., (200 mg ribavirinum). +**REBETOL** caps., (200 mg ribavirinum). A hepatitis C okozta vírusfertőzésekben alkalmazzák alpha-2a interferonnal vagy peginterferonnal kombinálva. Az inhalációs port csecsemőknél és gyermekeknél alkalmazzák respiratory syncytial virus (RSV) okozta súlyos bronchitisekben. A kezelés 1 évig is tart, maximum 1200 mg/nap dózissal.

++**ZEFFIX** filmtabl., (100 mg lamivudinum). ++**ZEFFIX** oldat (5 mg lamivudinum 1 ml oldatban). A készítmény nukleozid és nukleotid reverztranszkriptáz bénító, alkalmas a Hrepatitis B kezelésére. Trifoszfátá alakított komponense gátolja a hepatitis B vírus szaporodását. HIV okozta infekciókban nem alkalmazzák. Maximális adag 100 mg/nap.

+**AVONEX** inj., (30 µg beta-1a interferonum). +**REBIF** inj., (22 µg beta-1a interferonum). A beta-1a interferonum készítmények kivételes csoportot alkotnak, s a teljesség kedvéért említjük itt meg, hiszen a relapsusokkal-remissiókkal járó sclerosis multiplex (SM) kezelésére szolgálnak, nem pedig a hepatitis vagy a HIV fertőzésekre. A beta-1a interferon mellékhatásként influenza szerű tüneteket okoz. Epilepsziások, terhesek és depressziós betegeknek tilos az alkalmazása. Adagja általában heti 1 injectio, maximálisan 3 injectio/hét.

+**BETA FERON** inj., (9.6 x 10<sup>6</sup> IU beta-1b interferonum). Ugyancsak az SM kezelésére szolgál. A kezelés 2 évig is eltarthat az SM tünetek előrehaladásának megakadályozása érdekében. Adagja másnaponként 1 injectio.

### C). Antiretrovirális vegyületek.

#### Protease ihibitorok.

#### Nukleozid és nukleotid reverztranszkriptáz bénítók.

#### Nem-nukleozid reverztranszkriptáz bénítók.

#### Neuraminidase inhibitorok.

Protease ihibitorok. A HIV-1 és HIV-2 vírusok aszpartil proteáz enzim peptidomimetikus inhibitorai. A HIV vírusok így nem képesek a gag-pol-polyprotein prekursor létrehozására, ezért a fejletlen morfológiájú HIV részecskék további fertőzést már nem okoznak. Szelektív affinitással rendelkeznek a HIV proteáz enzimekhez és csak kismértékben a humán aszpartil proteáz működését. A proteáz inhibitorokra érzékenyek a HIV AZT-rezisztens törzsei is.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ PROTASE INHIBITOR:**

++**NORVIR** caps., (100 mg ritonavirum). Oldat (80 mg ritonavirum). Más antiretrovirális nukleozid analógokkal kombinálva a HIV-1 vírussal fertőzött betegek kezelésére alkalmas. Maximális adagja 1200 mg/nap 2 héten keresztül.

Nukleozid és nukleotid reverztranszkriptáz bénítók.

A csoportba tartozó vegyületek nukleozidanalógok, amelyek a sejtekbe diffundálva az ott lévő foszfokinázok hatására nukleozid-trifoszfáttá alakulnak, s így „hamis” és „darabolt” RNS-DNS hibridláncok jönnek létre. Az egész vírus RNS-DNS szintézisének a folyamatát tehát a trifoszfátált-nukleozidanalógok gátolják részben a DNS-lánc terminálásával, részben pedig a reverz-transzkriptáz működésének blokkolásával. A máj enzimszisztémát is meg kell ellenőrizni a kezelés alatt. A készítmények alkalmasak kombinációban a HIV fertőzöttek antiretrovirális kezelésére.

**FORGALOMBAN LÉVŐ NUKLEOZID ÉS NUKLEOTID REVERZTRANZKRIPTÁZ BÉNÍTÓK:**

++**VIDEX EC** caps., (250 mg vagy 400 mg didanosinum). Maximális adag 2 x 200 mg/nap.  
++**ZERIT** caps., (15mg, 20 mg, 30 mg vagy 40 mg stavudinum). ++**ZERIT** por oldathoz (1 mg stavudinum 1 ml oldatban). Maximális adag 2 x 40 mg/nap.  
++**ZEFFIX** filmtabl., (100 mg lamivudinum). ++**ZEFFIX** oldat (5 mg lamivudinum 1 ml oldatban). Maximális adag 100 mg/nap. A hepatitis B kezelésére szolgál. HIV fertőzésben nem használják.  
++**TRIZIVIR** filmtabl., (300 mg abacavirum, 150 mg lamivudinum és 300 mg zidovudinum kombinációja). HIV fertőzöttek kezelésére alkalmazzák. Adagja 2 x 1 filmtabletta/nap. A kezelést hónapokig kell folytatni.

Nem-nukleozid reverztranszkriptáz bénítók.

A csoportba tartozó készítmények szelektíven csak a HIV-1 reverz transzkriptázt bénítják, a HIV-2-t nem, így nincs szükségük sejten belüli további metabolizációra ahhoz, hogy aktívan gátolják az enzim működését. Tehát a kifejlesztett hatás nem kompetitív, amely azt jelenti, hogy közvetlenül a reverz-transzkriptáz aktív helyére kötődik a gyógszer.

**FORGALOMBAN LÉVŐ NEM-NUKLEOZID REVERZTRANZKRIPTÁZ BÉNÍTÓ:**

++**VIRAMUNE** tabl., (200 mg nevirapinum). Alkalmazzák HIV vagy más immunhiányos fertőzések kezelésére kizárólag kombinációban egyéb nukleozid reverztranszkriptáz bénítókkal együtt. Maximális adagja 2 x 200 mg/nap.

Neuraminidase inhibitorok:

A csoport tagja (oseltamivir) csak az influenza vírus kezelésére szolgál. Az influenza vírus neuraminidase enzimjének a szelektív gátlásával fejt ki a hatását. Az influenza A és B típusú vírusaira egyaránt hatásos. Felnőttekben vagy 1 évesnél idősebb gyermekeknél alkalmazható az influenza megelőzésére és kezelésére. A betegség tüneteinek megjelenését követően a kezelést 2 napon belül el kell kezdeni, különben a terápia hatástalan.

**FORGALOMBAN LÉVŐ NEURAMINIDASE INHIBITOR:**



+**TAMIFLU** caps., (75 mg oseltamivirum). +**TAMIFLU** por suspensiohoz (12 mg/ml oseltamivirum). Dózisa naponta 75 mg oseltamivir egy héten keresztül.

D). Egyéb vírusellenes készítmények.

Az inosiplex tartozik ebbe a csoportba mint szintetikus purin származék. A Herpes simplex, Herpes zoster, mumps, cytomegalo vírus és Epstein-Bar vírusfertőzésekben alkalmazható. Továbbá egyéb immunhiányos állapotokban is használható mint vírushepatitisben, vírusos bronchitisben és Condyloma fertőzésekben. Közvetlenül ható vírusellenes szer, a T-lymphocyták érését és differenciálódását a mitogén vagy antigén aktiválta sejtekben. Így az immunrendszerre hatva növeli a szervezet saját védekezőképességét és gátolja a vírusok szaporodását. Az inosiplex fokozza az IL-1 és IL-2 citokinek termelődését.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ EGYÉB VÍRUSELLENES KÉSZÍTMÉNYEK:**

++**ISOPRINOSINE** tabl., (500 mg inosiplexum). Maximális adagja 8 gramm/nap, de 10 nap után 1 hét szünetet kell tartani, s utána a kezelés ismét folytatható.

### **8). Féregfertőzések kezelése**

A férgesség patogénjei 3 fő csoportra oszthatók, amelyek:

(i) nematodák, (ii) trematodák és (iii) cestodák csoportja.

A nematodák csoportjába tartozik a legtöbb bélféreg, pl., a Trichinella spiralis okozta trichinellosis és a Toxocara canis okozta toxocariasis. A nematodák által előidézett fertőzések főképp az acut szakra jellemző eosinophiliát okoznak.

A trematodák csoportjába tartozik a Schistosoma haematobium, a Chlonorchis sinensis, a Fasciola hepatica, és a Paragonimus westermani.

A cestodák csoportjába tartozó férgek közti gazdája a juh, végleges gazdája a kutya, s az emberi szervezetbe kerülve a lárvái beágyazódnak a különféle szervekbe, s ott cystákat képeznek. A cysták eltávolítása sebészi eljárást igényel, amelyet gyógyszeres terápiával kell kiegészíteni. A cysticercosis a horgasfejű galandféreg (Taenia solium) lárvái okozta betegség, melynek közti gazdája a sertés, de az ember is lehet, s a féreg petéi és lárvái a cystosus képleteit hozzák létre a KIR-ben ahol agy nyomással fokozódó tüneteket okoz, amely gyógyszeres kezelést igényel.

A férgek, szemben a patogén mikroorganizmusokkal viszonylag nagy (1 cm – 1 m) sok sejtből álló saját szervekkel rendelkező (emésztő, kiválasztó, muscularis) paraziták. Életciklusuk összetett, számos esetben több „anyaszervezetben” megy végbe. A féregellenes gyógyszerkészítmények olyan enzimrendszerek bénításán alapszik (több enzim bénítása), amelyek ugyan a gazdaszervezetben is megtalálhatók, de viszont másként reagálnak a gyógyszeres terápiára. A férgek kezelésére használt készítmények a mebendazol és a levamisol.

