

1. Farmakodinámia

➤ Farmakodinámia

- A farmakodinámia a gyógyszernek a szervezetben kifejtett hatásaival (hatásmechanizmus, mellékhatások mechanizmusa) foglalkozik. Ezen belül a következőket tárgyalja:
 - gyógyszer receptorok;
 - jelátviteli mechanizmusok;
 - egész szervezetre kifejtett hatások (hatásos dózis, toxikus dózis, letális dózis);
 - gyógyszerkölcsönhatások.

➤ Gyógyszerhatás

- A Minden gyógyszer kötődik valamilyen célmolekulához a szervezeten belül, de nem minden gyógyszerre igaz, hogy ún. fiziológiás receptoron fejt ki a hatását. Bizonyos gyógyszerek (pl. általános érzéstelenítők, ozmotikus diuretikumok) fiziko-kémiai tulajdonságuk révén hatnak, ezt **nem-specifikus** gyógyszerhatásnak nevezzük. Mások bizonyos **transzportrendszerek** (ioncsatornák) vagy **enzimek** (kolinészteráz, karboanhidráz, monoamino-oxidáz, ciklooxigenáz) hibás szubsztrátjaként illetve gátlószereiként hatnak.
- A legtöbb gyógyszer azonban specifikus fehérjemolekulákon, ún. **receptorokon** keresztül hat.

➤ Fiziológiai receptorok

- A receptorok fehérjemolekulák, melyek a következőképpen csoportosíthatók:
 - *membránhoz kapcsolt receptorok*
 - » **ligandfüggő ioncsatorna** (N-ACh-R, GABA-R);
 - » **G-proteinhez kötött, 7-TM receptor** (adrenerg receptorok, dopamin receptor, M-ACh-R, 5-HT-R, opiát receptorok);
 - » **tirozin-kináz** (inzulin-receptor);
 - *intracelluláris receptorok*
 - » **szteroid és tiroid hormonok** receptorai.

➤ Klasszikus receptorelmélet

- Az elmélet szerint a receptor és ligand kapcsolata reverzibilis, az aktuális állapot a tömeghatás törvényének megfelelően működik: ($B = „binding”$)
- K_D (disszociációs konstans) tehát egyenlő azzal a koncentrációval, ahol a receptorkötés 50%. Ez nem más, mint a ligand **affinitása** a receptorhoz, tehát értéke minél kisebb, a vegyület annál affinisabb. A K_D érték teljesen független az össz-receptorszám abszolút értékétől.
- A hatás egyenesen arányos a receptorkötéssel. A hatás jelölésére az 'E'-t használjuk. EC_{50} = az effektív koncentráció fele.
- Úgy tűnhet, hogy $EC_{50} = K_D$, de ez nem igaz, csak abban az esetben, ha $\epsilon = 1$. Itt ϵ az ún. **belső hatásereőséget (intrinsic efficacy)** jelöli. A belső hatékonyság a ligand receptor-konformációt megváltoztató képessége, melynek révén kiváltja a választ az adott rendszerben.
- Ez alapján a ligand háromféle lehet:
 - **teljes agonista**: eléri az E_{max} -ot;
 - **parciális agonista**: maximális koncentráció mellett sem éri el az E_{max} -ot;
 - **antagonista**: semmilyen koncentrációban nem fejt ki hatást.
- A rendszer kinetikai leírásában szereplő 'f' a **szöveti faktort** jelöli. Az a vegyület, amelyik **receptortartalék** nélküli szövetben parciális agonistaként viselkedik, teljes agonistaként hathat a sok „fölösleges” receptorral rendelkező szövetben, mivel gyengébb hatékonysága úgy ellensúlyozható, ha a teljes agonista hatásához szükséges receptormennyiségnél több aktiválódik.
- A **hatásereőség** (efficacy) nem egyenlő a **hatékonysággal** (potency). Két teljes agonista hatásereősége megegyezik, de hatékonysága nem feltétlenül.

➤ **Antagonizmus**

- Az antagonizmus két mechanizmuson alapulhat:
 - **kompetitív antagonizmus;**
 - **non-kompetitív antagonizmus.**

➤ **Kompetitív antagonizmus**

- Ebben az esetben az agonista és az antagonistá ugyanahhoz a receptorhoz, ugyanahhoz a kötőhelyhez kapcsolódik. A hatást az antagonistá affinitása határozza meg.

$$\frac{c^*}{c} = 1 + \frac{[ant]}{K_e}$$

c^* = adott hatáshoz kellő agonista koncentráció antagonistá jelelétében;

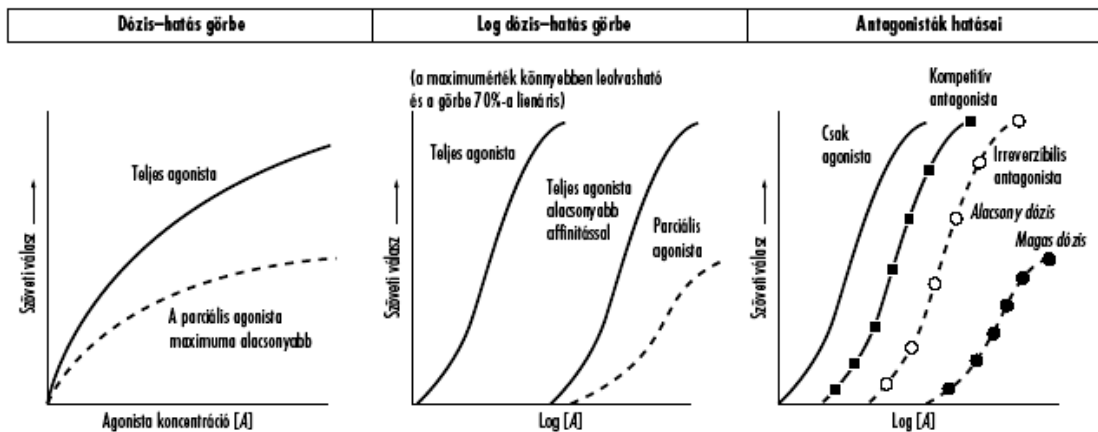
c = adott hatáshoz kellő agonista koncentráció antagonistá nélkül;

K_e = **ekvimoláris konstans**; az az antagonistá koncentráció, ami a dózis-hatás görbét kétszeresére tolja el (tulajdonképpen az antagonistá affinitása).

- Ha az antagonistá a dózis-hatás görbét nem párhuzamosan tolja el, akkor az vagy nem kompetitív, vagy az agonista nem egy receptoron fejt ki a hatását (**allosztéria**).

➤ **Non-kompetitív antagonizmus**

- Azok az antagonistá mechanizmusok, melyek nem a kötőhelyért folyó versengésen alapszanak, az eltérő mechanizmusok alapján több csoportba sorolhatók:
 - **allosztérikus gátlás:** az antagonistá úgy változtatja meg a receptor konformációját, hogy az előnytelen az agonista-receptor kölcsönhatás számára;
 - **irreverzibilis gátlás:** a receptor végleg tönkremegy az antagonistá hatására, így csökken a receptorszám, tehát csökken az E_{max} ;
 - **funkcionális gátlás:** két ellentétes hatású agonista egymáshoz képest funkcionálisan antagonistá hatást fejt ki.



➤ **Tartalék-receptor fogalma**

- Kicsiny irreverzibilis antagonistá beadása mellett nem csökken az E_{max} , hanem úgy viselkedik, mintha kompetitív lenne. Csak nagyobb koncentráció mellett jelentkezik a várt hatás, tehát az E_{max} -hoz nem kell az összes receptor elfoglalni (az effektor molekula száma is számít).
- A tartalék a receptor és az effektor számok közti különbség. A szervezet a receptor szám változtatásával tudja befolyásolni az érzékenységet.
 - Hyperthyreosisban a szívizom β_1 -receptor denzitása fokozódik → „up regulation”.
 - A dopamin-rezisztens cardiogen shock kialakulásának alapja, hogy kb. 3 nap dopamin kezelés után a szívizom β_1 -receptor denzitása csökken.

- Krónikus β -blokkoló kezelés alatt a β_1 -receptor denzitás csökken, ezért a gyógyszer hirtelen elhagyása rebound jelenséghez vezet.
- Krónikus morfin adagolás esetén a μ -receptorok száma csökken.

➤ Kétállapotú modell

- Adott receptor két stabil konformációban létezhet, ahol R^* az agonista konformációt, R pedig az antagonistá konformációt jelöli. Fiziológiásan a két konformáció dinamikus egyensúlyban van.
- A rendszert a következők jellemzik:
 - **bázis aktivitás:** R^* ligand nélkül is képes valamennyi hatást kifejteni;
 - **ligand hatás:** a rendszerhez adott agonista R^* irányába billenti az egyensúlyt;
 - **tiszta antagonistá** nem változtat a rendszeren, mert mindkét konformációhoz kapcsolódik;
 - **inverz agonista** az R konformáció irányába billenti az egyensúlyt így a bázis aktivitás csökken (pl. Naloxon).
- Példa:
 - A GABA_A receptor egy ligandfüggő kloridcsatorna, aminek aktivitása IPSP-t vált ki a membránon.
 - A benzodiazepinek allosztérikusan serkentik a receptor (kloridcsatorna) működését.
 - Benzodiazepin-antagonista csak akkor tud hatást kifejteni, ha van benzodiazepin is a rendszerben. A tiszta antagonistá mind az agonista, mind pedig az inverz agonista hatását gátolja.

➤ Gyógyszerkölcsonhatások

- Két gyógyszer egymással háromféle viszonyban állhat egy rendszeren belül:
 - **közömbös;**
 - **szinergista;**
 - » *addítív szinergizmus* (a hatások összeadódnak);
 - » *potenciózó szinergizmus* (a hatás nagyobb, mint az egyszerű addíció);
 - **antagonista** (kompetitív vagy nem kompetitív).
- A kölcsönhatás alapulhat **farmakodinámiás** mechanizmuson (több támadáspontos kifejtett hatás, kompetíció, stb.), vagy **farmakokinetikai** mechanizmuson (felszívódás, metabolizmus, kiürülés).
- **Farmakodinámiás kölcsönhatás:**
 - NSAID + koffein → potenciózó szinergizmus;
 - ópíát + naloxon → kompetitív antagonizmus;
 - amoxicillin + clavulánsav → potenciózó szinergizmus;
 - kumarin + acetilszalícilsav → potenciózó szinergizmus.
- **Farmakokinetikai kölcsönhatás:**
 - mérgeanyagok + aktív szén → felszívódás gátolt;
 - barbiturátok → enzimindukció miatt gyorsult metabolizmus;
 - penicillin + PAH → kompetíció a vesében a transzporterért, nagy dózisu PAH elnyújtja a penicillin hatását.

2. Farmakokinetika

➤ Felszívódás

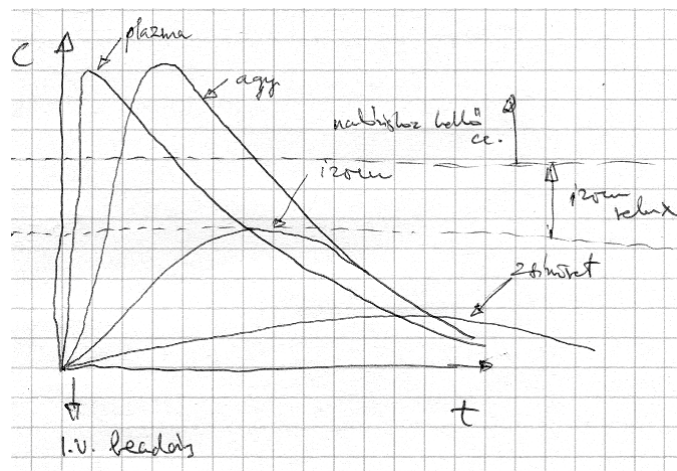
- A felszívódás a bejutás helyétől a szisztémás keringésben való megjelenésig tart. Ennek megfelelően az iv. bejuttatás 100%-os felszívódást jelent.
- A gyógyszer beadási módok alapvetően két nagy csoportba sorolhatók:
 - enterális adagolás;
 - parenterális adagolás.
- **1. Per os adagolás.**
- A gyógyszerek nagyobbik része szájon át kerül adagolásra. A felszívódási útvonal ilyenkor szájüreg → nyelőcső → gyomor → vékonybél → vena portae → máj → szisztémás keringés (vena cava inferior).
- A felszívódás zömmel a nagy felületű vékonybélből történik, s annál jobb, minél lipidoldékonyabb a vegyület.
- Fontos mozzanat a máj **first pass** mechanizmusa, ami a hatékony koncentrációt csökkenti. További jelentős tényező a felszívódással kapcsolatban a terápiás követési magatartás (bizonytalan a gyógyszer bevétele) vagy a felszívódást befolyásoló tényezők:
 - tetraciklinek és kétértékű kationok (pl. Ca^{2+});
 - splachnikus keringés állapota;
 - kapszula sok folyadékkal kerüljön bevitelre;
 - zsírdékony gyógyszert étkezés közben kell bevenni (epeigény).
- **2. Rectalis adagolás.**
- Szintén enterális bejuttatást jelent, de lényeges változás az előzőhöz képest, hogy a rectum alsó 1/3-át ellátó vénás fonat nem a porta-rendszerbe, hanem a cava-rendszerbe ömlik, így a májat kikerülve nincs first pass.
- A felszívódás gyors, nagy hányad kerül a keringésbe, hányás nem befolyásolja a felszívódást.
- **3. Sublingualis adagolás.**
- Ebben az esetben sincsen first pass. A felszívódás gyors, hatékony.
- **4. Subcutan adagolás.**
- Parenterális út, vízdékony vegyületekből kicsiny térfogat adható így.
- A felszívódás gyors, de a fertőzésveszély nagy.
- Inszulin, LMWH, adrenalin, terbutalin, subcutan implantátumok.
- **5. Intramuscularis adagolás.**
- Minden esetben érsérüléssel jár. Általában vizeletoldatokat adunk, de adhatók olajos készítmények vagy kolloid szuszpenziók is. Gyors felszívódás jellemző, de ezt befolyásolja a keringési állapot. Nagyobb térfogatok is adhatók.
- Szintén jelentős a fertőzésveszély, tályogok kialakulásának kockázata.
- Heparint tilos intramuscularisan adni.
- **6. Intravénás adagolás.**
- 100%-os felszívódást jelent. Csúcskoncentráció hamar elérhető, sokáig fenntartható, a térfogat gyakorlatilag korlátlan.
- A fertőzésveszély jelentős.
- **7. Inhalációs adagolás.**
- Nem ugyanaz, mint a légutakban lokálisan adott készítmények (pl. β_2 -izgatók, kolinolitikumok, szteroidok).
- Narkotikumok adagolásának egyik jellemző helye. Rendkívül gyors felszívódás jellemzi, hamar kerül az artériás keringésbe, így a teljes szervezetbe a szer.
- **8. Transdermalis adagolás.**
- Különböző tapaszos készítmények (nitroglycerin, nikotin, ösztrogének, fentanyl), vagy kenőcsök, oldatok. A felszívódást befolyásolja a subcutan zsírszövet mennyisége, illetve a bőr keringési állapota.