### **FORGALOMBAN LÉVŐ FÉREGELLENES KÉSZÍTMÉNYEK:**

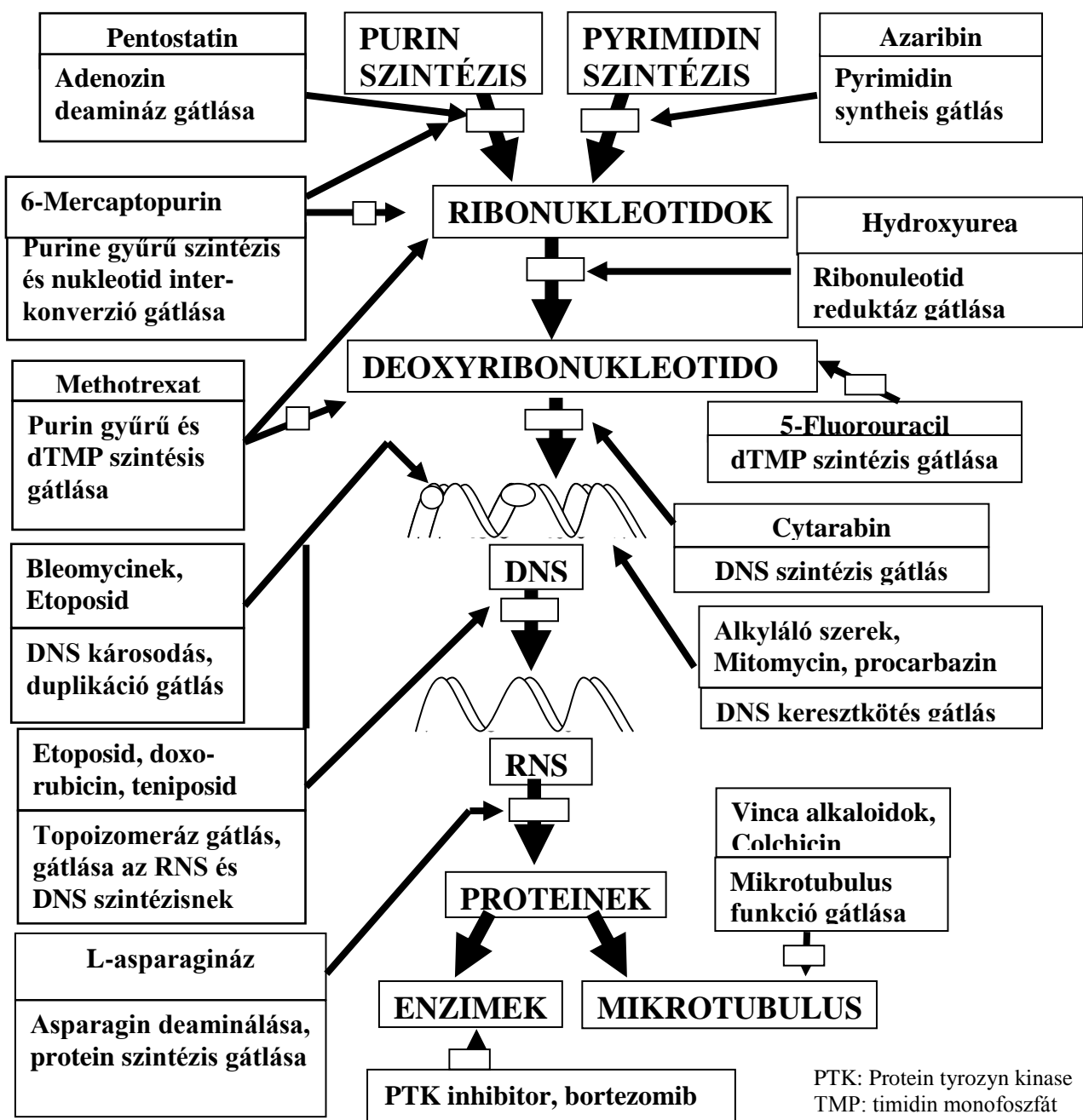
+**VERMOX** tabl., (100 mg mebendazolom). Széles spektrumú féregűző. Megakadályozza a féreg testében történő glukózfelvételt olyan mértékben, hogy a féreg sejtszövetjei automatikusan feloldódnak. Taenia solium (galandféreg), Necator americanus és Ancylostoma duodenale fertőzéseiben alkalmazzák. Adagolása 2 tabl. egyszerre egymást követő 3 napon. Két hét

eltelte után ismételtető a kezelés, amennyiben az szükséges. Egy dobozban 6 tableta található.

**+DECARIS** tabl., (50 mg vagy 150 mg levamisolum). Gyors hatású féregajtó. A nematodák ganglionszerű képződményeire hatva izombénulást okoz, s így a bélperisztaltika által 24 órán belül kiürül a széklettel. *Necator americanus*, *Ancylostoma* és *Ascaris lumbricoides* kezelésére alkalmazzák. Adagolása 1 tableta, s ha szükséges a kezelés 2-3 hét múlva ismételtető. Csomagolás: 1 tableta/doboz, illetve 2 tableta/doboz a kisebb hatóanyagú készítményből.

## DAGANATOK ÉS DAGANATELLENES SZEREK

A daganatok legfontosabb kezelése a műtéti eljárások, a sugárterápia, a gyógyszerek alkalmazása, valamint az említett lehetőségek kombinációja. Ebben a fejezetben különféle tumoros megbetegedések gyógyszeres terápiás eljárásait tekintjük át. Mielőtt a részleteket áttekintenénk, az alábbi 32-ik ábrán összefoglaljuk azokat a gyógyszeres hatásmechanizmusokat amelyek a tumor további növekedését megakadályozzák. Az ábra jól mutatja, hogy a daganatos sejt növekedése a purin és pyrimidin szintézistől kezdődően a fehérje és enzimszintézisig számos lépésben gátolható.

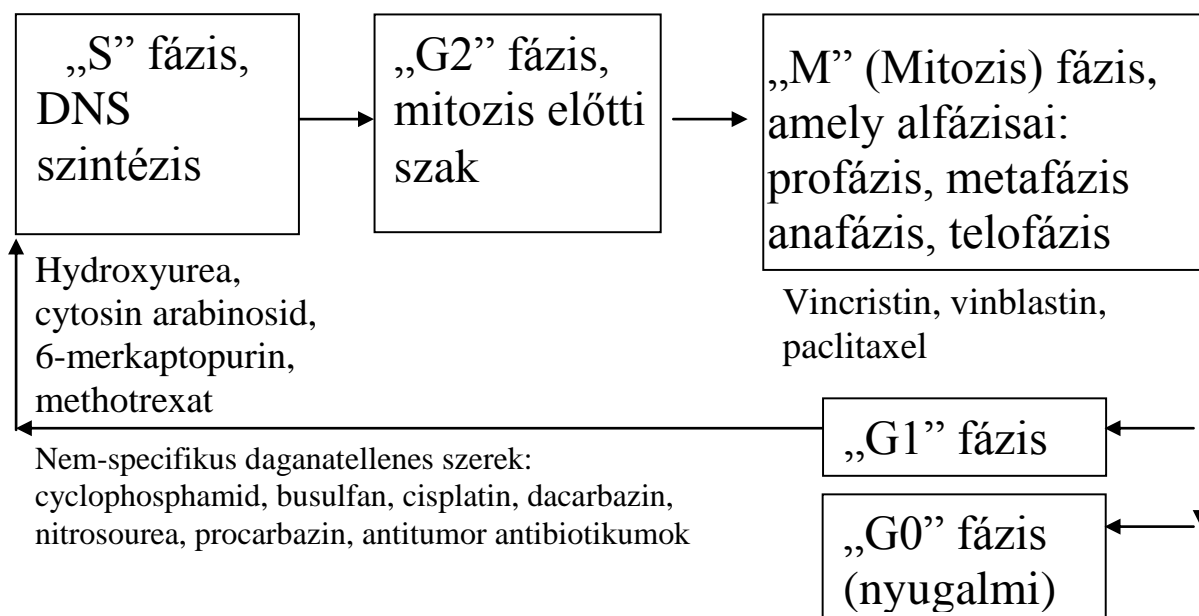


32. ábra. A daganatellenes készítmények hatásmechanizmusai

A fenti ábrán látható, példákkal illusztrálva, hogy a daganatellenes szerek számos ponton kifejthetik gátló hatásaikat a fehérjeszintézishez vezető úton. Azt is megállapíthatjuk az ábráról, hogy a tumorellenes szerek kombinációja így, különböző helyeken gátolja a proteinszintézist, amely a tumorellenes szerek mellékhatás intenzitásának csökkenését eredményezi.

Mielőtt a tumorellenes szerek részletes csoportosítására és ismertetésére kerül sor, meg kell említeni, hogy számos tumorellenes szer előnyösnek bizonyul számos más nem daganatos típusú betegség terápiájában. Így (i) a methotrexat és a cyclophoshamid alkalmazható a rheumatoid arthritis kezelésére. A sarlósejtes anémia (ii) pedig kezelhető hydroxyureával és 5-azacytidinnel, (iii) methotrexat színén előnyös a psoriasisban és szervtranszplantációban. Az azathioprin (iv) mint daganatellenes szert használják immunosuppresszív szerként amely megelőzi a transzplantált szövetek kilökődését. Továbbá a (v) leucovorin, acyclovir, és a trimetrexat hatékonyak a könféle bakteriális és vírus infekciók kezelésére is.

Ahhoz, hogy a tumorellenes készítmények hatásmechanizmusát megállapítsuk, szükséges megismernünk a sejt-ciklust, mint a sejtbiológia alapmechanizmusát. A daganatellenes készítmények támadáspontja a DNS szintézis gátlása különböző szinteken, meggátolva a DNS szintézis és fehérjeképződés folyamatát. A tumor ellenes gyógyszerkészítmények a sejtciklust illetve a sejtosztódást gátolhatják a sejtciklus különböző fázisaiban. Az alábbi ábra (33) mutatja, hogy a daganatellenes gyógyszerek kifejtik hatásaikat gátolva az S, a G2, az M vagy a G1 fázisokat. Így pl., a hydroxyureák, a cytozin arabinozid, a 6 merkaptopurin és a methotrexat az S fázisban fejt ki gátló hatását, míg a vincristin, vinblastin és a paclitaxel az M fázisban gátolja a sejtosztódást (33 ábra). Vannak úgynevezett nem-specifikus daganatellenes szerek, amelyek gátlóhatása nem köthető egyik fázishoz sem. Ilyen nem specifikus daganatellenes szerek pl., a cyclophosphamid, a busulfan, a cisplatin, dacarbazin, nitrozourea, procarbazin és az antibiotikumok egy része.



33. ábra. A sejt ciklus. S: DNS szintézis. G1: a mitózist követő nyugalmi szak. G2: mitózist megelőző viszonylagosan nyugalmi fázis. G0: a G1 fázis alfázisa, ahol a sejt teljesen nyugalomba kerül. A néhány tumorellenes szer támadáspontját is mutatja az ábra.

A daganatellenes gyógyszerkészítmények tulajdonságaik és hatásmechanizmusaik alapján 5 fő csoportra oszthatók, amelyek az alábbiak:

- A). Alkiláló szerek**
- B). Antimetabolitok**
- C). Természetes eredetű kivonatok és antibiotikumok**
- D). Egyéb készítmények**
- E). Hormonok és hormonszerű tumorelleses gyógyszerek**

### **A). Alkiláló szerek**

Az alkiláló szerek (A) csoportja további hat alcsoportra osztható, amelyek az alábbiak:

- A1). Nitrogénmustár származékok
- A2). Ethylenimine és methylnelamin struktúrák
- A3). Alkilsulfonatok
- A4). Nitrosourea származékok
- A5). Triazének és methylhidrazinok
- A6). Platinium származékok

#### A1). Nitrogénmustár származékok

A nitrogénmustár gázt mint egy alapvető neurotoxikus struktúrájú molekulát az I. Világháborúban harci gázként alkalmazták. A nitrogénmustár égés típusú sérüléseket okozott a bőrön, a szemben és a nyálkahártyákon. Később, az 1940-es években, különféle nitrogénmustár struktúrákat használtak, mint daganatellenes szereket, rosszindulatú lymphomák kezelésére. A nitrogénmustárok, mint alkiláló szerek, meggátolják a DNS szintézist, s így a sejtosztódást. Ez a hatás összefügg a p53-as gén funkciójának a gátlásával. A nitrogénmustár származékok hatásait a sejtciklus G1 és S fázisaiban fejtik ki alkilálva a DNS struktúrát amely a tumoros sejt apoptózisához (sejthalál) vezet. Így tekintve, az apoptózis egy alapvető védőmechanizmusnak tekinthető a tumorok terápiájában. Azoknál a szöveteknél, ahol a p53-as gén hiányzik az apoptózis zavart szenved és megjelenik a DNS képződés zavara is. Ez a folyamat gyógyszerrezisztencia kialakulásához is vezethet, hiszen a sejthalál nem következik be a terápia alkalmazása folyamán.

A nitrogénmustár struktúrájú daganatellenes szerek csoportjába tartozó képviselők a mechlorethin (MUSTARGEN), cyclophosphamid (CYTOXAN, NEOSAR), ifosfamid (IFEX), melphalan (ALKERAN) és a chlorambucil (LEUKERAN).

A legjellemzőbb toxicus mellékhatásai a fentebb említett alkiláló szereknek a vörös csontvelő károsítása, nyálkahártyakárosodás a szemben, orrban, légcsőrendszerben, valamint idegrendszeri elváltozások. Így megjelenik a myelosuppresszió, a vér alakos elemeinek hiánya és rendellenes képződése, a szervezet immunválaszának romlása, hányinger, hányás, ataxia, súlyosabb esetekben coma, vesekárosodás, epileptikus görcsök, gyomorfekély, és magzatkárosodás beleértve the öröklődési folyamatokat és a DNS struktúrát.

Az alkiláló szereket alkalmazzák a Hodgkin and non-Hodkin lymphomák, acut és krónikus lymphocyticus leukemiák, multiple myeloma, neuroblastoma, tüdő, petefészek, méhnyak, mell, here és más lágy szöveti daganatok terápiájára.

Abszorpció, elimináció: az alkiláló daganatellenes szerek jól felszívódnak orális adagolást követően. Ennek ellenére a terápiát infúziós kezeléssel kezdik, majd az infúziós intervallumok között orális adagolást folytatnak, s így a kezelés általában hónapokat esetleg éveket vesz igénybe. A felezési idejük a plazmában 8-10 óra. Az alkiláló szerek metabolizálódnak a májban, majd a vizelettel együtt kiürülnek a szervezetből.

#### A2). Ethylenimine és methylmelamin származékok

A csoport tagjai az altretamin (HEXALEN) és a thiotepa (THIOPLEX). A pontos hatásmechanizmusuk ezen készítményeknek nem ismert. A készítményeket használják ovarium daganatok kezelésére 200 to 300 mg/m<sup>2</sup> testfelületre számított koncentrációban az első 3 - 8 napon, majd ezt követő ismétléssel havonta 6-8 hónapon keresztül. Az altretamin és a thiotepa kombinálható cisplatin vagy alkiláló tumorelles készítményekkel húgyhólyag- és mell-daganatok kezelésében, valamint Hodgkin lymphoma terápiájára.

Az altretamin és thiotepa feltétlenül megemlíendő mellékhatásai a myelosuppressió, neurotoxicitás, depresszió, konfúziós zavarok, hallucináció, nyálkahártyagyulladás, veseelégtelenség, coma, és epileptikus görcsök.

#### A3). Alkyl szulfonátok

Busulfan (MYLERAN, BUSULFEX) egy alkyl sulfonát struktúrájú gyógyszermolekula amelyet a chronicus myelocyticus leukemia (CML) terápiájára alkalmaznak. A gyógyszerkészítmény csökkenti a granulocyták számát, de ez a csökkenés az alkalmazást követően csak két hét után jelentkezik. Maximális napi dózisa orális alkalmazás során 8 mg. Anticonvulsio terapiát egyidejűleg kell alkalmazni, mert a készítmény epileptikus görcsöket okoz. A mellékhatások közé tartozik, az epileptikus görcsök mellett, a myelosuppressio, a thrombocytopenia, az impotence, a sterilitás, az amenorrhoea, az alacsony vérnyomás, és a cataracta kialakulása. A busulfánt számos esetben kombinálják cyclophosphammiddal.

#### A4). Nitrosourea származékok

A carmustin (BICNU, GLIADEL), a lomustin, a semustin, és a streptozotocin (ZANOSAR) a képviselői a nitrosourea származékok csoportjának. A hatásmechanizmusuk ezen készítményeknek az alkiláció a DNS O6-guanin pozíciójában. A „mustin”-ek alkalmasak a Hodgkin és non-Hodgkin lymphomák, melanomák, és különféle agytumörök kezelésére. A streptozotocin intravénásan alkalmazva a malignus pancreatis carcinoma kezelésére használatos.

A készítmények mellékhatásai között szerepel pulmonáris fibrosis, veseelégtelenség, leukemia, májkárosodás, anemia, valamint leukopenia. A „mustin”-ok dózisa általában 200 mg/m<sup>2</sup> intravénásan az első kezeléskor, majd ezt a dózist meg kell ismételn minden héten, hat héten keresztül. A streptozotocin intravénás dózisa maximum 1500 mg/m<sup>2</sup> hetente egy alkalommal, ismételve a terápiát 6 héten keresztül.

#### A5). Triazének és methylhydrazinok

A triazének csoportjába tartozik a dacarbazin (DTIC-DOME) és a temozolomid (TEMODAR). Mindkét készítmény nem-specifikus hatással rendelkezik a tumoros sejtekkel szemben, és elpusztítja a tumoros sejteket a sejtciklus különböző fázisaiban. A dacarbazin és a temozolomid alkilálja a DNS-t a O6-guanin pozícióban és így meggátolja annak replikációját. A triazének javallatai közé tartozik a malignus melanoma, a Hodgkin lymphoma, glioma, és más lágy szöveti daganatok kezelése. A triazéneket gyakran kombinálják sugárterápiával. Mellékhatások lehetnek fejfájás, hányinger, hányás, myelosuppresszió, leukopenia, láz, izomfájás, májkárosodás és bőrgyulladás. A készítményeket intravénásan alkalmazzák 200 mg/m<sup>2</sup>/nap koncentrációban 4 - 6 napon keresztül, amelyet 4 – 5 héten át ismételnék heti gyakorisággal.

A procarbazin (MATULANE) az egyedüli jelenleg forgalomba lévő methylhydraz készítmény amely a Hodgkin lymphoma kezelésére valamint malignus agytumороk kezelésére alkalmaznak a klinikumban. A procarbazin jól felszívódik orális alkalmazást követően és átjut a vér-agy gáton is elszorva a CNS valamennyi egységeiben. A gyógyszerkészítmény a májban metabolizálódik és a vizelettel együtt kiürül a szervezetből. A procarbazin dózisa 100 mg/m<sup>2</sup>/nap két héten keresztül egyedül vagy kombinációban más daganatellenes készítményekkel. A procarbazin mellékhatásai lehet thrombocytopenia, leukopenia, gasztrointesztinális és idegrendszeri működészavarok. A procarbazinnak MAO gátló aktivitása is van, ezért mellékhatásként magas vérnyomás is kialakulhat.

#### A6). Platinium származékok

A platinium származékokat úgy fedezték fel mint antiproliferatív (sejtosztódást gátló) készítmények. A cisplatin (PLATINOL), a platinium származékok közül, a leggyakrabban alkalmazott készítmény a tumorterápiában. A még alkalmazott platinium származékok a carboplatin és az oxaliplatin. A platiniumszármazékok alkalmasak a legkülönbözőbb tumoros betegségek kezelésére, így az ovárium, a colon, a húgyhólyag, az esophagus, a testis, és a tüdő eredetű tumorterápiára. A platinium komplexek a DNS keresztköteket alakítanak ki a platinium és a DNS guaninin csoportjai között megelőzve a DNS replikációt és transzkripciót. A „platin”-ok főképpen így a sejtciklus „S” fázisában hatnak. A platinium komplexek mutagén, teratogén és karcinogén hatásokkal rendelkeznek. A cisplatin csak kizárólag intravénásan adható, amelynek terápiás dózisa 20 mg/m<sup>2</sup>/nap hetente, s ez a dózis 4 héten keresztül hetente ismétendő. Mellékhatásként elsősorban halláskárosodás, vesekárosodás, hányás, idegrendszeri zavarok, myelosuppresszió, anémia, elektrolit háztartás zavara (Na, K, Ca), bronchoconstrictio, alacsony vérnyomás, tachycardia, és arc edema alakulhat ki. Platinium komplexek alkalmazhatók kombinációban vinblastinnal, ifosfammiddal, etoposidál és bleomycinnel.

#### **B). Antimetabolitok**

Az antimetabolitok csoportja három különböző molekuláris struktúrát foglal magába, amelyek B1) a folsav analógok, B2) pyrimidin és cytidin analógok, valamint B3) purine analógok. Mind a három csoport képviselői beépülnek a DNS és RNS szintézis során a láncokba a sejtciklus S fázisában meggátolva a szintézist és transzkripciót, s így a protein szintézist, ezért a sejtciklus M fázisában a sejtosztódás is gátolt.

#### B1). Folsav analógok

A folsav egy alapmolekulája a DNS (purin és thymidylát) és RNS (purin) szintézis folyamatának. A folsavanalógok alkalmazása az elsőlépés a különféle leukémiák és a choriocharcinoma (placenta hámból kiinduló daganat) kezelésében. A methotrexat (METHOTREXATE) egy gátlószere a dihydrofolát reduktáz (DHFR) enzimnek, és szintén direkt gátlószere a folát függő „de novo” thymidylát és purin synthesishez szükséges enzimrendszernek, megváltoztatva a folát célpontok (targeting) szintéziséhez szükséges enzimrendszerek működését. A methotrexát számos hatásmechanizmusa mellett az elsődleges tehát a DHFR funkciójának gátlása. Folsav és folsavanalógok nem jutnak át a vérágygáton, ezért a központi idegrendszer sejtjeinek szüksége van egy transzport mechanizmusra (pl., folát receptorokra a sejtek felszínén) amely a vérpályából bejuttatja a folsavszármazékokat az idegsejtekbe és a központi idegrendszerbe. Újabban próbálkozások történnek lipidoldékony folát antagonisták előállítására, mint amilyen a trimetrexát (NEUTREXIN) és a pemetrexed (ALIMTA) amelyek viszonylag könnyen átjutnak a vérágygáton. A methotrexát és származékainak toxikus (túladagolás) mellékhatásai megjelennek myelosuppresszió (csontvelő működés gátlása), nyálkahártyagyulladás, tüdőgyulladás, egyéb csontvelő és vese működési zavarok, gasztrointesztinális zavarok, máj cirrhosis, psoriasis, rheumatoid arthritis kialakulása. Továbbá, központi idegrendszer eredetű görcsök, kóma és gyulladós folyamatok is kialakulhatnak.