➤ **Eloszlás**

- A gyógyszerek a szervezetben belül a különböző vízterekben oszlanak meg. A vízterek lehetnek fiziológiasak és patológiásak (olyan víztér, ami normálisan nincs → tályog, cysta; vagy olyan ami egy élettani víztér kóros szaporulata → ödéma).
- A fiziológias vízterek a következők (70 kg-os emberre):
 - plazma 5 liter
 - interstitium 10 liter
 - intracelluláris tér 20 liter
 - transzcelluláris tér 2 liter
 - zsírszövet 5 liter
- Az eloszlási folyamat a gyógyszernek a szisztémás keringésből a szövetekbe való eljutása. Ezt több tényező befolyásolja:
 - kapillárisok permeabilitása;
 - szövetek vérellátása, perfúzió sebessége;
 - gyógyszerek plazma- és szövetfehérje kötődése;
 - lokális pH viszonyok;
 - transzportmechanizmusok fajtái;
 - különböző szöveti membránok permeabilitása.
- A **látszólagos eloszlási térfogat (V_D)** mutatja meg azt a térfogatot, amiben a gyógyszer megoszlik:

$$V_D = \frac{dózis}{C_{pl}}$$

- A plazmakoncentráció változó lehet a gyógyszertől függően, ezért a „látszólagos” kifejezés. Ha nem egyenletes az eloszlás, akkor a C_{pl} kicsi is lehet.
- Minél nagyobb a V_D , annál kisebb a C_{pl} . Ez azt jelenti, hogy valahol halmozódik a szer, ami egyáltalán nem biztos, hogy a hatáshelye. A nagy V_D lassú kiürülést is jelent épp a kicsiny C_{pl} miatt, így a felezési idő megnyúlik.
- Ha a $V_D < 5$ liter, akkor a gyógyszer a keringésben maradt. Ha a $V_D > 15$ liter azt jelzi, hogy a megoszlás az extracelluláris térre korlátozódik, míg a $V_D > 15$ liter azt jelzi, hogy a megoszlás az összvízterben következik be, vagy egy bizonyos szövetben koncentrálódik a szer (pl. zsírszövet).
- Iv. adagolás után azonnal magas plazmakoncentráció érhető el. Ha a gyógyszer lassan oszlik el, akkor azt lassan kell beadni, mert a plazmában toxikus koncentráció érhető el (pl. theophyllin → ritmuszavar).
- Az ultra rövid hatású barbiturátok (pl. tiopenthal) azonnal hatnak, de a hatásuk pár perc alatt el is múlik. Az agy gyorsan felveszi a lipidoldékony anyagot, adott koncentráció mellett a membránban bedúsulhat. Később a szer megjelenik az izomban, végül a zsírszövetben.

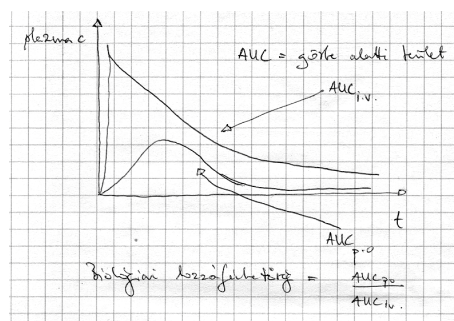


➤ **Biológiai hasznosíthatóság**

- A **biológiai hasznosíthatóság (bioavailability)** az a fogalom, amelyet a beadott gyógyszer szisztémás keringésbe jutó részének százalékos jellemzésére használunk. Intravénás injekciót követően a biológiai hasznosíthatóság 100% ($F = 1$). A paraméter kicsit csaló, mert a hatáshelyhez való eljutást nem veszi figyelembe.

- Orális alkalmazás esetén a szisztémás keringést elérő mennyiség gyógyszerről gyógyszerre és betegről betegre változik.
- Nagymértékű first-pass metabolizmuson áteső gyógyszerek orálisan szinte teljesen inaktívak lehetnek (pl. nitroglycerin, lidocain).

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$



➤ Elimináció

- A gyógyszerek eliminációja (szervezetből való eltűnése) két mechanizmust foglal magába:
 - metabolizmus (biotranszformáció);
 - kiürülés.
- A két mechanizmus aránya különböző, gyógyszerenként változó. A **penicillin** vagy a **digoxin** pl. metabolizáció nélkül ürül ki a szervezetből. A **helyi érzéstelenítők** azonnal metabolizálódnak és inaktíválódnak orálisan alkalmazva.
- A metabolizáció nem jelent minden esetben inaktíválódást. Metabolizáció után a következők lehetségesek:
 - inaktív metabolit keletkezik (lidocain);
 - azonos hatású metabolit keletkezik (diazepam, procainamid);
 - toxikus metabolit képződik (CCl₄, etilalkohol);
 - inaktív vegyületből keletkezik aktív metabolit (ACE-gátlók többsége).

➤ Biotranszformáció

- A **metabolizmus** alapvetően két helyen történhet:
 - hepaticusan;
 - extrahepaticusan.
- A **felezési idő** ($t_{1/2}$) az az idő, amely alatt a gyógyszer koncentrációja a vérben a kiindulási érték felére csökken. Ha a plazmakoncentráció csökkenését az idő függvényében ábrázoljuk, akkor **exponenciálisan csökkenő** görbét kapunk. Ez azt jelenti, hogy bármely időpillanatban a jelenlévő gyógyszer konstans hányada eliminálódik időegység alatt.
- Általában az eliminációs folyamatok sebessége arányos a gyógyszer plazmakoncentrációjával:
 - felvétel a májba
 - metabolizmus;
 - glomerulus filtráció.
- Azok a folyamatok, melyek sebessége bármely időpillanatban a gyógyszer koncentrációjától függenek, **elsőrendű kinetikával** jellemezhetők.
- Azonban ha a metabolizáló enzimrendszer telítődik, a reakciósebesség függetlenné válik a gyógyszer koncentrációjától, így a reakció **nulladrendűvé** válik (pl. etanol, phenytoin), így az elimináció állandó sebességgel zajlik. Nulladrendű kinetika mellett a toxikus koncentráció tovább tartható fenn, az elimináció ilyen kinetika mellett hosszabb ideig tart.
- Általában elmondható, hogy a gyógyszerek 5 felezési idő után tekinthetők kiürültnek a szervezetből (3,125%-ra csökken a plazmakoncentráció).
- A gyógyszer-metabolizmus fő szerve a máj, de más szervek, mint pl. a GI traktus és a tüdő is számottevő metabolikus aktivitással rendelkezik.
- A májba az orálisan alkalmazott gyógyszerek a vena portae rendszeren keresztül jutnak el, ahol azonnal metabolizálódnak valamely hányaduk (**first-pass**).
- A metabolizmus két általános reakciótypuson alapszik:
 - **I. fázisú reakciók:** oxidáció, redukció, hidrolízis. A folyamat célja a vegyület vízzoldékonyságának növelése. Ilyenkor poláros funkciók csoport bevitele vagy szabaddá tétele történik (pl. -OH, -NH₂, -SH). A reakció lehet **citokrómfüggetlen** (etilalkohol, lidocain) és **citokróm P450** enzimrendszerhez kötött (molekuláris O₂ és NADPH függő folyamat).

- **II. fázisú reakciók:** ha a vegyület még nem kellően poláros a vesében történő gyors kiválasztáshoz, a májban még hidrofílebbé válnak, endogén vegyületekkel történő **konjugáció** során (glukuronid, acetil, glutation, glicin, szulfát, metil).
- Az **extrahepatikus metabolizmus** legfontosabb enzimei a következők:
 - *pseudokolinészteráz* a plazmában (prokain, kokain);
 - *monoamino-oxidáz* – MAO (monoaminok);
 - *katechol-O-metiltransferáz* – COMT (katecholaminok).
- A gyógyszer-metabolizmust számos tényező befolyásolja, melyek közül a legfontosabbak a következők:
 - enzimindukció;
 - enzimgátlás;
 - genetikai polimorfizmus;
 - életkor;
 - metabolizáló szervek alapállapota.

➤ **Kiürülés**

- **1. Renális exkréció.**
- A legtöbb gyógyszer kiválasztását a **renális exkréció** végzi. A gyógyszer megjelenik a glomeruláris filtrátumban, de ha az lipidoldékony, akkor passzív diffúzió révén azonnal reabszorbeálódik a vese tubulusaiban.
- A gyenge savak és lúgok ionos állapotának mértéke a tubuláris folyadék pH-tól függ. A vizelet pH-jának befolyásolása bizonyos esetekben hasznos lehet a renális exkréció növelésére. Gyenge savak és bázisok aktívan szekretálódnak a proximális tubulusokban (penicillinszármazékok).
- **2. Biliáris exkréció.**
- Ebben az esetben nem a metabolit, hanem a gyógyszer ürül az epével. Ezek lipidoldékonyabbak, így visszaszívódnak is jobban tudnak. Az enterohepatikus körforgás miatt a felezési idő megnyúlik (pl. digitoxin, doxycyclin).
- **3. Egyéb.**
- Inhalációs narkotikumok, alkohol a tüdőn keresztül, egyéb szerek nyál-, verejték vagy anyatejen keresztül eliminálódnak.

➤ **Enziminduktorok, enzimgátlók**

- **1. Enzimindukció.**
- Bizonyos gyógyszerek (*barbiturátok, carbamazepin, etanol, rifampicin*) és szennyező anyagok (*policiklusos aromás szénhidrogének*) fokozzák a gyógyszer-metabolizáló enzimek aktivitását.
- A mechanizmus tisztázatlan, de a vegyületek valamilyen módon befolyásolják a specifikus DNS szekvenciákat, „bekapcsolva” a megfelelő enzimek keletkezését, melyek rendszerint a citokróm P450 altípusai.
- Ugyanakkor nem minden enzimindukció mikroszómális, pl. a máj alkohol-dehidrogenáza a citoplazmában található.
- **2. Enzimgátlás.**
- A gyógyszerek a citokróm P450 különböző formáit gátolhatják, és így csak azon gyógyszerek metabolizmusát gátolják, amelyet az adott izoenzim metabolizál.
- A **cimetidin** számos, potenciálisan toxikus gyógyszer metabolizmusát gátolja, mint pl.: *phenitoin, warfarin, theophyllin*.

Az **erythromycin** szintén gátolja a *warfarin, theophyllin, carbamazepin* és *digoxin*

4.

Kábítószerabúzus

(opioidok, pszichostimulánsok, hallucinogének, alkohol, szedatívumok)

➤ Kábítószerabúzus

- A kábítószer- és gyógyszerabúzus (visszaélés) általános értelemben egyes szerek
 - nem orvosi célú,
 - az adott társadalmi- és orvosi normákkal ellentétes,
 - önkezű adagolása,
 - hangulatot, tudatot, pszichés státuszt befolyásoló célzattal.
- **Abúzuspotenciál.**
- Az **abúzuspotenciál** egy szernek azon kapacitása, hogy mennyire képes közvetlen, azonnali kielégülést, örömet, mámort előidézni. Az **amfetamin** és a **heroin** képesek azonnali eufória kialakítására, de az **antidepresszánsok** nem. Ide tartozik az is, hogy az adott szer milyen beadási mód esetén a lepotensebb:
 - inhaláció/iv.;
 - im./sc.;
 - per os.
- **Vulnerabilitás.**
- Egyes emberek kipróbálják a drogokat de abba tudják hagyni, s nem válnak függővé. Mások folytatják a szedését, mégsem lesznek súlyosan dependenssé, míg megint mások súlyos függőségbe kerülhetnek.
- A függővé válók között általában depresszió, szorongás, antiszociális személyiségzavar kimutatható.
- **Pszichés dependencia.**
- Drogkereső magatartás, a szer megszerzésére kényszerítő vágyban manifesztálódik.
- **Szomatikus dependencia.**
- A szerek megvonása jellegzetes megvonási vagy absztinencia-szindrómát okoz. Ennek tünetei általában éppen ellentétesek az adott szer hatásával, és rendszerint már csekély dózissal enyhíthetők.
- **„Reward”-elmélet.**
- A különböző típusú pszichoaktív szerek közös tulajdonsága, hogy valamiféle jutalom, ajándék („reward”) tulajdonsággal rendelkeznek.
- Amikor egy reward tulajdonságú szer krónikus adagolásához a szervezet adaptálódott és adagolást elhagyjuk, **elvonási tünet** jelentkezik.
- A reward tulajdonság létrejöttében három fontos agyi transzmitterrendszer játszik szerepet: **dopamin, GABA, opioidok**.
- A *mesolimbikus dopaminerg* rendszert stimulálják az opioidok, nikotin, amfetaminok, etanol, kokain
- A *GABAerg* rendszert főleg az etanol, barbiturátok és benzodiazepinek stimulálják, eufóriát, deszenzibilizációt és anxiolitikus hatást váltva ki.
- Az *ópiátok* működésében a μ -receptorok közreműködnek a reward rendszerek aktiválásában, míg a κ -receptorok ezzel éppen ellentétes hatást közvetítenek.
- **Tolerancia.**
- Egyes szerek hatékonysága ismételt adásuk esetén fokozatosan csökken, s egyre nagyobb dózisokra van szükség azonos hatás eléréséhez. Egy adott vegyület különböző hatásaihoz nem ugyanolyan mértékben alakul ki tolerancia. Ilyen pl. az opioidok eufórizáló, légszűkítő vagy pupillaszűkítő hatása.
- Feltehetően ugyanazoknak a kompenzatórius mechanizmusoknak az eredménye, mint amelyek a szerek farmakológiai hatáscsökkenéséhez vezetnek (receptorszám változás).

➤ Opioidok

- Az **ópium** a máknövény gubójának gyantaszerű koncentrátuma, amely 42 különböző alkaloidot tartalmaz.
- A két fő alkaloid a **morfin** és a **codein**. Ezekből készül a *máktea*.
- A legelterjedtebb illegális opioid a **heroin** (*diacetilmorfin*). Ez prodrug, a belőle keletkező aktív metabolit, maga a *morfin* a hatásos.
- Hasonló abúzuspotenciállal rendelkezik az **oxycodon**, **hydromorphon** és **meperidin**.

- Az ópiatabúzus három formáját különítjük el:
 - orvosi opioidkezelés után lép fel;
 - „rekreációs használat”;
 - methadonfenntartó programban való részvétel.
- Biológiai hozzáférhetősége gyenge, ezért intravénásan vagy inhalációsan alkalmazzák. Iv. beadás esetén olyan nagy koncentrációhoz vezet az agyban, hogy azonnal általános melegségérzet, szexuális orgazmushoz hasonló állapot, mámor, gyönyör lép fel („rush”), ez kb. 45 másodpercig tart. Ezután eufória, nyugalom, álmoság alakul ki.
- A **túladagolás** jellemző tünetei:
 - eszméletlenség (kóma);
 - légzésdepresszió;
 - túhegypupilla (ha nincs súlyos hypoxia).
- Az ellátáskor ópiátantagonistát adunk (**naloxon**), melynek hatástartama rövid, ezért esetleg fracionálni kell.
- Az iv. heroinizmus további veszélye a szer szennyezettsége kapcsán fenyegető **anaphylaxia**, illetve a szúrás veszélyei (tályog, fertőzések, stb.)
- A dependencia kialakulásáért a **μ-receptorok** felelősek. Keresztdependencia alakul ki a tiszta μ-agonisták között, de nem alakul ki a μ-agonisták és parciális agonisták vagy μ- és κ-agonisták között.
- **Korai elvonási tünet** (*primer absztinencia*) jelentkezhet 12-14 órával az utolsó adag után:
 - nyugtalan alvás, tág pupilla, anorexia, libabőrözés, tremor, intenzív ásítás, tüszögés, könnyezés, gyengeség, depresszió, hőhullámok, csontfájdalom, izomfájdalom, izomspazmus, akaratlan rúgó mozgások, CO₂-re adott túlzott légzési válasz, hányás, izzadás.
- Ez az állapot a 24. óra körül a legintenzívebb, 7-10 nap alatt elmúlik.
- **Késői tünetek** (*secunder absztinencia*) a fentiek lezajlása után jelentkeznek. A légzőközpont CO₂-érzékenysége csökken. A fázis 26-30 hétig is eltarthat:
 - hypotensio, bradycardia, hypotermia, mydriasis, stresszintolerancia, önbizalom csökkenése.
- Általános szabály, hogy a rövid hatástartamú ópiátok rövid ideig tartó, de intenzív, a hosszabb hatástartamúak elhúzódóbb, de enyhébb elvonási tüneteket okoznak.
- Az **ópiátantagonista** által kiváltott elvonási szindrómát igen gyors kialakulás és súlyos tünetek jellemzik, általában csak nagy dózis morfínnal ellensúlyozható. A **naloxon** hatása általában 30 percig tart.
- A kevert agonista/antagonista valamint a parciális agonista (**pentazocin, nalbuphin, buprenorphin**) gyengébb abúzuspotenciállal rendelkeznek, mint a tiszta μ-agonisták. A *buprenorphin kivételével* egyik sem mutat keresztdependenciát a heroinnal, viszont elvonási tüneteket precipitálhatnak.
- Heroinista kismama esetében az adagokat folyamatosan szabad csak csökkenteni. A heroin átjut a placentán és az intrauterin elvonás halálos lehet. Születés után a csecsemőn megjelenhetnek az elvonási tünetek: *ingerlékenység, magas hangú sírás, tremor, csuklás, hiperaktív reflexek, szapora légzés, hasmenés, tüszöntés, ásítás, láz.*
- **Methadonterápia.**
- Az ópiátfüggőség kezelésében használatos a hosszú hatástartamú **methadon** (szintetikus erős μ-agonista). Először stabilizáljuk vele, így a vénás heroinnál leáll, majd lassan elvonjuk a per os methadont.
- A methadon hatásának kialakulása 30 perc alatt jelentkezik, hatástartama 24-48 óra.
- **1 mg methadon 2 mg heroin, 4 mg morfin vagy 20 mg meperidin szubsztitúciójára elegendő.**
- **Naltrexonterápia.**
- Orális antagonistá kezelés. Csak azokon alkalmazható, akikben erős a motiváció a drogmentességre. Akkor adjuk, amikor a páciens túl van az elvonási szindrómán, és a szervezete drogmentes. Ez heroin után általában 7 nap, methadon után 10 nap.
- Ekkor szimultán kap per os naltrexont és iv. opioidot. A μ-hatás elmarad.