A folsavanalógok viszonylag jól felszívódnak a béltraktusból, de a megfelelő adagolás és vérszint injectio formájában jobban kontrollálható. A legnagyobb orális vagy intravénás (infúzió) dózisa a methotrexátnak 25 mg/m<sup>2</sup>/hét, majd 2 napos szünetet tartva az adag ismétlődő hetente, minimum 5 héten keresztül. A folsav analógok fő alkalmazási területe a mell, nyak, fej, tüdő, hólyagdaganatok, csontszarkóma, choriocarcinoma (méh hámból kiinduló daganat) és a lymphocyticus leukemia kezelése. A folsavantagonisták viszont sokszor nem elegendőek önmagukban a leukémiák és choriocharcinomák kezelésére, ezért kombinálják azokat dactinomycin és leucovorin terápiával.

## B2). Pyrimidin és cytidin analógok

Pyrimidin analógok gátolják az RNS és DNS szintézist különféle módokon. Például a fluoropyrimidinek és purin analógok gátolják a DNS prekursorok szintézisét. Az adenzin és cytidin nukleozid analógok pedig beépülnek a DNS láncokba blokkolva azok funkcióját és transzkripcióját. A pyrimidin analógok képviselői a gemcitabin, capecitabin (XELODA), fludarabin, decitabin, fluorouracil, floxuridin (FUDR) és az idoxuridin. A leucovorint és oxaliplatint gyakran alkalmazzák együtt a „citabin”-al és fluorouracil származékokkal különféle metasztatikus colorectális daganatok kezelésében. További alkalmazásaik a pyrimidin és purin analógoknak a mell, csont, esophageális, fej, nyak, és pancreas tumorok kezelése. A purin analógok kifejezetten hatásosak krónikus lymphocyticus leukemia, kis-sejtes non-Hodgkin lymphoma és habos sejtes leukemia terápiája során. Mivel orális alkalmazás során ezeknek a készítményeknek a béltraktusból történő abszorpciója rendkívül bizonytalan, ezért intravénásan kell alkalmazni azokat. Maximális dózisaik ezeknek a gyógyszerkészítményeknek 600 mg/m<sup>2</sup>/hét, hetente ismételve a dózist 6 héten keresztül. Mellékhatásként nausea, diarrhea, nyálkahártyafekélyesedés, shock, hajhullás, dermatitis, növekedett pigmentáció és szíviszkémiás panaszok léphetnek fel.

A cytarabin (Ara-C, DEPOCYT, CYTOSAR-U) cytidin analóg antimetabolit (pyrimidin alapú) molekulastruktúra amely az akut myelocyticus leukemia (AML) kezelésére szolgál gátolva a daganat remisszióját. A cytarabin beépül a DNS láncba megakadályozva a DNS replikációs és transzlációs folyamatait. A cytarabin stimulálja a különféle intracelluláris



jelátvivő mechanizmusokat amely alapján eldől, hogy a sejtek túlélnek a folyamatokat vagy pedig apoptózis útján elhalnak. Így, a cytarabin stimulálja a PKC (protein kinase C) és az NF-kappaB (sejtkárosodásért felelős faktor) aktivitását, amely apoptotikus sejthalálhoz és a tumor elhalásához vezet. A gyógyszert intravénásan kell alkalmazni egyszeri  $300 \text{ mg/m}^2$  kezdeti adagban, majd a dózist csökkentve  $50 \text{ mg/m}^2$  kell alkalmazni minden második héten. A készítmény mellékhatásai a myeloszuppresszió (sejtciklus gátlása), thrombocytopenia, stomatitis, conjunctivitis, tüdő ödéma, dermatitis, CNS görcsök és coma. További cytidin analogok az azacitidin és a gemcitabin. Ezek a készítmények ugyan úgy mint a cytarabin beépülnek a DNS és RNS láncokba és stimulálják az expresszióját az úgynevezett „nyugvó” géneknek, amelyek aktiválódva a daganatos sejtek pusztulását idézik elő. Az azacitidin és a gemcitabin (GEMZAR) alkalmazási területe a leukémia, esophageal, hólyag, petefészek, pancreas és a nem kis-sejtes tüdő tumorok kezelése.

### B3). Purin analogok

A pentostatin (NIPENT) és a 6-mercaptopurine (6-MP) (PURINETHOL) mint purin analogok voltak a csoport első készítményei amelyeket a hajás sejt és más leukémiák kezelésére alkalmaztak. További, és később kifejlesztett tagjai a csoportnak a fludarabin (FLUDARA) és a cladribin (LEUSTATIN) volt. A 6-thioguanin (6-TG) és a 6-MP a szubsztrátjai a hypoxanthin guanin phosphoribosyl transferáznak amelyek konvertálódnak ribonucleotid 6-thioguanosin-5-monophosphattá (6-thioGMP) és 6-thioinosin-5'-monophosphattá (TIMP). A TIMP intracellulárisan akkumulálódik és gátolja az első lépését a de novo synthesisét a purin gyűrűnek és így a DNS synthesisnek. A purin analogokat gyakran kombinálják methotrexáttal. A 6-MP dózisa  $100 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ . A 6-MP mellékhatásai a vörös csontvelő funkciójának (vérbépzés) gátlása, hyperuricemia, anemia, anorexia, hányás és májsejtpusztulás.

A fludarabin, mint antimetabolit képviselő, gátolja a DNS polymeráz, a DNS ligáz, a DNA primáz, és a ribonucleotid reduktáz működését beépülve a DNS és RNS láncokba meggátolva a protein szintézist amely apoptózishoz vezet. A fludarabint intravénásan alkalmazzák  $30 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  dózisban 5 napon keresztül, amely dózis ismétlődő 4 hetenként 3 cikluson keresztül. A fludarabin kezelést alkalmazzák lymphocyticus leukémiában (CLL), non-Hodgkin's lymphomában, promyelocyticus leukémiában és bőreredetű T-sejt lymphomában. A fludarabin egy potenciális immunosuppresszív (sejtciklust gátló) készítmény, amelynek mellékhatásai hasonlóak a 6-MP mellékhatásaihoz.

A cladribin hatásos a CLL és hajás sejt típusú leukémiákban. A cladribine beépül a DNS láncba az intracelluláris phosphorylatiót követően DNS töréseket előidézve a DNS struktúrában. Mindemellett, a purine analog típusú cladribin kiüríti az intracelluláris ATP és NAD raktárakat, amely az apoptózis kifejlődését elősegíti. A cladribin dózisa  $0.1 \text{ mg/kg/nap}$  7 napon keresztül. A gyógyszer mellékhatásai myeloszuppresszió, thrombocytopenia, magas láz, bőrvizketés, hányás és fertőzőes tünetek.

A pentostatin gátolja az adenosin deaminázt (ADA) amely immunhiányos szindrómát okoz gátolva a T- és B-sejt funkciókat. Az ADA gátlása vezet az intracelluláris adenosin felhalmozódásához, amely meggátolja a DNS és RNS szintézist. A pentostatin apoptosist indukál a leukémiás sejtekben. A készítményt intravénásan kell alkalmazni  $4 \text{ mg/m}^2$  dózisban minden második héten egy alkalommal hajás sejt leukémiában, CLL-ben, CML-ben (chronic myelocyticus leukémia) és non-Hodgkin's lymphomában. A mellékhatások megjelennek neurologiai tünetek, renális panaszok, láz és tüdő funkciók romlása formájában.

### C). Természetes eredetű készítmények és antibiotikumok

A csoport igen sokféle molekuláris struktúrát és származékot foglal magában: ide tartoznak a (C1) vinka alkaloidok, (C2) taxánok, (C3) camptothecin analógok, (C4) epipodophyllotoxinok, (C5) antibiotikum származékok beleértve a bleomycineket, a mitomycint és az (C6) enzimek csoportját.

#### C1). Vinka alkaloidok

A vinka alkaloidok csoportját képezik a vinblastin (VELBAN), a vincristin (ONCOVIN), a vinleurosine és a vinfosidin, amelyek *Catharanthus roseus* (Madagascar) növényből (cserje) izolálhatóak és alkalmasak a legkülönbözőbb tumorok, így a leukémia, a legkülönbözőbb lymphomák, a nagy-sejtes non-Hodgkin és Hodgkin lymphomák, a neuroblastoma, a here, a hólyag, a tüdő és mellhártyák kezelésére. A vinka alkaloidok blokkolják a sejtciklust a mitosis (M) fázisában. A hatás különösen kifejezett a microtubulus rendszerben, ahol a beta-tubulinhoz kötődnek megakadályozva így a sejtosztódást. A vinka alkaloidok mellékhatása hajhullás, myelosuppresszió, motoros funkciók gátlása, gastrointesztinális zavarok, gyomorgyulladás, székrekedés és kóma. A vinka alkaloidok dózisa függ a tumor fajtájától és annak előrehaladott állapotától, de általában  $2 \text{ mg/m}^2$  és  $40 \text{ mg/m}^2$  közötti minden 3-ik héten, ismételve 5-6 alkalommal.

#### C2). Taxánok

A paclitaxel (TAXOL) volt az első alkaloid amelyet a tiszafa leveléből és kérgéből izoláltak s daganat kemoterápiára használták. A paclitaxelt követte egy félszintetikus származék a docetaxel (TAXOTERE). A taxánok gátolják a mitosis „M” fázisában a sejtosztódást úgy, hogy a beta-tubulinhoz kötődnek. A taxánok mell, tüdő, petefészek, hólyag és nyaki tumorok kezelésére alkalmasak. A taxánokat kombinálják doxorubicinnel és cisplattinnal, hiszen így a mellékhatások csökkenthetőek. A toxicus mellékhatások megjelennek neutropenia (neutrofil granulociták csökkenése a vérben), izomfájdalom, nyálkahártyagyulladás, tachycardia, tüdő oedema és légzési nehézségek formájában. A taxánok infúziós dózisa  $80 \text{ mg/m}^2$  és  $175 \text{ mg/m}^2$  hetente egy alkalommal, amely 3-4 héten keresztül hetente ismételhető.

#### C3). Camptothecin analógok

A camptothecint a *Camptotheca acuminata* (kínafa) leveléből izolálták. A camptothecin és analógjai (topotecan mint HYCAMTIN, és az irinotecan mint CAMPTOSAR) célpontja és támadáspontja a DNS topoizomeráz enzim. A DNS topoizomeráz I gátlás a DNS replikációt és transzkripciót akadályozza meg. A camptothecin meggátolja a topoizomeráz I működését, s így a DNS transzkripció blokkolva lesz. A camptothecin a sejtciklus „G2” fázisát blokkolva fejt ki a sejtosztódás gátló hatását, ezért a sejtosztódás fázisa, az „M” fázis is blokkolt. A camptothecin indukálja a c-fos és a c-jun (proonkogének) transzkripcióját, amely a DNS fragmentációjához (darabolódás) és apoptotikus sejthalálhoz vezet. A készítményeket alkalmazzák ovárium, kis-sejtes tüdő, vastagbél, és tüdődaganatok kezelésére. Mellékhatásként neutropenia, thrombocytopenia, nyálkahártyagyulladás, hasmenés, láz, fáradtság és viszketés kialakulhat. A camptothecin és

analógjainak intravénás dózisaik  $1.5 \text{ mg/m}^2$  és  $350 \text{ mg/m}^2$  naponta 5 napon keresztül majd minden harmadik héten a dózis ismételtető, 3-4 cikluson át.