➤ Pszichostimulánsok

- A csoport legismertebb tagjai a **kokain** és az **amphetamin**. Fokozzák a catecholamin transzmissziót a feészálló mesolimbikus dopaminerg szinapszisokban. A kokain gátolja a dopamin visszavételt, így annak hatását fokozza. Az amphetamin ugyanebben a régióban a felszabadulást serkenti.
- **1. Amphetamin és methamphetamin.**

- Orálisan és iv. is alkalmazhatók. 1 kg efedrinből 10 dkg tiszta amfetamin készíthető. Jelentős centrális és perifériás indirekt szimpatomimetikus aktivitással rendelkeznek.
- Az abúzus tipikusan az alkalomszerű öngyógyszereléssel kezdődik olyan egyéneknél, akiknél tartós koncentráció követelt. Az iv. amfetaminabúzus orgazmusélményhez hasonlít, amit szellemi élénkség, eufória követ.
- A **túladagolás** tünetei:
 - verejtékezés, tachycardia, hypertensio, mydriasis, hiperaktivitás és akut organikus pszichoszindróma.
- Az amfetaminok és a kokain cardiovascularis hatásai megegyeznek, KIR hatásai azonban nem. Az amfetamin néhány napon belüli ismételt adása az eufória fenntartása érdekében „*amfetamin psychosis*” kialakulásához vezethet, ami akut schizofreniás rohamra emlékeztet.
- Az amfetaminokhoz hamar kialakul a **tolerancia**, a tolerancia-dózis spirál addig nő, amíg vagy elfogy a szer, vagy az egyén teljesen kimerül. Ebben az állapotban a drogszedés kényszere olyan erős, hogy a beavatkozás szinte lehetetlen.
- A szer megvonásakor **elvonási szindróma** alakul ki:
 - fáradtság, anhedonia, depresszió, hyperphagia, EEG-abnormalitások, 10-18 órán át tartó alvás, személyiségváltozás, üldözési hallucinációk, befelé fordulás, ellenséges magatartás.

2. Ecstasy (MDMA).

- Amphetamin-származék. Relatíve biztonságosabb, mert 50-100 mg-os per os készítményekben alkalmazzák, nincs iv. behatolás. A vágyott jó hangulat, élénkség gyorsan csökken az MDMA gyakori használata esetén, míg a veszélyes mellékhatások nem (hyperpyrexia).
- **Túladagolás** esetén görcsök, tachyarrhythmia, magas testhőmérséklet, acidotikus, merev izomzat, tág pupilla, súlyos esetben DIC, hyperkalaemia, akut veseelégtelenség léphet föl.

3. Kokain („Crack”).

- A kokacserjéből vonják ki. Többféle módon adagolható: levélrágás, szippantás, iv adagolás.
- Iv. beadás után 30 másodperc alatt hat, 15 percig tart. Nagyon könnyen túladagolható. A legelterjedtebb alkalmazási módja a **crack**, ami kokain-hydrochlorid szódabikarbónával és vízzel hevítve → vizipia. Órákon át hat.
- A májban metabolizálódik, a vizeletben, a hajban a metabolitok kimutathatók.
- Fokozott éberséget, emelt hangulatot, mindentudás érzést, fokozott sportteljesítményt eredményez.
- **Túladagolás** esetén keringésszekelet, szívinfarktus, görcsök, stroke, hyperthermia, paranoia, halálfélelem, nyugtalanság jellemző.
- Terhességi szövődmények sem ritkák: spontán abortus, placentaleválás, teratogén hatás, magzati növekedés késése.
- Jelentős **tolerancia** alakul ki, főleg pszichés dependencia jellemző.
- **Elvonás** esetén szorongás, delírium jelentkezik. Hirtelen megvonása halálos lehet.
- A kezelés lehetőségei: posztzinaptikus dopamin-receptor blokkolás (**flupentixol**), kokainköthely gátlása a dopamintranszporterrel a dopamintranszport gátlása nélkül, kokain lebomlásának gyorsítása, szubsztitúciós terápia (**mazindol** → reuptake-gátló, **bromokriptin** → D₂-agonista; **amantadin** → DA-felszabadító).

➤ Hallucinogének

- Kémiailag két fő osztályba sorolhatók:
 - **fenetilaminok;**
 - **indolaminok.**
- **1. LSD.**
- Az anyarozsból nyerhető, a lizergsav származéka. Hatásai: szédülés, gyengeség, tremor, hányinger, paraesthesiák, látászavarok, hallucinációk, hallászavarok, az időérzék elvesztése, mentális funkciók zavarai, fantasztikus látomások.
- Alkalmanként az LSD fenyegetettséget, paranoid hallucinációkat okoz, ami akár gyilkossági vagy öngyilkossági készletet is vezethet. A hallucinációk „flash back” formájában hetek vagy hónapok után visszatérhetnek.
- Fiziológiai tünetei közül a szimpatikus izgalom, tremor, nyugtalanság figyelhető meg.
- Hatásmechanizmusa általában a NA-nal, DA-, 5-HT-nal való kémiai hasonlóság miatt ezen receptorok aktivációján alapul. Preszinaptikus szerotonin-receptorokon hatva épp a szerotonin felszabadulását gátolja
- Általában orálisan alkalmazzák: tableta, zselatin, bélyeg. Tolerancia az LSD-hez és keresztolerancia a többi pszichomimetikumokkal szemben kialakul, dependencia nem. Elvonási tünet nincs.
- Akut esetben általában elég a beteg óvása, esetlen **haloperidol** adható.
- **2. Phencyclidin (PCP).**
- Korábban iv. anaesztetikum volt, de túl sok mellékhatása miatt már nem az. A **ketamin** a PCP származéka.
- Két támadáspontja van:

- σ -opioid receptor (ismeretlen hatás);
- glutamát NMDA receptorcsatornája (ezen blokkolja az excitátoros glutamát hatásait).
- Orálisan, injectálva nagy inhalálva alkalmazzák.
- Enyhe intoxikáció eufóriához, közepes dezorientációhoz, testsémazavarhoz, támadó viselkedéshez, percepció zavarokhoz vezet.
- Szomatikus tünetei a szédülés, ataxia, dysarthria, hiperreflexia, tachycardia, tachypnoe, diuresis.
- **Túladagolás** esetén (>20mg) görcsök, kóma, hypertensív krízis és súlyos pszichotikus zavarok jelentkeznek.
- **Terápiája** tüneti, benzodiazepinek jók lehetnek.

➤ Alkohol

- GABA-receptorokon fejti ki a hatását. Az etanolfogyasztást gyakran egységekben mérik, ahol egy egység 8 gramm etanolnak felel meg.
- Súlyos intoxikáció alakul ki 150 mg/dl mellett és halált okozhat az 500 mg/dl.
- A centrális hatás az általános érzéstelenítőkhöz hasonló, celluláris szinten tisztán depresszív. Egyes metabolitjai μ -receptorokat serkenthetnek, illetve β -endorfin felszabadulást válthatnak ki.
- Legfontosabb hatásai:
 - GABA-receptor serkentés (így a hatás gátlás);
 - feszültségfüggő Ca-csatornák gátlása (így a hatás gátlás);
 - glutamát-receptor gátlás (az AMPA-t kisebb koncentrációban, mint az NMDA-t; így a hatás gátlás).
- Az AMPA és NMDA receptorokora kifejtett hatáskülönbség fontos az etanol memóriára kifejtett hatása tekintetében. Az NMDA-receptorok játszanak szerepet ugyanis a hosszútávú memória plaszticitásban, illetve ugyanezen receptorok fokozott ingerlékenysége okozhatja az alkoholelvonási epilepsziát.
- Az **intoxikáció** részegséggel kezdődik, amit mélyülő tudat-, majd eszméletzavar követ. Legfontosabb veszélye a **légzésdepresszió** és az **aspiráció**. Az alkohol exsiccosis, hypoglycaemiát is okozhat (NAD-NADH arány).
- **Tolerancia** és **dependencia** hamar kialakul.
- **Elvonási tünetek (delirium tremens)** 12-72 órával az utolsó fogyasztás után jelentkezhetnek: alvászavar, hányinger, verejtékezés, paranoid pszichosis, tremor, hallucinációk. Az elvonási tünetek benzodiazepinokkal kezelhetők. Antipszichotikumokat (pl. **chlorpromazin**) **nem** szabad adni! Szükség esetén egyéb antikonvulzív szer is kell (**phenytoin**).

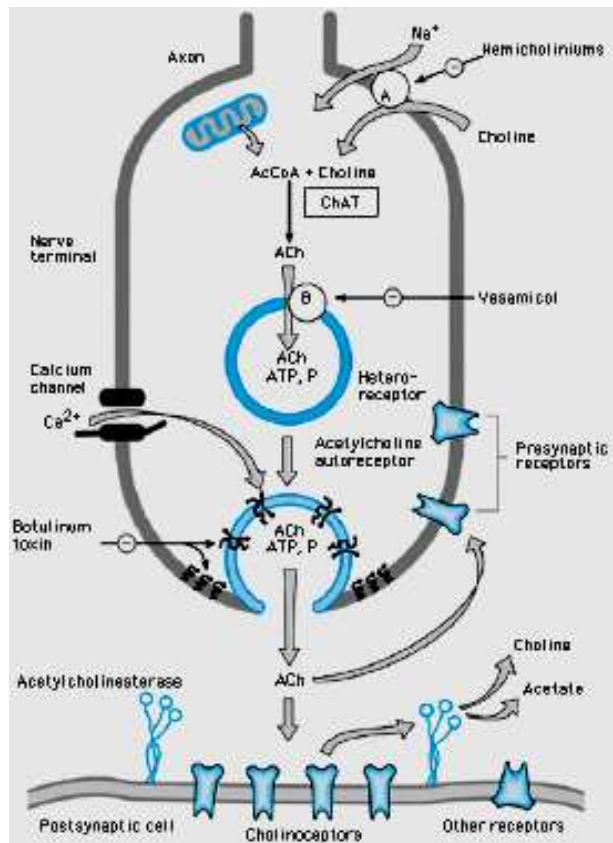
➤ Szedatívumok

- A **benzodiazepinek** és a **barbiturátok** közül a rövid hatástartamúak terjedtek el abúzuszerként (**diazepam, alprazolam, lorazepam, pentobarbital, secobarbital**).
- A sedatohypnotikumokkal való első kontaktus általában orvosi indikáció alapján történik, majd kialakul a dependencia a tartós alkalmazás miatt.
- Túladagolás általában ritka. Mérgezésnél a pupillák szűkek, a légzés lassú, felületes. A reflexek hiányosak vagy areflexia alakul ki, nystagmus, vertigo jellemző. Alkohol potenciózza a hatást.
- A benzodiazepinek antagonistája a **flumazenil**, a barbiturátoknak nincsen.
- **Tolerancia** a szedatív hatáshoz kialakulhat, a légzésdeprimáló hatáshoz viszont nem. Ez baj.
- **Dependencia** kialakulhat hosszas alkalmazás során, mind pszichés, mind szomatikus. Benzodiazepineknél még a terápiás dózistról is lassan kell leállni („terápiás dózisdependencia”).
- Az **elvonási tünetek** hasonlóak az alkoholelvonási tünetekhez.
- Az **abúzustérápia** rövid hatású barbiturátok esetén hosszú hatásúval való szubsztituálás (**phenobarbital**), majd lassú leszoktatás.

5. Paraszimpatikus izgatók és bénítók

➤ Az acetilkolin szintézise

- A kolinerg végkészülékben történik a szintézis **kolinból** és **acetyl-KoA-ból**; a reakciót a *kolin-acetyl-transzferáz* (ChAT) katalizálja. A kolin a vérplazmából kerül felvételre az ún. **nagy affinitású kolin-transzportrendszeren** keresztül, mely csak a kolinerg neuronokban található, és Na⁺-kotranszporter.
- A neuron számára kolinforrásként az elfogyasztott táplálék szolgál, de legalább a fele szinaptikus résben hidrolizált acetilkolinból származik, ahonnan a kolin visszavételre kerül.
- Az acetyl-KoA a glukózmétabolizmus eredménye; a kolin és az acetyl-KoA **észterkötéssel** kapcsolódik, miközben a KoA leválik.
- A kész ACh 80%-a a végkészülékekben található vezikulákban raktározódik, ahova a citoplazmából a vezikula membránjában található ACh:H⁺ cseretranszporter szállítja.
- Egy vezikulában kb. 2000 ACh molekula van; vele együtt ATP is raktározódik, illetve ürül a szinaptikus résbe.



➤ Kolinerg neuronok a szervezetben

- **1. Központi idegrendszer.**
- A **striatum**ban találunk kolinerg neuronokat, melyek az extrapyramidális mozgatórendszer szabályozásában vesz részt. A neuronok a nigrostriatalis tractus felől kapnak dopaminerg gátlást, míg ők maguk leszálló GABAerg neuronokat stimulálnak.
- A **hipocampus**ban a short time memory funkcióért felelős területeken vannak még kolinerg neuronok.
- A központi idegrendszeri kolinerg transzmisszió **M** és **N_N** neuronokon fejt ki hatását.
- **2. Vegetatív ganglion.**
- A vegetatív idegrendszer összes (szimpatikus és paraszimpatikus egyaránt) ganglionjában a preganglionáris rostok mint kolinerg neuronok végződnek.
- Az itt elhelyezkedő receptor **N_N** típusú.
- **3. Paraszimpatikus posztganglionáris rostok.**
- A paraszimpatikus idegrendszerben a posztganglionáris rostok is kolinerg transzmissziót végeznek (pl. GI-tractus, zsigeri harántcsíkt izmok paraszimpatikus beidegzése).
- Az ezeken a helyeken található receptorok **M** típusúak.
- **4. Egyes kolinerg szimpatikus posztganglionáris rostok.**
- Az autonóm idegrendszer szimpatikus ága nem olyan homogén, mint a paraszimpatikus ág, amennyiben itt az adrenerg neurotranszmitterek mellett kevés kivétellel kolinerg neuronok is találhatóak (verejtékmirigyek).
- Az ezeken a helyeken található receptorok **M** típusúak.
- **5. Neuromuscularis junctio.**
- A harántcsíkt vázizom motoros beidegzése is ACh-nal működik, a receptor itt **N_M** típusú.

➤ **A kolinerg receptorok**

▪ **1. Nikotinos ACh-R.**

- Mechanizmusa szerint **ligandfüggő kationszelektív ioncsatorna**. Szignifikánsan Na^+ -ra permeábilis, így nyitott állapota depolarizációhoz vezet, de K^+ is áramlik rajta.
- Lokalizációját tekintve két csoportra oszthatjuk a teljes receptorpopulációt, ami megfelel a kémiai szerkezetben rejlő különbségek szerinti felosztásnak is:
 - N_N típusú **neuronális** lokalizációjú és **$\alpha\beta$** heterodimer szerkezetű;
 - N_M típusú **muszkuláris** lokalizációjú, és **$(\alpha_2\beta\gamma\delta)_2$** szerkezettel írható le.
- Mindkét receptortípusnak vannak közös jellemzői:
 - aktiválásukhoz **kettő darab ACh** molekula bekötődése szükséges;
 - folyamatosan nem ingerelhetők, az ACh **depolarizációs blokádot** hoz létre (emiat pl. szerves foszforsavészter mérgezésben az átmeneti görcsöket paralysis követi).

▪ **2. Muszkarinos ACh-R.**

- Mechanizmusát illetően ún. **7-TM G-proteinhez** kapcsolódó receptor, melynek öt altípusa van, de ebből klinikai jelentősége háromnak van:
 - M_1 -receptor G_q -fehérjéhez kapcsolódik, így **IP_3 -on keresztül Ca^{2+} -jel** kialakulásához vezet az ingerülete; jellegzetesen idegekben helyezkedik el (pl. KIR);
 - M_2 -receptor G_s -fehérjéhez kapcsolódik, így **adenilát-cikláz** aktiválás révén emeli a **cAMP**-szintet, illetve a szívben **K^+ -csatornát** nyit; lokalizációja a szívben (csak supraventriculárisan → SA, AV), idegekben, simaizmokban jellemző;
 - M_3 -receptor szintén G_q -fehérje, **IP_3 és Ca^{2+}** jelpályával működik; lokalizációja a mirigyekben, bronchusokban, endothelfelszínen (de az ereknek nincs paraszimpatikus beidegzése [egy-két kivétellel]) jellemző;
 - az M_4 és M_5 valószínűleg a KIR-ben van; az előbbi cAMP, az utóbbi IP_3 jelpályát indít el.

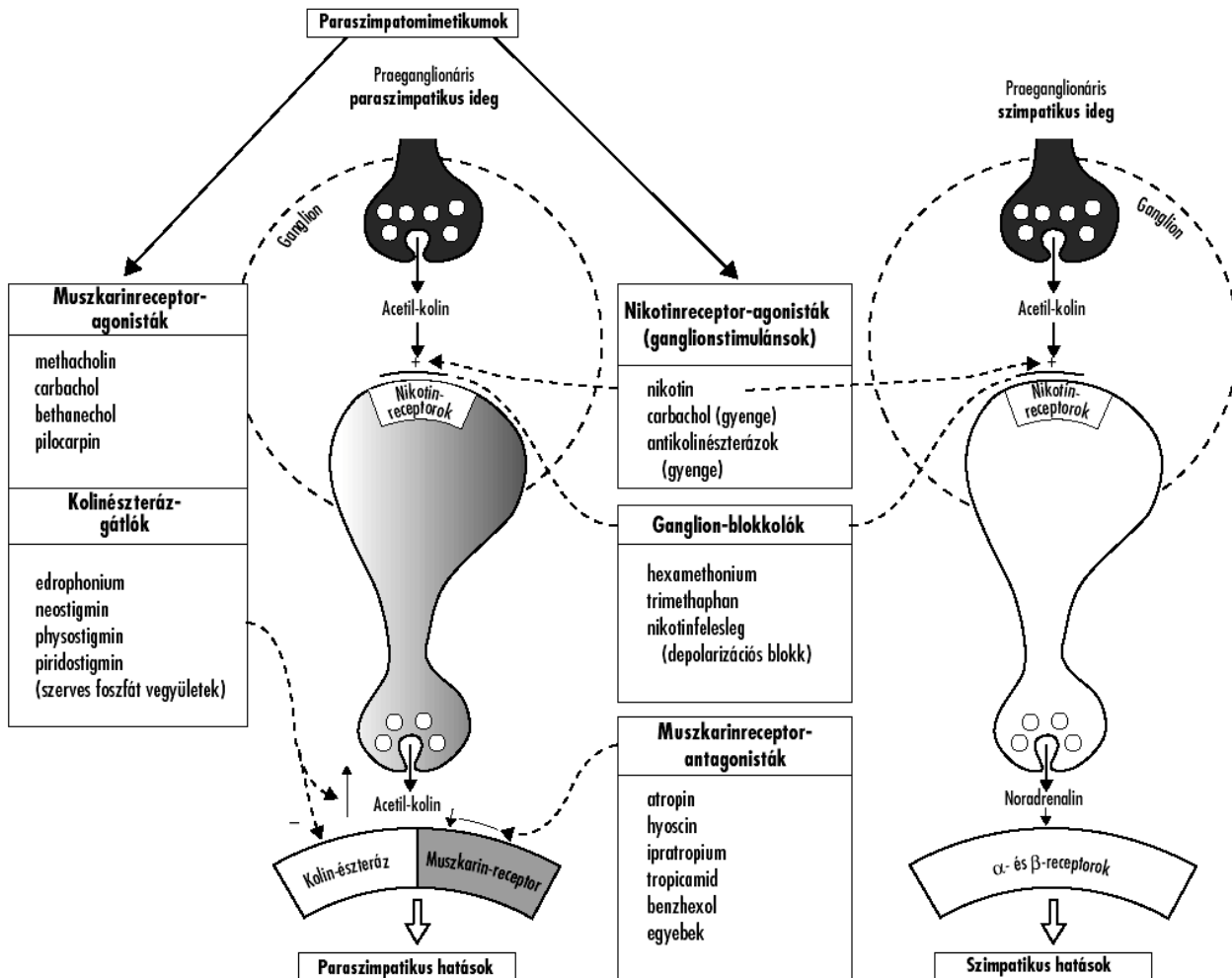
➤ **Az acetilkolin-észteráz**

- A kolinerg szinapszisokban az ACh hidrolízisét végzi.
- Az ACh kötődik az aktív centrumhoz és hidrolizálja az észterkötést. Első lépésben egy acetilált-enzim intermedier keletkezik, és a kolin disszociál a komplexről, majd valamivel később az acetil-csoport mint acetát, spontán hidrolizál.

➤ **A kolinerg transzmisszió befolyásolásának lehetőségei**

1. **preszinaptikus serkentés;**
2. **preszinaptikus gátlás;**
3. **posztzinaptikus serkentés;**
4. **posztzinaptikus gátlás.**

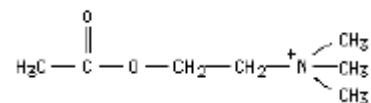
➤ **Kolinerg izgatók**



- A posztzisztikus serkentéssel kapcsolatban megjegyzendő, hogy azok a vegyületek, melyek nikotinos hatásokkal rendelkeznek, a vegetatív idegrendszer mindkét ágát (szimpatikus és paraszimpatikus) serkentik, hiszen a preganglionáris rostok mindkét esetben kolinergnek és nikotinos receptoron fejtik ki hatásukat.
- Ezeket a vegyületeket szokás **ganglion stimulálóknak** is nevezni.
- Szimpatikus hatásai a vasoconstrictio, tachycardia és hypertensio, míg a paraszimpatikus serkentés fokozott bélmotilitással, valamint fokozott nyál- és brochusszekrécióval jár.
- Ezek a szerek a klinikumban nem használatosak.

➤ I. Kolinészterek (direkt kolinomimetikumok)

- **1. Acetilcholin.**
- A természetes kolinerg transzmitter, N és M típusú receptorokon egyaránt hat.
- Gyógyszerként nem nagyon használjuk. Ennek oka a rendkívül gyors metabolizmus, a plazmában a **pseudokolinészteráz** gyorsan hidrolizálja.
- Egyedüli alkalmazása a szemészetben van: hosszú ideig tartó, nyitott pupillát igénylő beavatkozás közben egy csepp ACh becseppentésével pillanatokig tartó pupillaösszehúzódást lehet kiváltani, ezzel megakadályozva az corneosclerális határban összetorlódó szövetek letapadását.
- **2. Metacholin.**
- Hatása hosszabb, körülbelül háromszor rezisztensebb az enzimre, ugyanakkor **csak muszkarinos** hatásai vannak.
- **3. Carbachol.**
- Rendkívül enzimrezisztens, **nikotinos és muszkarinos** receptorokon egyaránt hat.
- Terápiás alkalmazása a szemészetben terjedt el a **glaucoma** kezelésére, illetve **postoperatív ileus** valamint neurológiai eredetű **vizeletürítési zavar** kezelésére használatos. Ez utóbbi esetekben csak akkor, ha mechanikus akadály nincs.



- **4. Bethanechol.**
- Szintén rendkívül enzimreszisztens, de **csak muszkarinos** hatásai vannak.
- Szintén a **glucoma** terápiájában vált be, ezenkívül alkalmazható **paralyticus ileus** esetén a bélmotilitás, illetve **Sjörgeren-szindrómában** a nyáltermelés stimulálására.

➤ II. Alkaloidok (direkt kolinomimetikumok)

- **1. Muscarin.**
- Kvaterner amin, a légyölő galóca mérge. **Csak muszkarinos** hatásai vannak, terápiás alkalmazása nincsen.
- **2. Pilocarpin.**
- Tercier amin, szemcseppként alkalmazzuk **glucoma** kezelésében. Mérgező anyag.
- **3. Nikotin.**
- Tercier amin, erős mérge, bőrön keresztül is jól felszívódik. **Csak nikotinos** hatásai vannak, terápiás alkalmazása nincsen.
- **4. Lobeline.**
- Tercier amin, mely szintén erős mérge, és szintén **csak nikotinos** hatásokkal rendelkezik.

➤ III. Reverzibilis kolinészteráz bénítók (indirekt kolinomimetikumok)

- **1. Edrophonium.**
- **Kompetitív** módon gátolja az acetilkolin hidrolízisét. Elektrosztatikus erők révén kapcsolódik az enzim aktív centrumához, de kovalens kötés nem alakul ki. Hatástartama épp ezért rövid (2-10 perc).
- A myasthenia gravis differenciáldiagnosztikájában használatos szer: amennyiben az edrophonium hatására javul az izomyogenesség (mert több ACh marad a szinaptikus résben), akkor a diagnózis igazolt.
- **2. Physostigmin.**
- **Non-kompetitív** inhibitor, a **karbamát észterek** csoportjába tartozik.
- Tercier amin szerkezetű vegyület, melynek központi idegrendszeri és perifériás hatásai egyaránt vannak.
- **3. Neostigmin, distigmin.**
- **Non-kompetitív** inhibitorok, a **karbamát észterek** csoportjába tartoznak.
- Kvaterner aminok, csak perifériás hatásokkal.
- **4. Pyridostigmin, ambenonium.**
- **Non-kompetitív** inhibitorok, a **karbamát észterek** csoportjába tartoznak.
- Myasthenia gravis kezelésére használatosak.
- **5. Demecarium.**
- **Non-kompetitív** inhibitor, a **karbamát észterek** csoportjába tartozik.
- Glaucoma kezelésére használatos.
- (Az összes karbamát észter működésének lényege az, hogy ugyanúgy két lépésben hidrolizál, mint az ACh, de a karbamilált enzim az acetilált enzimmél sokkal lassabban bomlik (30 perc – 60 óra)).

➤ IV. Irreverzibilis acetilkolinészteráz bénítók (indirekt kolinomimetikumok)

- **1. Alkilfoszfátok (organofoszfátok).**
- Rovarirtók és harci gázok hatóanyagai (**isofluorophat, echotiophat, sarin, soman, vx**, stb.). Az enzim szubsztrátjai, melyek foszforilálják az aktív centrumot. A foszforiláció ugyan irreverzibilis, de két lépésben történik:
 - a foszfátcsoport spontán nem hidrolizál az enzimről, de kezdetben az állapot **oximcsoportot** (-NOH; pralidoxim, diacetylmonoxim) tartalmazó vegyületekkel visszafordítható, az enzim „regenerálható”;
 - egy idő után az enzim „öregszik” és egy oxigént veszít, ezzel végelegesen inaktívvá válva.

➤ I. Szintézis gátlása (Preszinaptikus)

- **1. Hemicholin.**
- A végkészülékben a nagy affinitású kolintranszport rendszert gátolja, így nem történik meg a kolin felvétele és az ACh szintézise.

- A mechanizmus egyben a szinaptikus részben hidrolizált ACh kolin részének visszavételét is gátolja.

➤ II. Raktározás gátlása (Preszinaptikus)

- **1. Vesamicol.**
- A citolazmában megszintetizálódott ACh-nak a vezikulába való felvételét akadályozza meg.

➤ III. Kiáramlás megakadályozása (Preszinaptikus)

- **1. Botulinum toxin.**
- A neuroszekréciós vezikulum és a membrán fúzióját akadályozza meg, ezzel magát a degranulációt.
- Terápiásan nem igazán használatos, bár lokális injectio formájában kis adagban izomgörcsök szüntethetők vele. Azonban a *Clostridium botulinum* nevű baktérium spórái fertőzött konzervekben anaerob körülmények között évekig fennmaradnak, majd a szervezetbe jutva germinálnak, és toxint termelnek (botulizmus).

➤ IV. Preszinaptikus gátló receptorok izgatása

- M₂ receptoron maga az ACh, D₂ receptoron a **dopamin**, α₂-receptoron **adrenerg transzmitterek**, illetve **opioidok, adenzin, szerotonin, neuropeptid Y**.

➤ V. Motoros végkészülék preszinaptikus gátlása

- Egyes antibiotikumok, mint pl. az **aminoglikozidok** és **tetracyclinek** fejtenek ki ilyen hatást.

➤ I. Tercier tropein muszkarin antagonisták (parasympatholyticumok)

- **1. Atropin.**
- A nadragulyában (*Atropa belladonna*), beléndekben és a csattanó maszlagban előforduló alkaloid. Kompetitív módon gátolja a muszkarinos receptor működését.
- Az emberi szervezetben nem bomlik le, de hatástartama ennek ellenére rövid. (A nyúl rendelkezik atropin-szteráz enzimmel.)
- A szer felszívódása és eloszlása jó, a központi idegrendszerbe bejut.
- Alacsony dózisban (0,5 mg) tapasztalható perifériás hatások:
 - **szem:** pupillatágulat, akkomodáció bénulása (közvetlenül a szembe cseppentve a hatás 8 napig tart);
 - **nyálmirigyek:** szekréció csökken, szájszárazság alakul ki;
 - **bronchusok:** bronchodilatáció;
 - **szív:** tachycardia, mely különösen nagy mértékű abban az esetben, ha alapállásban a paraszimpatikus tónus dominál (vagtónia);
 - **gyomor:** csökken a HCl szekréció;
 - **beleik, epeutak, vizeletelvezető rendszer:** simaizomrelaxáció és sphincter összehúzódás, ennek megfelelően obstipatio illetve retentio.
- 1 mg körüli dózisznál:
 - verejtékezés gátlása, ami a gyerekek esetében a relatíve nagy bőrfelület miatt veszélyes lehet, ún. **atropin-lázat** válthat ki
- Centrális tünetek, a dózis emelésével párhuzamosan:
 - hányinger csökkentő hatása van 0,5 mg körül, különösen a labyrinthus eredetű hányingerek (**kinetosis**) esetében profilaktikusan;
 - izgatottság, feszültség, remegés, dyskinesia
 - dühkitörések
 - hallucinációk
 - görcsök, coma (100 mg) körül
- **Indikációk:**
 - premedikáció (altatás, intubatio előtt bradycardia kivédésére illetve a broccuszekréció gátlására);
 - bradycardia,
 - AV-blokk;
 - simaizom relaxánsok mellé kombinációban;
 - muszkarinerg gombamérgezés;
 - kolinészterázbénító-mérgezés.