#### C4). Epipodophyllotoxinok

A podophyllotoxinok a *Podophyllum peltatum* („májusi-alma”) növényből izolálták és családi orvoslásra alkalmazták először amerikai indián törzsek. Az epipodophyllotoxinok két képviselője az etoposid (TOPOSAR, ETOPOPHOS) és a teniposid (VUMON), amelyeket ma már szintetikusán állítanak elő. A gyógyszerkészítmények komplexet képeznek a topoisomeráz II enzimmel és a DNS-el, megelőzve így a topoisomeráz kötődését a DNS-hez. Az enzim kötődik a „töredezett” DNS szabad végződéseivel, amely elősegíti a feldarabolt DNS egységek további felszaporodását és az apoptózis kialakulását. Az etoposid és a teniposid blokkolja a sejtciklust az „S” és a „G2” fázisokban, s hatékonyak a here, tüdő és mell tumorok kezelésében. Továbbá, az etoposid és a teniposid használatos a Hodgkin és non-Hodgkin lymphomák, leukemiák és a Kaposi sarcoma terápiajára. Mellékhatásként dermatitis, láz, flebitis, diarrea, stomatitis és májfunkciós zavarok kialakulhatnak. Intravénás dózisaik  $50 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  és  $160 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  közötti négy napon keresztül. Az etoposid orálisan is alkalmazható készítmény amelynek dózisa 21 napon keresztül  $50 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ .

#### C5). Antibiotikumok beleértve a bleomycineket és a mitomycint

Az első tumorellenes antibiotikumot *Streptomyces* baktériumtörzsekből izolálták. Az első ilyen képviselő, amelyet tumorok kezelésére alkalmaztak az actinomycin D (COSMEGEN) volt. Actinomycin D kötődik a DNS-hez meggátolva annak transzkripcióját. Továbbá, az actinomycin D az RNS polymerázt is blokkolja amely ugyancsak a fehérjeszintézis gátlásához vezet. Az actinomycin D-t alkalmazzák a rhabdomyosarcoma (harántesíktolt izomból kiinduló rosszindulatú daganat) és a Wilms (embrionális eredetű vese tumor) tumor kezelésére. Mellékhatásként neurológiai tünetek, erythema, extravazáció, pigmentáció és gyulladás alakul ki. A fenti tumorok kezelése actinomycin D-vel gyakran műtéttel, radioterápiával, vincristin és cyclophosphamid kezeléssel is kiegészíthető. Továbbá, az actinomycin D alkalmas a Kaposi sarcoma és más lágy szöveti daganatok kezelésére is. Az actinomycin D dózisa  $10 - 15 \text{ ug/kg}$  intravénásan 5 napon keresztül, majd a kezelés 3 hetes intervallumokban további 4-5 alkalommal megismételtető.

Egy másik antitumor antibiotikum csoport az anthracyclin struktúra amelynek képviselői a daunorubicin (CERUBIDINE), a doxorubicin (ADRIAMYCIN), az epirubicin, az idarubicin és a mitoxantron, valamennyien a *Streptococcus peucetius* produktumai. A daunorubicin és a doxorubicin az AIDS-el összefüggő Kaposi sarcoma kezelésére használatos.

A bleomycinek DNS-t hasító antibiotikumok keverékei, amelyek bleomycin A2 és B2 (BLENOXANE) csoportokból tevődnek össze, s a *Streptococcus verticillus* baktériumok termékei. A bleomycinek oxidatív módon károsodást idéznek elő a különféle nukleotidokban amelyek töréseket okoznak a DNS struktúrában. A bleomycinek gátolják a sejtciklus „G2” fázisát amely kromoszóma aberrációhoz, a kromatidok feldarabolódásához és transzlokációs zavarokhoz vezetnek. Bleomycinek hatékonyak a cervix, a testicularis tumorok, és különféle lymphomákkal szemben. A bleomycineknek viszonylag kicsi a myelosuppressiv hatásuk összehasonlítva a többi antitumor gyógyszerkészítményekkel, ezért a bleomycineket kombinálják más antineoplasztikus gyógyszerekkel együtt a tumorok terápiajában.

Mellékhatásként hyperpigmentáció, hyperkeratosis, erythema és ulceráció kialakulhat. A bleomycinek dózisa hetente 30 egység/m<sup>2</sup> intravénás vagy intramuszkuláris formában.

A mitomycin (MUTAMYCIN) a Streptococcus caespitosus produktuma, amelyet a mell, hólyag, tüdő, vastag- és végbél daganatok kezelésére alkalmaznak. A készítmény mint alkilálószer gátolja a DNS szintézist, a keresztkötések kialakulását az adenin és guanin csoportok között. Továbbá, a mitomycin "single-strand" töréseket okoz a DNS strukturában és a chromosomákban egyaránt. A mitomycin mellékhatásai myelosuppressziót, neurologiai tüneteket, pneumóniát, leucopeniát, hasmenést, hányást, lázat, dermatitist, veseelégtelenséget és urémiát válthatnak ki. A dózisa intravénás formában 30 mg/m<sup>2</sup> mindren hatodik héten 3-4 alkalommal ismételve.

#### C6). Enzimek

Az L-asparagináz (ELSPAR) volt az első enzim amelyet alkalmaztak a daganat kemoterápiában a leukemia kezelésére. A fiziológiásan működő szövetek az élő szervezetekben szintetizálják az L-asparagint, amely a fehérjeszintézis alapvető eleme, megfelelő mennyiségben. Az L-asparagináz enzim katalizálja az L-asparagin átalakulását aspart savvá, és így meggátolja az asparagint a fehérjeszintézisben való részvételtől a daganatos sejtekben. Az L-asparaginázt kombinálják methotrexat, doxorubicin, prednison és vincristin kezeléssel a különféle lymphomák terápiájában. Az L-asparaginázt intravénásan alkalmazzák 6,000 to 10,000 nemzetközi egység (IU) dózisokban minden harmadik napon négy héten keresztül. A pegaspargáz (PEG-L-asparagináz) egy polyethylen glycol-lal konjugált komplex, amely megnöveli a felezési idejét az L-asparagináznak (6 nap) a szervezetben. Intramusculárisan alkalmazzák 2500 IU/m<sup>2</sup> dózisban hetente 3-4 héten keresztül. Az L-asparagináz vagy a PEG-L-asparagináz kevésbé toxicus és gyengébb mellékhatásokkal rendelkezik mint a többi tumorelles készítmény. Mellékhatásként azonban előfordulnak hypersensitiv reakciók, vörös csontvelő gasztrointesztinális működési zavarok, hyperglycemia, thrombosis és intracraniális hemorrhagia.

#### D). Egyéb készítmények

Ez a csoport a legkülönbözőbb struktúrájú készítményeket foglalja magába, így a (1) hydroxyurea, (2) thalidomid, (3) estramustin, bortezomib, mitotan, (4) differenciálódást befolyásoló készítmények, mint az ATRA és az arzén trioxid, (5) a protein tyrosin kináz gátlókat (imatinib, gefitinib, erlotinib) valamint a (6) biológiai válaszokat módosító szereket.

##### D1). Hydroxyurea

A hydroxyurea (HYDREA, DROXIA) orálisan alkalmazható 15 mg/kg és 80 mg/kg közötti dózisokban minden harmadik napon a myeloproliferatív szindróma, thrombocytosis, vénás thrombosis, krónikus myelocyticus leukémia (CLM) és a sarlósejtes anaemiában (nem daganatos megbetegedés amely egy haemoglobinopathia). A hydroxyurea gátolja ribonucleosid diphosphát reductáz enzyme működését. Ez az enzim katalizálja a ribonucleotidok deoxyribonucleotidokká történő konverzióját, amely egy kritikus lépése a DNS biosynthesisnek. A hydroxyurea mellékhatásai között kell megemlíteni a megaloblasticus anemiát, leucopeniát, gastrointesztinális tüneteket és tüdőgyulladást. A hydroxyurea egy potenciális teratogén hatású molekula az állatkísérletes vizsgálatok szerint, ezért terhes kismamánál a készítmény nem alkalmazható.

## D2). Thalidomid

A thalidomid a terhesség elleni “reggeli betegség” kezelésére volt kifejlesztve, de mivel kiderült teratogén hatása (végtag nélkül született gyerekek) ezért kivonták a forgalomból. Viszont, 1998-ban újból bevezették a terápiába, de nem a terhes kismamák reggeli panaszainak kezelésére, hanem a lepra és a multipoláris myeloma gyógyítására. A thalidomid rendelkezik egyaránt antiproliferatív és proapoptotikus antitumor hatásokkal, amely azzal magyarázható, hogy a készítmény gátolja a transzkripciós aktivitását az NF-kappaB-nek és az antiapoptotikus “target” génnek, mint amilyen a kaszpáz gátló cIAP-2 (celluláris gátlója az apoptosis 2-nek) és az A1/Bfl-1 (tagja az antiapoptotikus Bcl-2 családnak). A thalidomid mellékhatásai a constipatio, sedatio, neuropathia, érzékelés elvesztése, gyengeség és izomgörcsök. Maximális napi dózisa 200 mg. Az újabb gyógyszerképviselő, amelyet a thalidomidből fejlesztettek ki a lenalidomid.

## D3). Estramustin, bortezomib, mitotan

Az estramustin (EMCYT) egy nitrogénmustár származék és az estradiol összekapcsolásával kialakított gyógyszerkészítmény, amelynek nincs alkiláló daganatellenes hatása. A gyógyszer a beta tubulinhoz kötődik, s így fejt ki daganatellenes hatását a mitózis fázisában. Az estramustin alkalmazásra kerül prostatadaganatok kezelésében napi 16 mg/kg dózisban orálisan alkalmazva. Mellékhatása myeloszuppressió, impotencia, gynecomastia, angioedema és folyadékretenció.

A bortezomib (VELCADE) gátolja a chymotrypsin aktivitását oly módon, hogy kötődik a 26S proteozómához s így a daganatos sejt szaporodása gátolt lesz, hiszen a proteozóma funkciójának a gátlása az NF-kappaB “downregulation” megakadályozását idézi elő. Az NF-kappaB egy transzkripciós faktor, amely elősegíti a sejtek életbenmaradását, s aktiválni képes az adhézións molekulákat mint amelyek az ICAM-1, a VCAM-1 és a VEGF, s ez utóbbiak a sejtosztódásért és a sejtek életbenmaradásáért felelősek. A bortezomib alkalmas a “multiple myeloma” (MM) kezelésére 1.3 mg/m<sup>2</sup> nagyságú intravénás dózisokban alkalmazva az 1. 4. 8. és 11. napon, 21 napos ciklusonként ismételve. Mellékhatásként neutropenia, neuropathia, fáradtság, hányinger, dehidráció, hasmenés és anemia kialakulhat.

A mitotan (LYSODREN) alkalmas az adrenocorticális sejtekből kiinduló tumorok kezelésére, hiszen csökkenti az adrenocorticosteroidok termelődését. Ezért a készítménynek szerepe jut a Cushing syndroma (hyperadrenocorticism) kezelésében. A mitotan napi dózisa igen magas, 6 gramm/nap három részletre elosztva, s a kezelés 3 hónapon keresztül folytatandó. A spiranolacton (diuretikum) nem alkalmazható együtt a mitotánnal, mert gátolja annak tumorelles hatását. A mitotan mellékhatásai a nagy dózisok ellenére lényegesen kisebb intenzitással jelentkeznek, mint a többi tumorelles készítményé.

## D4). Diferenciálódást befolyásoló készítmények : ATRA és arzén trioxid

Az egyik kritikus pontja a malignus sejtransformációnak a sejtosztódás blokkolása. Egy példa a sejtosztódás blokkolására, mint egy terápiás lehetőség, az akut promyelocyticus leukemia (APL) amely szorosán kötődik a PML (promyelocyticus leukemia) gén működéséhez. A tretinoin (all-trans-retinoic acid: ATRA) a teljes remisszióját okozza az APL-nek 45 mg/m<sup>2</sup> orálisan alkalmazott dózisban. Az ATRA mellékhatásként hepaticus

enzim abnormalitásokat, száraz bőrt, hyperlipidemiát és “retinoic sav” syndromát (súlygyarapodás, mellhártya perforációt, légzési zavarok és láz) okoz.

Az arzén trioxid (ATO), nehézfém oxid, használatos volt a syphilis, paraziták okozta fertőzések és a krónikus myelocyticus leukemia (CML) kezelésére a XIX és XX századokban. Manapság az ATO az APL kezelésére alkalmas és használatos. Az ATO hatásmechanizmusa 3 féle úton magyarázható: (i) szabad gyökök képződését segíti, amelyek tönkreteszik a daganatos sejteket, (ii) gátolja az angiogenezist, valamint (iii) az ATO elősegíti a degradációját az NF-kappaB (transzkripció faktor) stimulálva így az angiogenezist elfolytva az apoptoticus válaszreakciót. Mindezen három mechanizmus a tumorfejlődés folyamatát gátolja. Mellékhatásként az ATO májenzimek aktivitásának a növekedését, fáradékonyságot, hyperglycemiát és a QT szakasz meghosszabbodását okozza az EKG-én amely összefügg a szívben lévő  $K^+$  csatornák funkcióinak gátlásával. Az ATO dózisa 0.15 mg/kg/nap 2 hónapon keresztül vagy mindaddig amíg a daganat remissziója nem következik be.

#### D5). Protein tyrosin kináz inhibitorok (imatinib, gefitinib, erlotinib)

A protein kinázok a szignál transzdukciós mechanizmusuk alapvető komponensei szállítva különféle üzeneteket a sejtmagba, s így beavatkozva és megváltoztatva a gén transzkripció és a DNS szintézis folyamatait. A humán genom folyamataiban több mint 500 féle protein kináz és több mint 100 féle protein foszfatáz működik amelyek a protein felépítésében töltnek be szabályzó és jelátvivő szerepet. A protein kinázok feloszthatók (i) tyrosin kinázok (amelyek specifikus aktivitással rendelkeznek a tyrosin csoportokhoz), (ii) serin/threonin kinázok (amelyek specifikus aktivitással rendelkeznek a serin és threonin csoportokhoz), és (iii) kinázok amelyek nonspecifikus aktivitást mutatnak a tyrosin, serin és threonin csoportokhoz. A protein tyrosin kinázok aktivitása alapvető fontosságú szerepet játszik a tumorok terápiájában. Napjainkban három különböző protein tyrosin kináz inhibitor (imatinib, gefitinib és erlotinib) alkalmaznak a CML (krónikus myelocyticus leukemia), a gasztrointesztinális tumorok, nem-kissejtes tüdő tumorok és a bronchoalveoláris tumorok kezelésére. Az imatinib, gefitinib és erlotinib mellékhatásai lehetnek anorexia, hányinger, hányás, faggyúmirigy gyulladás, viszketés, folyadékretenció, oedema és belső szervi vérzések. Az imatinib (GLIVEC), gefitinib (IRESSA) és erlotinib (TARCEVA) orális dózisa 200 mg/nap és 600 mg/nap 6-10 héten keresztül.

#### D6). Biológiai válaszokat módosító szerek

A csoport tagjai, amelyek öt különböző alcsoportra oszthatók és protein szerkezetűek, direct vagy indirect módon meggátolják a tumoros sejtek növekedését vagy elpusztítják a daganatos sejteket. Az alcsoportok a következők: (a) interferonok, (b) interleukinek, (c) hematopoieticus növekedési faktorok (pl., erythropoietin), (d) myeloid növekedési (growth) faktorok: filgrastim (granulocita koloniát stimuláló faktor: G-CSF) és sargramostim (granulocita makrofág koloniát stimuláló faktor: GM-CSF), (e) tumor nekrozis faktor (TNF), és monoklonális antitestek (pl., trastuzumab, cetuximab, rituximab).

##### D6).a. Interferonok

Az interferonok (INF) antivirális, immunomoduláló és antiproliferatív (sejtosztódás) gátló hatásokkal rendelkeznek. A két legfontosabb interferon az interferon alpha (INF- $\alpha$ ) és

az interferon beta (INF- $\beta$ ). Az INF- $\alpha$  és INF- $\beta$  stimulálják a lymphocyták, a macrophagok és a természetes “ölő” sejtek működésének aktivitását. Az interferonok hatásmechanizmusa a fehérje szintézis gátlásán alapszik. Az interferonok kizárólag intramuszkulárisan vagy subcután injekció formájában alkalmazhatóak. Terápiás alkalmazásuk magába foglalja a legkülönbélebb vírusinfekciók, multiple sclerosis, krónikus hepatitis B vírus (HBV) okozta infekciók, krónikus hepatitis C vírus (HCV) okozta infekciók és a Kaposi szarkóma HIV vírussal összefüggő fertőzések kezelését. Mellékhatásként influenza szerű tünetek, láz, fejfájás, hasmenés, konfúziós zavarok, CNS eredetű görcsök és depresszió kialakulhat. Az INF- $\alpha$  és INF- $\beta$  dózisa egyszeri alkalommal 1 és 2 millió nemzetközi egység, amelyek szükség szerint ismételtethők heti gyakorisággal.

#### D6).b. Interleukinok (IL)

Az IL-2 (T-sejt növekedési faktor) a T-sejtek közbenjárásával kiváltott cytotoxicus hatásokat okoz a tumoros sejtekben. Az IL-2 fél-életideje viszonylag rövid (30 - 80 perc), ezért folyamatosan kell a készítményt infundálni (2 millió egység/nap) 5 napon keresztül minden második héten 3-4 cikluson keresztül. Az IL-2 alkalmas a hajas-sejtes leukemia, Kaposi szarkóma (tumor kialakulása a bőrben és a bőr ereiben), vese és hólyag tumorok, multiple myeloma és malignus melanoma kezelésére. Mellékhatásként vérnyomásesés, anémia, szívritmuszavarok, hasmenés, láz és konfúzió kialakul.

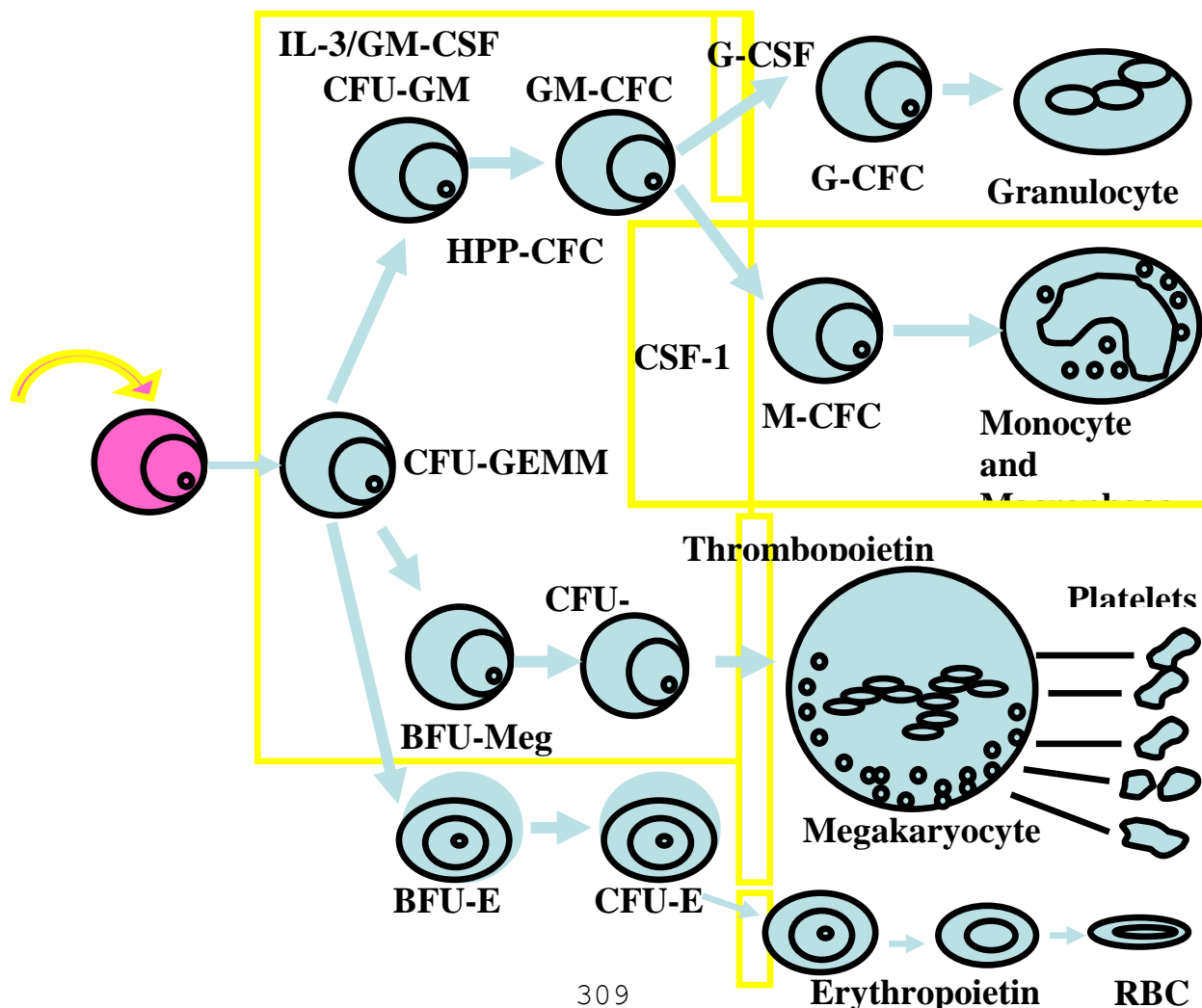
#### D6).c. Hematopoieticus növekedési faktorok (p.l., erythropoietin)

A vérképzés egy nagyon komplex és életan át tartó megújuló folyamat, s a vörösvértestek rövid életideje (10 nap) végett, s azok pótlása igen intenzív fiziológiás és folyamatos működési mechanizmus fenntartását kívánja meg. Ez a fiziológiás folyamat a hematopoiesis, amely magába foglal számos sejt-sejt interakciót a különféle hematopoieticus faktorok interakciójával együtt. A vörös csontvelőben lévő őssejtek (stem cells) egy folyamatos megújulási mechanizmus útján, hematopoieticus növekedési faktorok segítségével 9 fő sejtvonalat képviselve differenciálódnak. A klinikai hematopoieticus növekedési faktorok alkalmazása előnyös a különféle hematológiai betegségek, infekciós megbetegedések, valamint különféle vöröscsontvelő daganatos megbetegedéseinek a kezelésére. A fiziológiás vérképzés mechanizmusa megkíván számos különféle természetes eredetű molekulák jelenlétét mint amilyenek a B-12, C vitamin, pyridoxin, folsav, vas, kobalt és réz. Az említett molekuláris struktúrák hiányában a vérképzés zavart szenved és különféle anémiák alakulnak ki.