- **2. Scopolamin.**
- Perifériás hatásai megegyeznek az atropin hatásaival.
- Centrálisan kifejezetten szedatív, depressziót válthat ki.
- Bőrön keresztül is jól felszívódik, tapasz formájában is alkalmazzák.
- **3. Homatropin.**
- Lényegében ugyanaz, mint az atropin.

➤ **II. Kvaterner tropein muszkarin antagonisták (parasympatholyticumok)**

- **1. Metilatropin, metilscopolamin, metilhomatropin.**
- Metilezett származékok. Kvaterner aminok, tehát kifejezetten ionos karakterűek, így nem jutnak át a vér-agy gáton.
- Épp ezért jobban használhatók olyan esetben, amikor a centrális hatásokat ki akarjuk védeni, ugyanakkor hátrányuk hogy a nikotinos receptorokon is kifejtenek némi kompetíciót.
- **2. Ipratropium.**
- **Kvaterner amin (kvaterner tropein).**
- Aerosol formájában bronchodilatátorként alkalmazzák β_2 mimetikumokkal kombinációban: ipratropium + fenoterol → [Berodual].

➤ **III. Rövid hatástartamú, lokális muszkarin antagonisták (parasympatholyticumok)**

- **1. Tropicamid, cyclopentolat.**
- Szemcsepp formájában alkalmazzák pupillatágításra szemfenék tükrözés előtt.

➤ **IV. Centrálisan ható muszkarin antagonisták (parasympatholyticumok)**

- **1. Procyclidin, biperinden.**
- Ezek is muszkarin antagonisták.
- Parkinson-szindróma kezelésére használatosak, különösen jók gyógyszerindukált (pl. Haloperidol) parkinsonismus esetén.

➤ **I. Kompetitív ganglionbénítő nikotin antagonisták**

- **1. Hexametonium, trimethaphan, mecamlamin.**
- Kompetitív vagy annak látszó módon gátolják a nikotinos receptorokon.
- Szokás **membránstabilizáló** szereknek is nevezni.
- Ma már nem használatosak.

➤ **II. Depolarizáló ganglionbénítő nikotin antagonisták**

- **1. Nikotin, DMPP.**
- A nikotin poszt-szinaptikus serkentő és poszt-szinaptikus bénítő is egyben.
- Ennek oka, hogy kezdetben stimulálja a receptort, majd tartós jelenléte esetén depolarizációs blokk jön létre.

➤ **Adrenoceptorok**

- Az adrenoceptorok között három nagy fő csoportot állíthatunk fel, úgy mint α_1 , α_2 és β -receptorok csoportját. Ezen csoportok tovább oszthatók alcsoportokra, de ennek klinikailag csak a β -receptorok esetében van értelme: β_1 , β_2 (és β_3) receptorok.
- Mivel mindegyik receptor a szimpatikus idegrendszer szolgálatában áll, lényeges a különböző alcsoportok egyenlőtlen megoszlása a szervezetben.
- Erre példa a szimpatikus inger hatására felszabaduló noradrenalin, ami a működő vázizomzatban és a coronariákban lényegesen nagyobb számban jelenlévő β -receptorokat izgatva vasodilatációt okoz, míg a vesében, bőrben és a splanchnikus területen a nagyobb számban jelen lévő α -receptorok következtében vasoconstrictio alakul ki.
- **1. α_1 -receptor.**
- Legjellemzőbb előfordulási helye a különböző szervek **simaiomzata**; a szimpatikus keringési válaszok tekintetében lényeges az **erek** falában való elhelyezkedés, ahol vasokonstriktiót vált ki.
- A jelpálya **G_q-protein** mediált mechanizmussal indul (**foszfolipáz C**), tehát a second messenger **IP₃** és **Ca²⁺**.

- **2. α_2 -receptor.**
- Elsősorban **preszinaptikus** elhelyezkedésű, ahol **negatív feedback** közvetítését szolgálja, de vannak postszinaptikusan elhelyezkedő α_2 -receptorok is, pl. az agytörzsi vasomotor areában, ahol a szimpatikus tónust csökkenti, vagy erek falában, ahol vasokonstriktiót vált ki.
- A jelpálya **G_i-protein** mediált mechanizmussal indul, tehát az **adenilát-cikláz** gátlása révén csökkenti a **cAMP** szintet.
- Ezen mechanizmusok mellett az α_2 -receptorok izgalma csökkenti a Ca²⁺-csatornák, és fokozza a K⁺-csatornák vezetőképességét, ami hyperpolarizációt okoz. Ezzel magyarázható a neuronális elhelyezkedés esetén a transzmitterfelszabadulás csökkenése.
- **3. β -receptorok.**
- Közös jellemzőjük, hogy a jelpálya **G_s-protein** mediált mechanizmussal indul, tehát az **adenilát cikláz** aktiválása révén emelkedik az intracelluláris **cAMP**-koncentráció.
- A **β_1 -receptorok** a **szívizomban** fokozott chronotrópiát, dromotrópiát és inotrópiát közvetítenek, míg a **JGA** területén reninszekréciót váltanak ki.
- A **β_2 -receptorok** jellemzően a simaizomokban helyezkednek el, így **erek** falában, **bronchusokban** és az **uterusban** váltanak ki relaxációt, illetve a májban serkentik a glukoneogenetikus aktivitást.
- A **β_3 -receptorok** a **zsírszövetben** helyezkednek el, ahol lipolízist serkentenek.

| Receptor | Elhelyezkedés | G-protein | Másodlagos hírvívő | Főbb funkciók |
|----------------|---------------------------------------|----------------|------------------------|---|
| α_1 | effektor szövetek: simaizom, mirigyek | G _q | ↑IP ₃ , DAG | ↑Ca ²⁺ , izomösszehúzódás, szekréció |
| α_2 | idegvégződés, néhány simaizom | G _i | ↓cAMP | ↓transzmitter felszabadulás, izomösszehúzódás |
| β_1 | szívizom, juxtaglomerularis apparatus | G _s | ↑cAMP | ↑szívritmus és izomerő renin felszabadulás↑ |
| β_2 | simaizom | G _s | ↑cAMP | simaizom-elernyedés, ↑ glikogenolízis↑ |
| β_3 | zsírsejtek | G _s | ↑cAMP | ↑lipolízis |
| D ₁ | simaizom | G _s | ↑cAMP | érfalsimaizom elernyedése |

| α -receptor hatások | | β -receptor hatások | |
|---|------------|---|------------------|
| vérnyomás-növekedés (erek szűkítése) | α_1 | vérnyomáscsökkenés (erek tágulása) | β_2 |
| mydriasis (a. m. dilatator pupillae összehúzódása) | α_1 | sinustachycardia (pozitív chronotropia) | β_1 |
| lépösszehúzódás | α_1 | szívizomerő fokozás (pozitív inotropia) | β_1 |
| pislogóhártya-összehúzódás (macska) | α_1 | hörgők tágítása | β_2 |
| méhösszehúzódás | α_1 | méhelernyedés | β_2 |
| bélizom-elernyedés (az acetilkolin-felszabadulás gátlása) | α_2 | glikogenolízis | β |
| inzulinszekréció gátlása | α_2 | bélizomelernyedés | β_1 |
| | | barna zsírszövet (caryogenesis) | β_1 |
| | | zsírszövet (lipolízis) | $\beta_1\beta_3$ |
| | | inzulinfelszabadulás | β_2 |
| | | húgyhólyagelernyedés | β_2 |
| | | hisztaminfelszabadulás gátlása | β_2 |
| | | perifériás eredetű tremor | β_2 |

➤ Monoaminerg transzmitterek

- **1. Dopamin (DA).**
- A dopaminerg neuronokban szintetizálódik **tirozinből**, illetve az adrenalin/noradrenalin szintézisének intermediere.
- Hatását D-receptorkon keresztül fejti ki: D₁ és D₅ G_s-proteinekhez kapcsolódik, míg a D₂, D₃ és D₄ G_i-proteinekhez.
- Központi idegrendszeri transzmitter:
 - **tractus nigrostriatalisban** kolinerg neuronokat gátolnak, mely utóbbiak pedig leszálló GABAerg neuronokat stimulálnak; hiányában a gátlás megszűnik, és hipokinetikus mozgászavar (*Parkinsonismus*) alakul ki;
 - **mesolimbikus rendszerben** felelős a kognitív funkciók normalitásáért; túlprodukcója szerepet játszik a *schizophrenia* kialakulásában;
 - **limbikus jutalmazási rendszerben** végső transzmitterként különböző dependenciák kialakulásáért felelős;
 - **hypothalamikus periventricularis** dopaminrendszerben a táplálkozás szabályozásában vesz részt, az emelkedő dopaminkoncentráció csökkenti az éhségérzetet;
 - **hypothalamo-hypophysealis rendszerben** a tuberoinfundibularis összeköttetésen keresztül gátolja a prolaktinszekréciót.

- **2. Noradrenalin (NA).**
- A kromaffin vezikulában szintetizálódik dopaminból, mely vezikula minden fenil-etil-amint fölvesz.
- Hatását α - és β -receptorokon keresztül fejti ki:
 - szimpatikus postganglionáris neurotranszmitter;
 - a központi idegrendszerben felelős a normál hangulatért;
 - az ARAS excitátoros transzmittere;
 - agytörzsi vasomotor központ egyik transzmittere.
- **3. Adrenalin (A).**
- A mellékvesevelőben a kromaffin vezikulából kikerült NA-ból szintetizálódik; szimpatikus **hormon**.
- Hatását α - és β -receptorokon keresztül fejti ki.
- **4. Serotonin (5-HT).**
- A központi idegrendszerben szintetizálódik **triptofán**ból: 5-HT = 5-hidroxi-triptamin.
- Az alvás-ébrenlét (Raphe-magvak), a hangulat és a táplálékfelvétel szabályozásában vesz részt.
- Rendkívül heterogén receptorpopulációval és ennek megfelelően heterogén hatással jellemezhető.

➤ Noradrenalin szintézise és sorsa

- A noradrenerg neuron a vérből **tirozint** vesz fel, melyből a *tirozin-hidroxiláz* **L-DOPA**-t szintetizál. Ez a *dopa-dekarboxiláz* hatására alakul tovább **dopaminná**, mely számára a vér-agy gát átjárhatatlan.
- A dopamint a kromaffin vezikula veszi fel, ahol a *dopamin- β -hidroxiláz* hatására kialakul a **noradrenalin**. (A mellékvesevelőben ez kikerül a vezikulából, és a *feniletanolamin-N-metiltranszferáz* hatására alakul **adrenalinná**.)
- A szinaptikus részbe kiáramolt NA-nal a következők történhetnek:
 - kapcsolódhat **preszinaptikus α - és β -receptorokhoz** (preszinaptikus $\alpha_2 \rightarrow$ negatív feedback);
 - a **reuptake** rendszeren keresztül visszavevődhet a preszinaptikus neuronba (**uptake I**);
 - eloxidálódhat a mitokondriumhoz kötött **MAO** által (a MAO-A elsősorban a NA-t és a 5-HT-t oxidálja, míg a MAO-B sokféle feniletil-amint oxidál);
 - kapcsolódhat **postszinaptikus α - és β -receptorokhoz**;
 - átalakulhat (metilálódik) a posztiszinaptikus lokalizációjú **COMT** által (**uptake II**).

I. Preszinaptikus serkentés

➤ I. NA felszabadulást fokozó vegyületek (indirekt szimpatomimetikumok)

- Az ebbe a csoportba tartozó szerek közös tulajdonsága, hogy mind feniletil-amin származék, így az alapvegyület a következő:
- Szintén közös tulajdonság, hogy kémiai úton noradrenalint szabadítanak fel a szimpatikus végkészülékből (NA-hoz hasonló szerkezetük miatt felvételre kerülnek a vezikulába, ahonnan kiszorítják a valódi NA-t), valamint az, hogy tolerancia (tachyphylaxia) alakulhat ki a hatásukhoz.
- **1. Ephedrin.**
- Orálisan jól felszívódó, tartós hatású alkaloid, amely átjut a vér-agy gáton. Enyhe stimuláló hatása van a központi idegrendszerre.
- Szimpatomimetikus hatása nemcsak a NA felszabadulásának serkentésén alapszik, kis mértékben **direkt β_2 -izgató** hatása is van.
- **Lokális vazokonstriktorként** illetve **bronchodilatátorként** használható, ha gyenge, de tartós hatás elérése a cél. A *pseudoephedrin* (egyik enantiomere) nyálkahártyaduzzanatot csökkentő kombinált készítmények alkotórésze lehet.
- **2. Tyramin.**
- Nincs terápiás jelentősége. Bizonyos élelmiszerek nagy mennyiségben tartalmazzák (sajt, csirkemáj, pácolt hal, füstölt ételek, vörösbor), ám az ezekkel bevitt tyramin nem fejt ki szisztémás hatást, mert a béltraktusban található **MAO-A** lebontja.
- Klinikai jelentősége régebben volt, amikor is depresszió miatt irreverzibilis MAO-A inhibitorokkal kezelt betegek a fenti élelmiszerekből nagyobb mennyiséget fogyasztottak. Ekkor ugyanis a nagy mennyiségben a keringésbe kerülő tyramin hipertóniás krízist („**sajt-reakció**”) váltott ki.
- **3. Amphetamin.**
- Orálisan felszívódó, tartós hatású vegyület. Könnyen bejut a központi idegrendszerbe, ahol kifejezett **psychostimuláns** hatással rendelkezik, eufórizál, **dependencia** kialakulásához vezet. Szintén a központi idegrendszerben csökkenti az étvágyat, ami miatt régen kis dózisokban fogyókúrás szerként használták.

- A periférián is indirekt módon ható szimpatikus izgató hatása van (szívfrekvencia, vérnyomás, perifériás vazokonstriktió).
- Szerkezeti rokonai:
 - **methyphenidat;**
 - **pemolin;**
 - **phenmetrazin;**
 - **metamphetamin;**
 - **MDMA** (acstasy).

➤ II. Reuptake gátlása

- **1. Triciklikus antidepresszánsok.**
- Az **amitriptylin** és a **desipramin** csak a NA visszavételét gátolják, a DA-on nem nagyon fejtenek ki hatást.
- **2. Cocain.**
- A leghatásosabb psychostimuláns. Egyaránt gátolja a NA és a DA visszavételét.
- Perifériás hatása is van, erőyes vasokonstriktor, ezért a krónikus cocainisták orrnyálkahártyáján ischaemiás necrotikus sebzések alakulnak ki, melyek orrvérzésnek lehetnek a forrásai.

➤ III. MAO-inhibitorok

- **1. Tranlycypromin.**
- Nem szelektív, irreverzibilis MAO-inhibitor. Elavult szer, régen antidepresszánsként használták. Irreverzibilitása és non-szelektivitása miatt szerepet játszhat a sajt-reakció kialakulásában.
- **2. Deprenil, selegilin.**
- Irreverzibilis **MAO-B** inhibitorok. Mivel a DA-t szignifikánsan a MAO-B oxidálja, ezért ezek a gyógyszerek használhatók a Parkinson-betegség terápiájában. Selegilin → [Jumex].
- **3. Moclobemid.**
- Reverzibilis MAO-A inhibitor. Antidepresszánsként használatos [Aurorix „Roche”].

➤ IV. Felszabadulást serkentő preszinaptikus heteroreceptorok izgatása

- M_1 -ACh, AT_1 és preszinaptikusan elhelyezkedő β_2 receptorok.

➤ V. Negatív feedback gátlása

- **1. Yohimbin.**
- A preszinaptikus α_2 -receptort gátolva csökkenti a negatív feedback hatást.

➤ VI. Aspecifikus preszinaptikus serkentés

- **1. 4-aminopyridin.**
- A preszinaptikus membrán K^+ -csatornáit blokkolva depolarizációt vált ki, ami segíti a degranulációt.
- **2. Ca^{2+} .**
- Preszinaptikusan az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció emelése szintén degranulációhoz vezet.

2. Preszinaptikus gátlás

➤ I. Tirozin-hidroxiláz inhibitorok

- **1. Metyrozin (α -metil-paratirozin).**
- A NA-szintézis sebességmeghatározó lépését, a tirozin → L-DOPA átalakulást gátolja.

➤ II. Hamis transzmitter prekursorok

- **1. α -metil-DOPA.**
- A DOPA-dekarboxiláz enzim szubsztrátja, a reakcióban α -metil-dopamin keletkezik [Dopegyt], ami α -metil-noradrenaliná alakul tovább.
- Az α -metil-NA szelektív α_2 -izgató, így a negatív feedback hatást fokozza.

- Megjegyzendő, hogy ez elméletileg igaz, de mégsem így működik, hanem centrális posztzinaptikus α_2 izgatóként (lásd később: centrális sympatholyticumok).

➤ III. Vezikulába való felvétel gátlása

- **1. Reserpin.**
- A DA nem jut be a szekréciónak vezikulába, így egyrészt azt nem védi semmi a mitochondrium felszínéhez kötött MAO-tól, másrészt nem szintetizálódik meg a NA.
- A NA deplíciónak több hatása van:
 - elnyújtott vérnyomáscsökkenés (orthostatikus hypotonia veszélye);
 - depresszió kialakulása.
- Mivel a vezikulába be nem jutott DA-t a MAO oxidálja, így abból is kevesebb lesz sejten belül:
 - schizophrenia terápiája
 - Parkinson-szindrómát indukálhat.

➤ IV. Vezikulából való felszabadulás gátlása (adrenerg neuron bénítók)

- **1. Guanethidin, debrisoquin, bretylum.**
- Közös tulajdonságuk, hogy a DA-mennyiséget nem befolyásolják.
- Antihypertenzív indikációjuk van, de ritkán használatosak.
- Mellékhatásként orthostatikus hypotonia, hasmenés, ejakulációs zavarok, Na^+ - és vízretenció, orrdugulás jelentkezhet. Iv. adagoláskor átmeneti ritmuszavarok, vérnyomásemelkedés alakulhat ki a kezdeti fokozott NA kiáramlás miatt.
- A **bretylum** mindemellett a K^+ -csatornákat is blokkolja, III. csoportú antiarrhythmias szer, de csak CPR-ben kamrafibrilláció esetén alkalmazzuk iv., lidocain és defibrilláció eredménytelenségekor.

➤ V. Preszinaptikus gátló α_2 auterceptor serkentése

- **1. Clonidin*, methyldopa*.**
- Közös tulajdonságuk, hogy a negatív feedback hatást erősítik, de itt is inkább a centrális α_2 izgatás a jelentős hatás.

➤ VI. Preszinaptikus gátló heteroreceptorok aktiválása

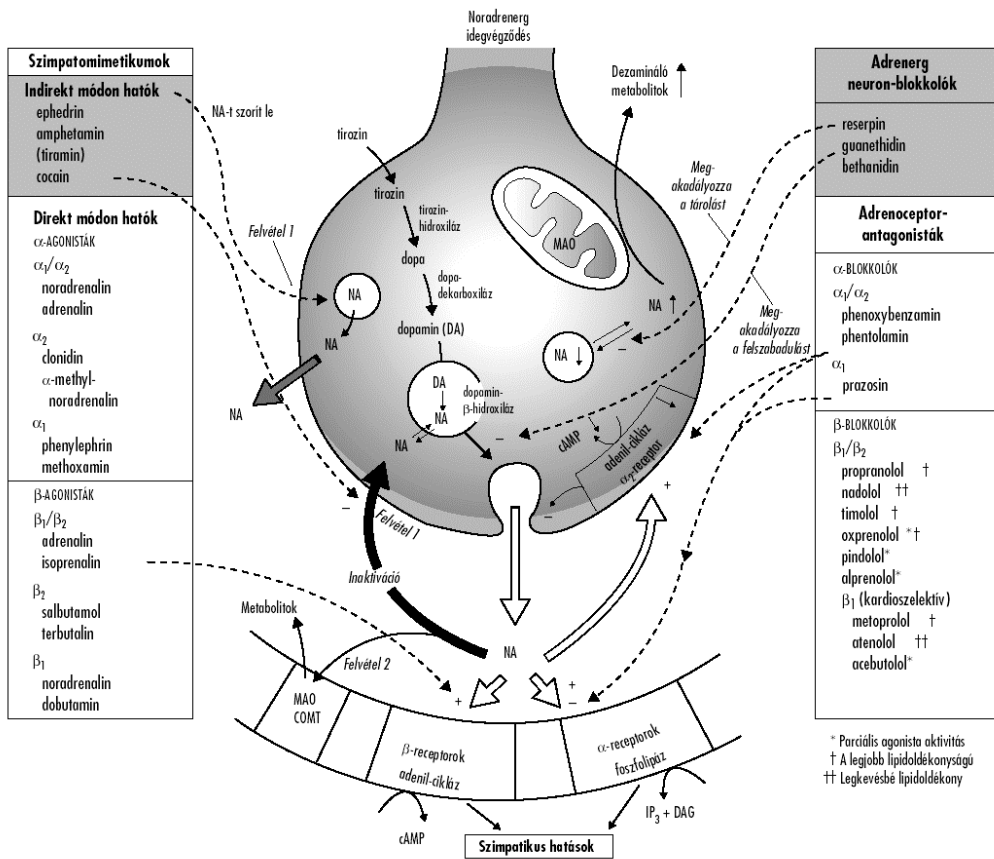
- M_2 -ACh, D_2 , adenosin, H_3 , neuropeptid Y, PG, μ , κ és δ -opioid receptorok.

➤ VII. Noradrenerg sejtkillerek

- **1. 6-OH-dopamin.**
- Miközben a MAO oxidálja, reaktív szabadgyökök képződnek, ami a sejtet előpusztítva kémiai denervációt okoz.

➤ VIII. Aspecifikus preszinaptikus gátlás

- **1. Tetrodotoxin (TTX), saxitoxin, helyi érzéstekenítők.**
- Gátolják a preszinaptikus membrán feszültségfüggő Na^+ -csatornáit, ezzel megakadályozva az akcióspotenciál kialakulását.
- Akcióspotenciál nélkül nincsen Ca^{2+} -influx, Ca^{2+} nélkül pedig nincsen degranuláció.
- **2. ω -Conotoxin.**
- Blokkolja a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákat, így elmarad a Ca^{2+} -influx és a degranuláció.



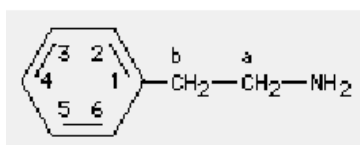
6. Szimpatikus izgatók

➤ Receptoragonisták (direkt szimpatomimetikumok)

- A posztzinaptikus serkentés alapja a posztzinaptikus membrán adrenerg receptorainak izgatása. Erre az ún. **receptoragonistákat** használjuk.
- Specifitás szempontjából az agonisták négy csoportra oszthatók:
 1. **katecholaminok;**
 2. **β_1 -agonisták;**
 3. **β_2 -agonisták;**
 4. **α -agonisták.**

➤ Szimpatomimetikumok hatás-szerkezeti összefüggései

- A szimpatomimetikumok többsége feniletíl-amin származék, így az alapváz a következő:



- **1. Szubsztitúciók az aromás gyűrűn.**
 - A **3,4-OH** származékokat nevezzük **katecholaminoknak**.
 - Az aromás gyűrű -OH szubsztitúcióiról általában elmondható, hogy fokozzák a szer hatását (különösen a 3. és 4. pozícióban), de csökkentik a lipidoldékonyságot, így romlik a felszívódás és az átjutás a vér-agy gáton.
 - A -OH csoporttal nem szubsztituált származékok felszívódása kitűnő, penetrálnak az agyba, de általában csak indirekt szimpatomimetikus hatással (NA-felszabadulást serkentő) rendelkeznek, vagy csak nagyon gyenge direkt szimpatomimetikumok.
- **2. Szubsztitúciók az aminocsoporton.**
 - A **methyl** szubsztitúció fokozza a szer affinitását a β_2 receptorokhoz: az adrenalin nagyobb β_2 affinitással rendelkezik, mint a noradrenalin.
- **3. Szubsztitúciók a szénatomokon.**
 - A -OH szubsztitúció a β -szénatomon szerepet játszhat a receptorkötésben és a raktározásban.
 - Az α -szénatomon történő szubsztituálás tartósabbá teszi a vegyületet, mert csökkenti a MAO általi lebontást, illetve elősegíti az indirekt hatás kialakulását.

➤ I. Katecholaminok

- Általában elmondható róluk, hogy a legerősebb szimpatomimetikumok, de rövid a hatástartamuk. Orálisan hatástalanok (béltraktusban lokalizálódó MAO-A) és nem jutnak át a vér-agy gáton.
- **1. Adrenalin.**
 - Minden adrenoceptort aktivál, bár a β -receptorokon jobban hat, mint az α -receptorokon. Mind **értágulatot** (β_2), mind **érszűkületet** (α_1) kiválthat, a receptoreloszlás határozza meg az egyes szervekben domináló hatást.
 - Ennek köszönhetően *fiziológiásan* az artériás középnyomást nem változtatja meg jelentősen, még kevésbé a diasztolés nyomást: zsigerekben, bőrben vasoconstríció, vázizmokban, coronáriákban vasodilatáció. *Terápiás dózisban* főleg vazokonstríciót okoz, ezért emeli a vérnyomást.
 - A β_1 hatások miatt **pozitív inotrop** és **chronotrop** szer, **tachycardizál**, ami **relatív ischaemiához** vezethet a szívizomban, ezért szívelégtelenségben nem adjuk!
 - A β_2 hatások miatt **bronchodilatatót** vált ki, és fokozza a máj **glukoneogenetikus** aktivitását.
 - Hatástartama rövid, a mindenütt jelenlévő COMT hatékonyan inaktíválja.
- **Indikációi:**
 - anafilaxiás shock (0,3 – 0,5 mg sc., vagy 0,05 – 0,1 mg iv.);
 - gégeödéma (0,3 – 0,5 mg sc., vagy nebulizátor);
 - status asthmaticus;
 - CPR;
 - regionális véráramlás csökkentése lokálisan;
 - » helyi érzéstelenítőkkel kombinálva 1:200.000 hígításban;

- » arcon, nasopharyngeális területen és a szájüregben végzett sebészi beavatkozások során a vérzés csillapítására → tiszta műtéti terület.

▪ **Mellékhatások:**

- tachycardia, ritmuszavar;
- vérnyomásemelkedés;
- túlادagolás esetén a vér-agy gáton minimálisan átjutott mennyiség izgalmi állapotot, görcsöket válthat ki.

▪ **2. Noradrenalin.**

- Aktiválja az α - és a β_1 -receptorokat (az α -t jobban), de **nincs jelentős hatása a β_2 -receptorokon**. Jelentős mértékű **érszűkületet** okoz, ezért emeli a vérnyomást.
- Bár β_1 hatásokkal is rendelkezik, mégis kevésbé tachycardizál, mint az adrenalin. Pozitív inotrop és chronotrop hatása van.
- A jelentős vérnyomásemelkedés miatt a kompenzatórikus vagus stimuláció (baroreflex) legyőzheti a noradrenalin direkt pozitív chronotrop hatását a szíven, ezért in vivo **reflexbradycardiát** okozhat.

▪ **Indikációi:**

- neurogen shock;
- cardiogén shock abban az esetben, amikor mérhetetlen a vérnyomás;
- regionális véráramlás csökkentése lokálisan;
 - » diffúz vérzések csillapítása;
 - » helyi érzéstelenítőkkel való kombináció.

▪ **Mellékhatások:**

- Ugyanaz, mint az adrenalin.

▪ **3. Isoprenalin (isoproterenol → Isuprel).**

- **Erős és szelektív β -agonista**, aktiválja mind a β_1 , mind pedig a β_2 -receptorokat, de nem fejt ki hatást az α -receptorokon.
- Hatásai pozitív inotropia és chronotropia, vasodilatáció, vérnyomáscsökkenés, bronchodilatáció.

▪ **4. Dopamin.**

- Alacsony dózisban (0,5 – 0,5 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$) szelektív D_1 -agonista, így vasodilatációt vált ki a vese erein, és fokozza annak véráramlását → vesedózis.
- Közepes dózisban (2,5 – 5 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$) β_1 receptorokat is aktivál, ami miatt pozitív inotropia és chronotropia jelentkezik a szíven.
- Magas dózisban (>5 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$) elveszíti szelektivitását, és úgy hat, mint az adrenalin.

▪ **Indikációi:**

- cardiogen shock (alacsony-közepes dózistartományban)
 - » olykor előfordul, hogy 2-3 napos tartós adagolás esetén a szív „hozzászokik”, és kialakulhat a dopaminrezisztens cardiogen shock

▪ **Mellékhatások:**

- tachycardia;
- hányinger, hányás

➤ **II. Szelektív β_1 receptor agonisták**

▪ **1. Dobutamin.**

- Cardiogen shockban kedvezőbb a hatása, mint a dopaminnak, mert kevésbé tachycardizál ugyanolyan pozitív inotrop hatás mellett.
- Alacsony dózissal dopaminnal együtt adva társítható veseprofilaktikus hatás a pozitív inotrop hatással úgy, hogy kevésbé fenyeget tachycardia.
- Huzamosabb adagolás alkalmával receptor down reguláció miatt ugyanúgy kialakulhat a dobutaminrezisztencia, mint a dopamin esetében.
- (Közepes dózistartományban a dopamin is szelektív β_1 agonistának tekinthető.)

▪ **2. Ibopamin.**

- A methyl dopamin orálisan hatékony érzékszermazéka. Az érzéskötés a plazmában bomlik, és methyl dopaminként dopaminszerű hatásokat fejt ki.

▪ **3. Prenalterol.**

- Ugyanúgy szelektív β_1 agonista, így minden tekintetben megegyezik az előzőekkel.

➤ III. Szelektív β_2 receptor agonisták

- **1. Metaproterenol (orciprenalin), salbutamol, terbutalin, fenoterol.**
- Gyors hatású β_2 izgatók. Szelektivitásuk relatív, legkevésbé szelektív a metaproterenol, így β_1 hatásai miatt tachycardizálhat.
- Indikációs területük az asthmás roham szüntetése aerosol formájában (salbutamol → [Salbutamol, Ventolin], terbutalin → [Bricanyl], fenoterol → [Berotec]).
- A terbutalin injectiós illetve tablettás formában is alkalmazható tocolytikumként a terhes uterus relaxálása érdekében.
- **2. Salmeterol, formoterol, clenbuterol.**
- Mechanizmusuk ugyanaz, mint a fentieknek, de ezek lassú, tartós hatást fejtenek ki, ezért profilaktikusan alkalmazhatók.