Az őssejtek (stem cells) amelyek a vörös csontvelőben találhatóak többféle sejtvonalon keresztül differenciálódnak és részt vesznek a vér alakos elemeinek képzésében, úgy mint a megakaryocyták, granulocyták, lymphocyták, monocyták, erythrocyták és vérlemezkék képzésében. Az őssejtek és a különféle növekedési faktorok mint kolóniát-formáló egységet vezetnek a differenciálódáshoz. A növekedési faktor, mint fehérje természetű hormon, nem más mint az erythropoietin-nek elnevezett protein, s a gén amely az erythropoietin kódolásáért felelős mára ismertté vált. További növekedési faktorok mint a granulocytá kolóniát stimuláló faktor (G-CSF), és a granulocytá-macrophag kolóniát stimuláló faktor (GM-CSF) alapvető szerepet játszanak a vér alakos elemeinek differenciálódásában (alábbi ábra). A differenciálódás első lépése az osztódási irányt meghatározó “burst forming unit” egység (BFU), vagy a kolóniát formáló egység (CFU) fő sejtvonalai, a különféle sejtvonalak kialakulásának, úgy mint a granulocytá/macrophag

kolóniát formáló egység (CFU-GM), vagy a “burst” (irányt meghatározó) formáló unit (egység) az erythrocyták (BFU-E) differenciálódásának az irányába. Az így kialakult sejtvonalak további differenciálódásra képesek. A differenciálódás folyamataihoz interleukin-3 (IL-3) és GM-CSF is szükséges (alábbi ábra). Ezek az úgynevezett progenitor-ok különböző további egységeket formálnak és alakítanak ki mint pl., granulocytá kolóniát formáló sejteket (G-CFC), monocytá sejteket formáló egységeket (M-CFC), erythropoietin kolóniát formáló egységeket (CFU-E) vagy megakaryocytá kolóniáit formáló egységeket (CFU-Meg).

Erythropoietin (EPREX, EPOGEN) termelését a vesébenben lévő proximális tubulusok környékén lévő peritubuláris sejtek termelik, amelynek molekulásúlya 34,000 körüli érték. Hypoxiás és ischemiás körülmények között az erythropoietin szekréciója és termelődése 100 szorosára is növekszik. Az erythropoietin termelést a BFU-E (erythrocyta “burst” formáló unit) és a CFU-E (erythropoietin kolóniát formáló egység) szabályozza. Az erythropoietin az erythropoiesis folyamatáért felelős, valamint alap szabályzó tényezője az erythroblastok fejlődési és érési folyamatának, továbbá a reticulocyták keringésbe történő juttatásának. Az erythropoietin (15 - 150 egység/kg/nap 3-4 héten keresztül) alkalmazása intravénásan történik bizonyos anémiák és renális működési elégtelenség kezelése végett. Továbbá az erythropoietin alkalmas az AIDS terápiájára is együtt alkalmazva zidovudine (AZT) nevű gyógyszerkészítménnyel, és anémiával összefüggő tumorok kezelésére is. Az erythropoietin mellékhatásaként magas vérnyomás és CNS eredetű epilepticus rohamok kifejlődhetnek.





34. ábra. Differenciálódási irányvonalak a vörös csontvelő sejtvonalaiban. Kolonia formáló egysége a granulocytá erythropoietin megakaryocytá macrophag sejtvonálnak (CFU-GEMM), kolonia stimuláló faktor (CSF-1), granulocytá kolonia stimuláló faktor (G-CSF), granulocytá és macrophag kolonia stimuláló faktor (GM-CSF), „burst” sejtvonalat formáló egység (BFU), „burst” formáló egység-erythrocytá (BFU-E) sejtvonalon, „burst” formáló egység-megakaryocytá (BFU-Meg) sejtvonalon, kolonia formáló egység megakaryocytá (CFU-Meg) sejtvonalon, kolonia formáló egység granulocytá/macrophag (CFU-GM) sejtvonalon, kolonia formáló egység erythropoietin (CFU-E) sejtvonalon, monocytá sejt formáló sejtek (M-CFC) sejtvonala, granulocytá kolonia foráló sejtek (G-CFC) sejtvonala, vörös vértetek sejtvonala (RBC).

D6)d. Myeloid növekedési (growth) faktorok: filgrastim (granulocytá kolonia-stimuláló faktor: G-CSF) és sargramostim (granulocytá macrophag kolonia-stimuláló faktor: GM-CSF)

A myeloid growth (növekedési) faktorokat különféle sejtek termelik mint pl., fibroblastok, macrophágok, endotheliális sejtek, és T-sejtek. A GM-CSF (sargramostim) stimulálja a sejtosztódást, a differenciálódást valamint a legkülönbélebb sejtvonalak funkcióját is szabályozza. GM-CSF szintén stimulálja a CFU-GM, CFU-GEMM, CFU-Meg, CFU-E, és a CFU-M faktorokat, így stimulálja a sejtosztódást, a fagocitózist, a szuperoxid gyökkpzést, az eosinophil, neutrophil, és monocytá sejtek antitest-függő sejt-mediálta toxicitásokat. GM-CSF (sargramostim, LEUKINE) alkalmazható a szöveti transzplantátumok működésének megtartására, valamint a transzplantált szövetek kilökődésének a megakadályozására. A GM-CSF mobilizálni képes a CD34 pozitív progenitor sejteket, a myeloablátív chemotherapiában részesített betegekben. Mellékhatásként diarrhea, láz, nehézlégzés, alacsony vérnyomás, arrhythmia, és kiütés kialakulhat. A sargramostim maximális napi dózisa  $500 \text{ ug/m}^2$  infúzió formájában.

A humán granulocytá koloniát-stimuláló faktort (G-CSF, filgrastim, NEUPOGEN) rekombinált technikával *E. coli* baktérium segítségével állítják elő. A filgrastim stimulálja a CFU-G faktort amely hatására növekszik a neutrophil granulocytá termelődés, valamint a neutrophil granulocyták phagocytáló és cytotoxicus funkciója. A filgrastim használatos a neutropeniák kezelésére valamint tumor kemoterapiára egyaránt. Továbbá, a filgrastim hatásos különféle bakteriális és gombás megbetegedésekkel szemben is. A gyógyszerkészítmény dózisa  $20 \text{ ug/kg/nap}$  három héten keresztül. A pegylált rekombinált humán G-CSF (pegfilgrastim, NEULASTA) növeli a G-CSF hatékonyságát és a hatás időtartamát.

D(6).e. Tumor nekrozis faktor (TNF), és monoklonális antitestek (trastuzumab, cetuximab, rituximab)

A tumor nekrozis faktor (TNF) szerepet játszik a gyulladási folyamatokban, s azt a monocyták és macrophágok szekretálják. A TNF-alpha és a TNF-beta kötődik a sejt-felszíni receptorokhoz, amely proinflammatorikus válaszok kiváltását okozza. A glucocorticoidok meggátolják a TNF szintézisét. A TNF-alpha használatos számos legkülönbélebb eredetű tumor kezelésére.

A tumoros sejtek expresszálnak különféle antigéneket, amelyek a monoklonális antitesten alapuló tumortherapiának a célpontjai. Monoklonális antitesteket alkalmaznak a lymphoid eredetű B-sejt lymphoma, és *br* monoklonális antitest eredetű mellidaganatok

kezelésére. A monoklonális antitestek hatásmechanizmusa azok apoptotikus hatásával magyarázható, amely a tumoros sejt pusztulását okozza. A trastuzumab (HERCEPTIN), a cetuximab (ERBITUX), és a rituximab (RITUXAN) mint "levetkőztetett monoklonális antitestek" gyakran alkalmazásra kerülnek a tumor terápia különféle formáiban.

### **E). Hormonok és hormon-szerű képviselők**

A csoport 5 alcsoportot foglal magába, amelyek 1). a glükokortikoidok, 2). a progestinek, 3). az ösztrogenek és androgének, 4). az aromatáz inhibitorok és 5). az anti-androgén csoport. Valamennyi alcsoport alkalmas a prostata tumoros megbetegedéseinek a kezelésére.

#### **E1). Glükokortikoidok**

A glükokortikoidok farmakológiai hatásai rendkívül széleskörűek, s ebben a fejezetben csupán a tumorok kezelésének szempontjai alapján tárgyaljuk ezeket a gyógyszerekészítményeket. A glükokortikoidok befolyásolják a lympholyticus rendszer működését, s meggátolják lymphocyták osztódását a mitosis fázisában, éppen ezért a glükokortikoidok alkalmasak a malignus lymphomák, az akút leukemiák úgy mint a Hodgkin és non-Hodgkin lymphomák és a multiple myelomák kezelésére. A lymphomás tumorok növekedését a glükokortikoidok sokkal jobban és hatékonyabban gátolják mint az antimetabolitok. A prednison és a dexamethason a leggyakrabban alkalmazott készítmények a csoportban, s ezeket a gyógyszerekészítményeket magas koncentrációban (6 - 60 mg/nap) gyakran alkalmazzák kombinációban vincristinnel, methotrexattal és l-asparaginázzal. A dexamethason szignifikáns módon csökkenti a daganatokkal összefüggő edema képződés mértékét is. A glucocorticoid terápiát gyakran kombinálják radioterápiával is. A glükokortikoid terápiát csak fokozatosan, egyre kisebb dózisok alkalmazásával, lehet elhagyni, mert az alkalmazás hirtelen megvonása az általános kondíciók hirtelen történő rosszabbodásához vezet a betegekben. Amennyiben a glükokortikoidokat krónikus (hosszú időn keresztül) módon alkalmazzák, mellékhatásként psychosis, immunszuppresszió, osteoporosis, és glükóz intolerancia alakul ki.