➤ IV. Szelektív α_1 receptor agonisták

- **1. Phenylephrin.**
- **Feniletil-amin** származék, szelektív α_1 -izgató.
- Lokálisan alkalmazható orrcseppként és szemcseppként gyulladásszerű hyperaemia csökkentésére, illetve pupillatágításra.
- Szisztémásan is alkalmazható orthostatikus hypotonia kezelésére [Pulsotyl].
- **2. Naphasolin, xylometazolin, oxymetazolin.**
- **Imidazolin** szerkezetek.
- Általában lokálisan alkalmazzuk orrcseppként (naphasolin → [Vibrocil], xylometasolin → [Novorin], oxymetazolin → [Nasivin]).
- Az α_1 hatás miatt vasokonstriktiót okoz az ornyálkahártya arterioláiban, csökkentve ezzel a duzzanatot náthában és szénanáthában.
- Tartós alkalmazás esetén rebound hyperaemia („Novorin-rhinitis”), a nyálkahártya ischaemiás károsodása alakulhat ki.
- 1 éves kor alatt egyik sem adható.
- **3. Apraclonidin, brimonidin.**
- Szemészetben alkalmazzák lokálisan, glaucoma kezelésére.
- **4. Midodrin*, methoxamin*.**
- Szisztémásan alkalmazható α -mimetikumok hypotensio kezelésére.

➤ V. Szelektív α_2 receptor agonisták (centrális sympatholyticumok)

- **1. Methyldopa, clonidin, guanfacin, moxonidin, rilmenidin.**
- Közös tulajdonságuk, hogy **imidazolin** szerkezetek.
- Érdekeségük, hogy noha a preszinaptikus α_2 -autoreceptorok izgatása révén a NA-felszabadulást csökkentik, és emiatt a preszinaptikus gátláshoz írhatók, valódi mechanizmusuk nem ez.
- Az agytörzsi vasomotor areában posztzinaptikus α_2 receptorokat stimulálnak, és így váltanak ki sympatholyticus választ.
- Vérnyomáscsökkentő gyógyszerekként használjuk (methyldopa → [Dopegyt]). Hátrányuk, hogy van sedatív hatásuk is.
- Mellékhatásként szedáció, a koncentráció képesség csökkenése, szájszárazság, orthostatikus hypotonia jelentkezhet.
- A methyldopának további mellékhatásai vannak: szexuális zavarok, hyperprolactinaemia, extrapyramidális zavarok, rémálmok, depresszió, pozitív Coombs teszt.

7. Szimpatikus gátlók

➤ I. Nem-szelektív, szintetikus α -receptor blokkolók

- **1. Phentolamin, tolazolin.**
- **Imidazol** szerkezetű, reverzibilis, nem-szelektív α -blokkoló.
- Antiszerotoninerg hatással is rendelkeznek, aktiválják az M és a H receptorokat.
- A **phentolamin** erős hatású vasodilatátor, egyetlen indikációja a pheochromocytoma, ahol az adrenalin túlprodukciónak érhatásait (vasokonstriktív) kompenzáljuk az α -blokkolással.
- A nagy vasodilatáció miatt reflexes tachycardia alakulhat ki, illetve mivel nem szelektív, a szívben gátolja a preszinaptikus gátló α_2 -receptorokat, ami szintén tachycardiához vezet.
- Ez β -blokkolóval kezelhető, de fontos a gyógyszerbeadási sorrend: előbb az α -blokkoló, utána a β -blokkoló.
- A **tolazolin** gyengébb hatású, kifejezett hisztaminszerű hatásokkal rendelkezik. Perifériás keringési zavarokban jöhet szóba, de ritkán alkalmazzák.
- **Mellékhatások:**
 - tachycardia, arhythmia;
 - orthostaticus hypotonia;
 - hasmenés;
 - ejakulációs zavarok;
 - orrdugulás;
 - hyperaciditás a gyomorban (tolazolin).
- **2. Phenoxybenzamin.**
- *Irreverzibilis*, tartós hatású α -blokkoló. Hatástartama 14-48 óra. Minden más tekintetben megegyezik az előzőekkel.

➤ II. Nem szelektív indol alkaloid α -receptor blokkolók

- **1. Yohimbin.**
- Kis dózisban van ugyan szelektív α_2 -hatása, de nagyobb dózisokban szelektivitását elveszíti.
- A penisben okoz vasodilatációt, így elősegíti az erekciót. Régebben *strichnin*nel adták együtt, ami méreg ugyan, de kis dózisban az érzékszerveket érzékenyíti, és ez hozzájárult a yohimbin jótékony hatásához.

➤ III. Nem szelektív természetes ergot alkaloid α -receptor blokkolók

- Gabonákon, főleg a rozson élősködő gomba, az **anyarozs** alkaloidjai, a **lizergsav** származékai.
- Két kémiai csoportba oszthatók:
 1. **amin alkaloidok** (*ergometrin*);
 2. **peptid alkaloidok** (*ergotamin, ergocryptin, ergocystin, ergocornin*).
- Különböző receptorokon (α , 5-HT, D) agonista, parciális agonista és/vagy antagonistá hatással rendelkeznek.
- **1. Ergotamin, ergometrin, ergocriptin.**
- Természetes ergot alkaloidok. Az α_2 receptorokon kifejtett simaizomrelaxáns hatásukat mind felülírja az α_1 receptor izgalma miatti Ca^{2+} beáramlás ($\text{G}_q\text{-protein} \rightarrow \text{IP}_3 \rightarrow \text{Ca}^{2+}$) és ezért konstriktív.
- A központi idegrendszerben hallucinációkat válthat ki.
- **Ergotizmus**nak nevezzük azt a régi betegséget, ami a fertőzött gabonák nagy mennyiségű fogyasztása után alakult ki: a perifériás erek vasokonstriktívja miatt gangraenával, végtagvesztéssel, a terhes uterus konstriktívja miatt vetéléssel, míg a központi idegrendszeri hatások miatt pedig hallucinációkkal, görcsökkel járó állapot.
- Mai indikációs köre a szülés utáni vérzés (**ergometrin**) csillapítása, de *kizárólag* a placentáris fázisban adhat, mert nem ritmusos kontrakciót okoz a méhben.

➤ IV. Nem-szelektív félszintetikus vagy szintetikus ergot alkaloidok

- **1. Dihydroergotamin, dihydroergotoxin.**
- Általában a dihydro-származékoknál előtérbe kerülnek az α -blokkoló hatások, de míg a **dihydroergotoxin** épp emiatt adható hypertóniás krízis illetve perifériás keringési zavarok kezelésére (vasodilatátor), addig a

dihydroergotamin a még mindig jelentős 5-HT és D₁ receptor hatás miatt inkább migrain kezelésére használható.

▪ **2. Bromocriptin.**

- Főleg a D-receptorokon való hatása jellemző, így **dopamin agonistaként** működik.
- Indikációs köre ennek megfelelő:
 - hyperprolaktinaemia;
 - Parkinsonismus.
- Hátránya, hogy a dopaminszerű hatások a mellékhatások tekintetében is megjelennek: nagyon hánytat.

▪ **3. Methylsergid.**

- Szelektívebb a 5-HT receptorokra, ahol is **serotonin antagonistaként** működik. Migrain profilaxisra használjuk.

▪ **4. LSD.**

- Aktiválja az 5-HT₂ receptorokat a központi idegrendszerben, és hallucinációkat okoz.

➤ **V. Szelektív α₁-receptor antagonisták**

- Legfontosabb előnyük a nem-szelektív α-blokkolókkal szemben, hogy mivel az α₂ receptorokat békén hagyják, kevésbé okoznak tachycardiát.

▪ **1. Prazosin.**

- Enyhe és középsúlyos hypertonia illetve benignus prostata hyperplasia kezelésére használatos gyógyszer [Minipress].
- Mivel csökkenti az LDL-szintet is, kifejezetten ajánlott atherosclerosis, perifériás érbetegséggel, hyperlipidaemiával, diabetes mellitusszal, COPD-vel vagy terhességgel szövődő hypertonia kezelésére.
- Orálisan hatékony, felezési ideje 3 óra.
- **Mellékhatásként** orthostatikus hypotonia léphet fel, ezért javasolt az esti, lefekvés előtti szedés.

▪ **2. Terazosin, doxazosin.**

- Prazosin-szerű vegyületek, de hosszabb hatástartammal. Indikációi is a prazosinnal megegyezők.

▪ **3. Alfuzosin, tamsulozin.**

- Szelektíven blokkolják az α_{1A} receptorokat, melyek elsősorban a vizeletelvezető rendszerben találhatók.
- Benignus prostata hyperplasia kezelése során kevesebb cardiovascularis mellékhatást okoznak.

▪ **4. Urapidil.**

- *Szelektív α₁ antagonist, gyenge α₂ agonista, 5-HT_{1A} agonista és β-blokkoló hatásokkal rendelkező vegyület.*
- Parenterálisan alkalmas hypertóniás krízis kezelésére, per os pedig hypertonia tartós kezelésére [Ebrantil].

➤ **A β-receptorok blokkolásáról általában**

▪ **1. A β receptor blokkád legfontosabb következményei.**

- negatív chronotrop és inotrop hatások a szívben → β₁;
- reninszintézis gátlása és így a RAS rendszer gátlása és vérnyomáscsökkenés → β₁;
- bronchokonstriktió → β₂;
- a csarnokvíz termelésének a csökkenése → β₂;
- hypoglycaemiára való hajlam fokozódása → β₂;
- VLDL szint emelkedése;
- HDL szint csökkenése.

▪ **2. A β blokkolók legfontosabb indikációi.**

- *hypertonia;*
 - főleg a PTF-jellegű hypertóniák, így az esszenciális hypertonia korai szakasza (fiatal hypertóniás betegek jobban is reagálnak rá);
 - JGA-ban a renin szekréció gátlása β₁ receptorokon megakadályozza az AII (vasokonstriktió, remodelling) és az aldosteron (Na⁺ és vízretenció) hypertonizáló hatását;

- *supraventriculáris tachycardiák;*
 - SVPT, PF, sinus tachycardia (hyperthyreosisban), SVES;
- *angina pectoris;*
 - főleg az effort angina megelőzése;
 - csökkenti az O₂-igényt;
 - növeli a diasztolés coronariakeringési időt;
 - nincs számottevő coronariakonstriktor hatása;
 - Prinzmetal-anginában kontraindikált!
- *pangásos szívelégtelenség;*
 - kivétel a nem kezelt pangásos betegek;
 - azoknál jótékony hatású, akiknél már történt a pangásos tünetek miatt valamilyen kezelés;
 - valószínűleg a túlkompenzáló szimpatikus tónust csökkenti;
- *HOCM;*
 - a negatív inotrop hatás miatt csökkenti az obstrukciót, így paradox módon javítja a szisztolés funkciót;
- *glaucoma;*
 - nyílt zugú glaucomában csökkenti a csarnokvíz termelését;
- *migrain profilaxis;*
- *szorongás szomatikus tüneteinek csökkentése;*
 - a lipoldékony β-blokkolók a központi idegrendszerben növelik a szerotonin szintet;
- *portalis hypertonia;*
 - nem-szelektív β-blokkolót (propranolol);
- **3. A β blokkolók mellékhatásai.**
- *bronchokonstriktió;*
 - asthma bronchiale súlyosbodása;
- *szívelégtelenség;*
 - különösen akkor, ha a szimpatikus tónus elengedhetetlen a PTF fenntartásához
 - kombinációjuk más negatív inotrop szerekkel kontraindikált
- *bradycardia, AV-blokk;*
- *hypoglycaemia;*
- *hyperlipidaemia;*
- *végtaghidegség;*
- *alvászavarok (rémálmok), depresszió;*
- *Na⁺ és vízretenció, hyperkalaemia;*
- *krónikus alkalmazás után a terápia hirtelen felfüggesztése fokozza az ischaemiás szívbetegek kockázatát*
- **4. A β blokkolók kontraindikációi.**
- bradycardia;
- AV-blokk;
- SSS (csak PM-terápia együttes alkalmazásával);
- COPD, asthma bronchiale (relatív);
- perifériás keringési zavar (relatív);
- hyperlipidaemia (relatív);
- diabetes mellitus (relatív).

➤ A β blokkolók közötti különbségek

- **1. Szelektivitás.**
- Megkülönböztetünk nem-szelektív β-blokkolókat és szelektív β₁-blokkolókat.
- Megjegyzendő azonban, hogy a szelektivitás soha nem abszolút!

- A szelektív β_1 -blokkolók kevésbé hajlamosítanak bronchokonstrikciónak, hypoglycaemiára és perifériás keringési zavarok megjelenésére.
- **2. Parciális agonista (ISA) hatás.**
- Az **intrinsic szimpatomimetikus aktivitással (ISA)** rendelkező β blokkolók kevésbé okoznak bradycardiát és kedvezőtlen plasma lipid eltéréseket, illetve amennyiben β_2 receptoron valósul meg az ISA hatás, akkor bronchokonstrikciónak.
- **3. Lipidoldékonyág.**
- Csak a lipidoldékony β -blokkolók alkalmazhatók központi idegrendszeri indikációkra (pl. tremor).
- Az alacsony lipidoldékonyágú β -blokkolók kevesebb központi idegrendszeri mellékhatást okoznak (pl. rémálmok, alvászavarok, depresszió).
- **4. Ioncsatornákra kifejtett hatások.**
- A β -blokkolók egy része gyenge helyi érzéstelenítő (Na^+ -csatorna blokkoló, ún. membránstabilizáló) hatással rendelkezik. (
- Szisztémás használat esetén vitatott, hogy ez a hatás jelentőséggel bír-e, de a szemcseppek esetén ez a hatás kedvezőtlen.
- A **sotalol** blokkolja a K^+ -csatornákat; az antiarrhythmias szerek III. csoportjába tartozik.
- **5. Vasodilatátor hatás.**
- Egyes β -blokkolók racém keverékek, melyek egyik izomere szelektív α_1 blokkoló, másik izomere β blokkoló hatással rendelkezik (pl. **labetalol, carvedilol, bucindolol**).
- A kettő együtt szinergista antihypertensív hatás tachycardia nélkül.
- **6. Felezési idő.**
- Minél rövidebb a felezési idő (**esmolol** esetében 10 perc), annál biztonságosabb lehet olyan betegknél, akiknél a β blokkoló kezelés fokozott veszéllyel jár, de mégis indokolt (pl. SV arrhythmia, perioperatív hypertonia).

➤ VI. Nem-szelektív β -blokkolók

- **1. Propranolol.**
- A β -blokkolók prototípusa. Lipidoldékony, így könnyen a központi idegrendszerbe jut. Tiszta antagonist. Jelentős membránstabilizáló hatása is van. Leghatékonyabb a hyperthyreosis tachycardiák kezelésében.
- **2. Pindolol, Oxprenolol.**
- ISA-val jellemezhető szerek, gyenge parciális agonista hatásuk van, így a súlyos bradycardiát okozó mellékhatás kisebb.
- Mindkettőnek van Na^+ -csatorna blokkoló hatása.
- Pindolol \rightarrow [Visken]; oxprenolol \rightarrow [Trasicor].
- **3. Timolol.**
- Szemcseppeként alkalmazott β -blokkoló a nyílt zugú glaucoma kezelésére [Timoptic, Huma-Timolol].
- **4. Nadolol, Sotalol.**
- Vízoldékony nem-szelektív β -blokkolók, minimális központi idegrendszeri hatással.