#### **E2). Progestinek**

A progestinek általában második vonalbeli szerek mint hormonális kezelés a hormonfüggő mell és endometriális daganatok kezelésében. Továbbá, a progestinek ajánlottak akkor is terápiás célból, ha a hormonfüggő daganatok AIDS infekcióval társulnak. Progestinek növelik az étvágyat, ezért kahexiás betegeknél is alkalmazhatóak. A progesteron rosszul szívódik fel orális alkalmazást követően, ezért intramusculárisan alkalmazzák olajos injectió formájában. A hydroxyprogesteron és a medroxyprogesteron (DEPO-PROVERA) hetente egyszeri intramuscularis injekcióként kerül alkalmazásra mint depo készítmény, amelynek maximális heti dózisa 1000 mg lehet. A megestrol acetát (MEGACE) az endometriás tumorok kezelésére használatos 320 mg/nap dózisban. A progestinek fő alkalmazási területe a metastaticus prostata és vese daganatok kezelése.

#### **E3). Estrogenek és androgének**

Az estrogenek és az androgenek mint hormonkészítmények a különféle mirigyek daganatos megbetegedéseinek kezelésére alkalmasak beleértve a prosztatata- és emlőtumороkat is. Amennyiben már metasztázisok kialakultak az adott daganatok eseteiben, akkor a sugár és sebészi eljárások helyett a hormonkezelést részesítik előnyben.

Az endogén eredetű androgének koncentrációjának a csökkentésére és azok hatásainak gátlására kétoldali orchiektomiát (kasztálás), antiandrogéneket, vagy pedig gonadotropin felszabadító hormon („gonadotropin releasing hormone”, GnRH) agonistákat vagy antagonistákat alkalmazhatunk. Az androgenek mellékhatásai étvágynövekedést és súlygyarapodást váltanak ki. Az androgenek alkalmazásuk során határozottan csökken a metasztázisok kialakulása és progressziója, de a daganatos sejtek jelenlétének teljes eltűnése nem következik be. A prosztata specifikus antigének („prostate specific antigen”, PSA) jelenléte és azok csökkenése a plazmában egy általános markere a kezelés eredményességének. Amennyiben esetleg az androgen receptorok mutációja létrejön egy adott betegben, akkor a prosztata tumorok rezisztensé válnak az androgen hormonok szintjének csökkentésével szemben.

Az emlőtumороk egyaránt kezelhetők estrogenekkel és androgenekkel. Az estrogenek hatásainak antagonizálására és az emlőtumороk kifejlődésének meggátlására műtéti eljárásként a petefészek eltávolítást (oophorectomy) alkalmazzák. A tamoxifen egy antiestrogen készítmény amelyet az emlődaganatok kezelésére alkalmaznak. Az estrogen receptorok (ER) és a progesteron receptorok (PR) jelenléte vagy hiánya adja meg azt az irányvonalat, hogy a betegek melyik hormonkészítménnyel kezelhetők. Azok a betegek akiket PR- vagy ER-positív (jelen vannak a PR és ER receptorok) tumorról diagnosztizáltak, jól reagálnak a hormonterápiára. Azoknál a betegeknél akiknél nincsenek jelen ER és PR receptorok (ER- és PR-negatív tumorok), a hormonterápia teljes mértékben hatástalan. A hormonterápia alkalmazása esetén a hatás csak későn, kb. három hónap múlva jelentkezik, s annak időtartama évekig is elhúzódik.

További kezelési lehetőség a hormon-receptor pozitív mellgdaganatok esetében az antiestrogen terápia. Ezen antiestrogen terápiának 3 különböző útja lehetséges: (i) szelektív estrogen-receptor modulátorok (SERMs), (ii) szelektív estrogen-receptor „down”-regulátorok (SERDs), és (iii) aromatáz inhibitorok (AIs) alkalmazása.

(i) Tamoxifen (NOLVADEX), toremifen (FARESTON), idoxifen, és droloxifene a szelektív estrogen-receptor modulátorok (SERMs) csoportjába tartoznak. Közülük a tamoxifen és toremifen a leggyakrabban alkalmazott készítmények a mellgdaganatok terápiájában mint antiestrogen struktúrák. A tamoxifen elsősorban a mellgdaganatok kifejlődésének prevenciójára és adjuváns kezelésére alkalmazzák, de használatos az előrehalladott mellgdaganatok terápiájára is. A tamoxifen hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy meggáolja az estradiol kötődését az ER-hez. A tamoxifen maximális orális napi dózisa 20 mg az ER pozitív tumorok esetén, amely kezelés éveken keresztül tart. A tamoxifen hatástalan az ER-negatív tumorok terápiájában. Mellékhatásként retina degeneráció, hajhullás, hányás, vaginális vérzés, viszketés, és dermatitis kialakulhat. Fontos megjegyezni, hogy a tamoxifen megemeli a rizikófaktorát az endometriális tumorok kialakulásának és thromboemboliás folyamatok kifejlődésének az öregedő postmenopausa állapotában lévő betegeknél.

(ii) A SERD csoport képviselője a fluvestrant (FASLODEX) és annak rokonvegyületei amelyek klinikai kutatások alapjait képezik. A gyógyszerkészítmény alkalmazást nyer a hormon receptor pozitív metasztázisokat tartalmazó mellgdaganatok kezelésében posztmenopauzális női betegeknél. A fluvestrant egy szteroid típusú antiestrogén molekula amely kötődik az ER-hoz és megnöveli az ER számának degradációját,

csökkentve az ER számát. A fulvestrant havonta kerül egy alkalommal injectálásra intramuszkuláris formában maximum 250 mg dózisban. Mellékhatásként nausea, általános fájdalomérzés, fejfájás, és értágulat kialakulhat.

(iii). Az aromatáz a CYP19 gén terméke. Az aromatáz inhibitorok (AI) mint a mellédaganatok kezelésének potenciális gyógyszerei, az alábbi (E4) fejezetben kerülnek ismertetésre.

#### E4). Aromatáz inhibitorok (AI)

Az aromatáz enzim az androstendion és testosteron konvertálást végzi amely estronhoz (E1) és estrediolhoz (E2) vezet. Az aromatáz inhibitorok gátolják az aromatáz enzim működését, amely eredménye az estrogen hiány kialakulása a postmenopausalis asszonyokban. AI három alcsoportra oszthatók a fejlesztések alapján: első generációs AI (androstendione szteroid analógjai), második generációs AI (nem-szteroid képviselők), és a harmadik generációs AI (szteroid és nem-szteroid képviselők).

Az aminoglutethimid (CYTADREN) az első generációs képviselője az AI-nak, amely gátolja az adrenocorticalis szteroidok szintézisét. Az aminoglutethimid dózisa 250 mg/kg/nap együttadva hydrocortisonnal. A hydrocortison alkalmazása azért szükséges, hogy elkerüljük a mellékvese működészavarát (esetleges elsorvadását).

A formestan (LENTARON) a második generációs képviselője az AI csoportnak, mint 1-es típusú szteroid inaktívátor. A fadrozol és a rogetimid nem-szteroid struktúrájú második generációs AI-ok, amelyek gátolják az aromatáz enzim működését azokban a betegekben akiknél ER-pozitív mellédaganatot diagnosztizáltak. Ezeket a gyógyszerkészítményeket (második generációs AI) intarmuscularis injectio formájában alkalmazzák. A legújabb változat a formestan-ból szintetizált exemestan, amely utóbbi a legszélesebb körben alkalmazott aromatáz gátló készítmény.

A harmadik generációs AI (amelyek lehetnek nem-szteroid és szteroid struktúrák egyaránt) alkalmasak a korai és késői stádiumban lévő mellédaganatok kezelésére.

Nem-szteroid típusú képviselők az anastrozol (ARIMIDEX) és a letrozol (FEMARA). A nem-szteroid gyógyszerkészítmények napi maximális adagja 10 mg. Mellékhatásként vaginális vérzés, ischemiás cerebrovasculáris események, mélyvénás trombózis, és pulmonaris embolia kialakulhat.

A harmadik generációs szteroid AI közé tartozik az exemestan (AROMASIN), egy orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmény, amely egy természetes szubsztrátja az androstendion-nak, csökkenti az estrogen szintet. Az exemestan irreverzibilis módon gátolja az aromatáz enzim működését 25 mg/kg napi dózisban. Az exemestan alkalmazási területe az ER-pozitív mellédaganatok kezelése postmenopausalis betegekben. Az exemestan mellékhatásai (fáradtság, peripherialis edema, növekedett étvágy) nem gyakoriak és a gyógyszert a betegek nagyon jól tolerálják.

#### E5). A prosztata tumorok anti-androgen terápiája

A műtéti úton elvégzett kétoldali kasztráció (bilateralis orchiectomia) vagy hormonális úton történő kasztáció (gyógyszeres orchiectomia) egyaránt hatékony a prosztata tumorok kezelésére. Tehát, az androgén termelés megvonása („androgen deprivation therapy, ADT) a legfontosabb terápiás beavatkozás a prosztata tumorok kezelésében. Az ADT orvosilag elfogadott kezelési formája tehát magába foglalja a gyógyszeresen történő gátlását a hipofízis működésének, mégpedig a gonadotropin felszabadító (releasing) hormon (GnRH)

agonistákkal történő kezelését. GnRH agonisták egy kezdeti emelkedését okozzák a luteinizáló hormonnak (LH) és a folliculus stimuláló hormonnak (FSH), amelyek egy későbbi szakaszban a gonadotropin felszabadulásának a gátlását eredményezik. Ez a gátlási folyamat, a tesztoszteron (gyógyszeres kasztráció) testicularis produkciójának a csökkenéséhez vezet. A GnRH agonisták képviselői a triptorelin (TRELSTAR), a goserelin (ZOLADEX), a buszerelin (SUPREFACT), és a leuprolid (LUPRON). Teljes androgen hormonblokádnak végrehajtható az androgen receptor blokkolók (lásd alább) és a GnRH agonisták kombinációjával.

Az androgen receptor blokkolók (anti androgének) meggátolják a hormonok (natural ligands) kötődését az androgen receptorokhoz (AR). Végeredményben így, az androgen termelés és felszabadulás gátolt lesz a hipotalamusz-hipofízis rendszerben. Az AR blokkolók feloszthatók (i) szteroid struktúrákra (cyproteron: ANDROCUR, megestrol), és (ii) nem-szteroid képviselőkre úgy mint a flutamid (EULEXIN), nilutamid (NILANDRON), és bicalutamid (CASODEX). A nem-szteroid AR blokkolók gátolják a természetes hormonmolekulák (natural ligand) kötődését az AR-hez, valamint az AR transzlokációját a cytoplasmából a sejtmagba. A nem-szteroid AR blokkolók gynecomastiát és csökkent libidó okoznak. A nem-szteroid AR blokkolók napi dózisa nem haladhatja meg 150 mg-ot.