➤ VII. Szelektív β_1 -blokkolók (cardioszelektív β -blokkolók)

- **1. Metoprolol.**
- Lipidoldékony β_1 -blokkoló [Betaloc].
- **2. Atenolol.**
- Vízoldékony β_1 -blokkoló [Tenormin].
- **3. Esmolol.**
- Rendkívül rövid hatástartamú (15 perc), így parenterálisan jól alkalmazható relatív kontraindikált betegek supraventriculáris tachyarrhythmiaiban [Brevibloc].
- **4. Betaxolol.**

- Szelektív β_1 -blokkoló, amit szemcseppként [Betoptic] használnak nyílt zugú glaucomában (holott a szemben β_2 receptorok vannak).
- **5. Bisoprolol.**
- Hosszú hatástartamú (10-12 óra) kardioszelektív β -blokker.

➤ **VIII. Speciálisabb β -blokkoló vegyületek**

- **1. Celiprolol.**
- Egyszerre van β_1 blokkoló és parciális β_2 agonista hatása, aminek köszönhetően a legkevésbé bronchokonstriktor β -antagonista gyógyszer. (ISA a β_2 receptorokon.)
- **2. Labetalol, carvedilol.**
- Nem-szelektív β blokkoló és szelektív α_1 blokkoló hatással rendelkeznek, így szinergista vazodilatátorok, melyek vérnyomáscsökkentő hatása kifejezett, ugyanakkor kevésbé tachycardizálnak és nem emelik a VLDL koleszterin frakciót.

8. Helyi érzéstelenítők.

➤ Helyi érzéstelenítők

- A lokálanesztetikumok helyileg reverzibilisen felfüggesztik az ingerlékeny szövetek ingervezetőképességét. Kémiai szerkezet alapján két nagy csoportba sorolhatók a vegyületek:
 - észterszármazékok (*cocain, benzocain, procain, chlorprocain, tetracain*);
 - amidszármazékok (*lidocain, mepivacain, bupivacain, ropivacain, etidocain, prilocain, articain*).
- A helyi érzéstelenítők az AP terjedéséhez szükséges ionmozgást akadályozzák meg, a gyors, feszültségfüggő nátriumcsatornák blokkolása révén. A csatornának két kapuja van: egy **aktivációs (m)** és egy **inaktivációs (h)** kapu. Nyugalomban az inaktivációs kapu nyitva van, de a zárt aktivációs kapu gátolja a nátriumáramot. Inger hatására az aktivációs kapu gyorsan nyílik, és közben az inaktivációs kapu lassan záródik. A két esemény között folyik a nátriumáram.
- Helyi érzéstelenítő jelenlétében az bekötődik a csatorna inaktivációs kapuhoz közelebbi részébe. Ez a kötődés nem történik meg a nyugalmi állapotban mert ekkor az affinitás igen kicsi. Inger hatására az aktivációs kapu megnyílik, a receptor affinitása megnő a gyógyszer iránt, és bekötődik, és inaktív állapotban konzerválja a csatornát.
- Valamennyi helyi érzéstelenítőnek van **KIR-i** hatása: tremort, nyugtalanságot, klónusos görcsöket okozhatnak, majd deprimált állapot következik, mérgezésben a halál oka légzésbénulás. A **szívhatások** a chinidinre emlékeztetnek. A neuromuscularis junkció nátriumcsatornait is bénítják valamelyest, ami miatt az izomkontrakciót is képesek gátolni.
- Felszívódásuk annál jobb, minél vaszkularizáltabb területre kerül beadásra. A kifejezett lokális hatás kifejtése érdekében szokták érszűkítőkkel (pl. adrenalin) kombinálni.
- Az amidszármazékok a zsírszövetben átmenetileg felhalmozódhatnak, ami csökkenti a vérszintjüket. Az észterszármazékok felezési ideje olyan rövid, hogy eloszlásuk a szervezetben alig határozható meg.
- Az észterszármazékokat a pseudokolinészteráz bontja, az átalakulás gyors. A liquorban azonban ez az enzim nincs jelen, ezért spinális anesztézia esetén a hatás addig tart, míg a szer ki nem diffundál a CSF-ből.
- Az amidszármazékokat a máj mikroszomális enzimrendszere metabolizálja, a keletkező metabolitok között enyhe aktivitású antiarrhythmias és emetikus vegyületek vannak. Ennek megfelelően az amidszármazékok toxicitása májbetegeseken nagyobb lehet.
- A klinikailag használatos helyi érzéstelenítők három szerkezeti részből tevődnek össze:
 - lipofil aromás gyök;
 - hidrofil aminocsoport;
 - a kettőt összekapcsoló alifás intermedier.
- Az aromás gyök és az intermedier közötti kötés alapján csoportosítjuk őket észter- és amid-csoportba.
- A helyi érzéstelenítők **gyenge bázisok**, melyek vízdoldékony sói használjuk gyógyszerként. A legtöbb vegyület pK_a-ja 8-9 közötti, ezért nomrál szöveti pH mellett a sóiból felszabadul az aktív vegyület. Ha azonban a lokális pH csökken, csak minimális mennyiségben lesz jelen a nem ionizált forma, így kevés a lipidoldékony, hatását kifejteni tudó vegyület.
- Ezért a helyi érzéstelenítők gyulladássos szövetekben kevésbé hatékonyak.
- Attól függően, hogy hová juttatjuk a localanaestheticumot, a helyi érzéstelenítés következő formáit különböztetjük meg:
 - felületi érzéstelenítés;
 - infiltrációs érzéstelenítés;
 - vezetékes érzéstelenítés;
 - subcutan regionális („field block”) anaesthesia;
 - intravénás regionális anaesthesia;
 - spinális érzéstelenítés;
 - periduralis érzéstelenítés;
 - periduralis és spinális opioid analgesia.

➤ **Észterszármazékok**

▪ **1. Kokain.**

- Helyi érzéstelenítő hatásán kívül erős KIR-i izgató hatásokkal is rendelkezik, az amfetaminhoz hasonló, de gyengébb pszichostimuláns. Gátolja a NA reuptake-t, ezért szimpatikus izgató: vasoconstriktor, emeli a vérnyomást, tachycardizál, emeli a testhőmérsékletet, tágítja a pupillát. Nagy dózis bénítja az adrenerg neurotranszmissziót, így a vérnyomás süllyed, és a szív működés gyengül. Nyálkahártyákon keresztül is jól felszívódik.
- Halálos dózis sc. 0,2-0,4 g, per os 1 g körüli: arc elhalványodik, légszomj, szédülés, ájulás, szapora pulzus, tág pupilla, delírium, görcsök.

▪ **2. Benzocain.**

- PABA észtere, mely vízben oldhatatlan. Porok, kenőcsök formájában alkalmas fájdalmas sebek kezelésére.

▪ **3. Procain.**

- Eliminációs viszonyai optimálisak, a gyors elimináció a máj és a szérum észteraktivitásának következménye. Felületi érzéstelenítésre nem alkalmas, ellenben infiltrációs érzéstelenítésre igen.

▪ **4. Chlorprocain.**

- A procainnál kétszer hatékonyabb és kevésbé toxikus vegyület. Infiltrációs és vezetési érzéstelenítésre használjuk.

▪ **5. Tetracain.**

- A procainnál tízszer hatékonyabb és toxicusabb szer, ráadásul lipidoldékony, így könnyen felhalmozódik az agyban. A nyálkahártyán gyorsan penetrál, ezért a felületi érzéstelenítésben jól alkalmazható.

➤ **Amidszármazékok**

▪ **1. Lidocain, Etidocain.**

- A procainnál hatékonyabb, és jól diffundál, ezért felületi érzéstelenítésre is alkalmas. Hatása gyorsabban beáll és tartósabb, mivel lassú az eliminációja. Szövetizgató hatása nincs, 0,5-2%-os oldatban mellékhatások nélkül alkalmazható. Túlérzékenység előfordul.
- Az etidocain hatása ugyanannyi idő alatt alakul ki, de 2-3 órán keresztül tart.

▪ **2. Mepivacain.**

- A lipocainnál gyorsabb és tartósabb hatású, a lokálanesztézis minden formájában alkalmazható 1-2%-os oldatban.

▪ **3. Bupivacain.**

- Igen hatékony, a tetracainhoz hasonló toxicitású, de annál hosszabb hatású: 0,25-0,75%-os oldatát 1:200.000 hígítású adrenalinnal használjuk. Különösen cardiotoxikus, ezért iv. nem alkalmazható!

9. Simaizomra ható szerek. Harántcsíkolt izom-relaxánsok (perifériás és központi támadáspontúak).

➤ Simaizomra ható szerek

- A simaizomra ható gyógyszerek két nagy csoportba oszthatók:
 - konstriktorok;
 - relaxánsok.
- **1. Szem.**
- Pupillaszűkítők: *paraszimpatomimetikumok, morphin.*
- Pupillatágítók: *paraszimpatolítikumok, szimpatomimetikumok.*
- **2. Tüdő.**
- Bronchoconstriktorok: *hisztamin, morphin, paraszimpatomimetikumok.*
- Bronchodilatátorok: *paraszimpatolítikumok, β_2 -mimetikumok, methylxantinok.*
- **3. Vaszkuláris simaizom.**
- Vazokonstriktorok: *adrenalin, noradrenalin, α -mimetikumok, indirekt szimpatomimetikumok (kokain), vazopresszin.*
- Vazodilatátorok: *α_1 -izgatók, kalciumantagonisták, káliumcsatorna-nyitók, ACE-inhibitorok, ARB-k, hisztamin.*
- **4. GI-traktus, epehólyag, húgyutak.**
- Konstriktorok: *kolinomimetikumok (neostigmin), morphin.*
- Spasmolítikumok: *paraszimpatolítikumok, papaverin, drotaverin, pinaverin.*
- **5. Uterus.**
- Konstriktorok: *oxytocin* (ritmikus összehúzódás), *ergotalkaloidok, prosztaglandinok* (PGE₂ α → dysmenorrhea).
- Tokolítikumok: *β_2 -izgatók, etilalkohol.*

➤ Papaverin

- Az ópium alkaloidja, ma szintetikusán állítják elő. A vaszkuláris simaizomra kifejezett dilatátor hatással bír. Fokozza a koronáriakeringést, állatkísérletekben egyike a legerősebb coronariatágítóknak. Tágítja az agyi ereket, ezért agyérgörcsben is hasznos lehet.
- Oldja a sphincter-spasmust, csökkenti a szívizom ingerlékenységét, növeli a refrakter időt, negatív kronotróp hatást fejt ki. Nagyobb adagban blokkot okozhat.
- Hatásmechanizmusa kettős: kalciumcsatornákat blokkol illetve foszfodiészteráz gátló hatásával cAMP-szintet emel (Ca-Kalmodulin gátlás → PKA → MKLK inaktivitás, kalcium efflux).
- Iv. adásakor komoly hypotonia jelenhet meg, mellékhatásként szedáció is felléphet.
- Adagja 50-100 mg egyszeri dózis.

➤ Drotaverin [No-spa]

- A papaverinnél erősebb, és per os is jobban felszívódó izokinolin-származék. Adagja 1-3 × 40-80 mg.

➤ Pinaverin bromid

- Spasmolytikus hatású, de a keringési rendszerre nem ható kalciumantagonista.

➤ Kompetitív antagonisták (nem-depolarizáló) perifériás izomrelaxánsok

- Általában a neuromuszkuláris junctiót bénító izomrelaxánsokat a gépi narkózis, és a mesterséges lélegeztetést szolgáló intubációs technika gyakran nélkülözhetetlen részeként alkalmazzuk.
- A nem depolarizáló, ún. kompetitív antagonistáknak az előnye, hogy hatásuk kolinészterázbénítókkal felfüggeszthető, míg a depolarizáló izomrelaxánsok előnye a rövid hatástartam.

- **1. d-tubocurarin.**
- Nem specifikus az N_M receptorokra, így ganglionbénítő hatása is van.
- A nikotinos blokk mellett hisztamin szabadít fel.

- **2. Pancuronium, pipecuronium, procuronium, vecuronium.**
- Curare származékok, melyek már specifikusak az N_M receptorokra.
- Hatástartamuk kb. 50 perc (normál vesefunkció esetén).
- Terápiás felhasználásuk az intenzív-anaesthesziológiában van (altatás mellé, intubációhoz, szándékos léghérsleállításához, kimentéshez, stb.).

- **3. Atracurium.**
- Ugyanúgy curare származék, de az az előnye a többihez képest, hogy a szervezetben spontán lebomlik. Így az eliminációja nem függ a vesefunkcióktól.
- Ennél fogva kitűnő izomrelaxáns pl. vesetranszplantáció közben.

➤ Depolarizáló perifériás izomrelaxánsok

- **1. Succinylcholin, decamethonium.**
- Rövid hatástartamúak (7-10 perc), mivel a vérben jelenlévő **pszeudokolinészteráz** hidrolizálja.
- Kezdetben fibrilláris jellegű izommozgás jelentkezik, mivel nem egyszerre fejt ki a hatását az összes neuromuscularis junctioban.
- Később paralysis alakul ki, ami nem antagonizálható. Mivel a gátlás nem kompetitív jellegű, nagy mennyiségű ACh sem szünteti meg a hatást.

- **Mellékhatásként** izomfájdalom, hyperkalaemia, malignus hyperthermia jelentkezhet.
- Utóbbi különösen akkor, ha az altatás halothannal történik. Ebben az esetben a sarcoplazmás retikulum Ca^{2+} -permeabilitás megnő, és a nagy citoplazmatikus Ca^{2+} -koncentráció miatt oly mértékű izomfibrilláció alakul ki, ami 41-42 °C-ig is felmelegítheti a testet.
- A betegség genetikailag predisponált (a hiba a SR ryanodin receptoraiban van), a succinylcholin és a halothan mint környezeti induktorok szerepelnek a pathogenezisben.
- Az állapot **dantrolennel** szüntethető.

- A gyógyszereket rövid ideig tartó intenzív beavatkozásokkor használjuk (intubatio segítése, bronchosopia).

➤ Sarcoplasmaticus kalciumfelszabadulást gátló perifériás izomrelaxáns

- **1. Dantrolen.**
- Hidantoin származék. Jelenlétében elmarad az aktin – miozin kölcsönhatást elindító kalciumkiáramlás, noha posztzinaptikus akcióspotenciál kialakul. Hatása a szívizomra és a simaizomra nem számottevő.
- Agyi és gerincvelői károsodások okozta spasztikus állapotokban alkalmazzuk. Speciális indikációja a *malignus hyperthermia*.

➤ Centrális támadáspontú izomrelaxánsok

- A vázizomzat spasticitásának tónusfokozódása számos agyi és gerincvelői megbetegedésben kialakulhat, de szinte törvényszerű velejárója egyéb csontos mozgásszervi és perifériás idegrendszeri betegségeknek is.
- Ezekben az állapotokban a cél nem a teljes vázizomzat atoniássá tétele, így a perifériás izomrelaxánsok nem használhatók. Ebbe a gyógyszercsoportba olyan szelektív vegyületek tartoznak, melyek főleg a gamma rostokon keresztül az izmok nyugalmi tónusát csökkentik (γ -hurok), nem befolyásolva az adott izmok akaratlagos működését.
- Általános indikációjuk a spasticus tónusfokozódással járó állapotok, központi idegrendszeri vagy perifériás eredettel.
- Mellékhatásaik enyhék és dóziszfüggők: álmoság, izomgyengeség.
- Kontraindikáltak myasthenia gravis és terhesség esetén.

- **1. Baclofen.**
- *A preszinaptikus GABA_B receptor szelektív antagonistája.* Főleg a gerincvelői motoneuronokon hat, gátolva azok aktivációját. Egyaránt csökkenti az α -motoneuronokat és a γ -hurok aktivitását, kisebb mértékben gátolja a gerincvelői vegetatív reflexeket.
- **Mellékhatásai** nem teljes szelektivitásából erednek: álmoság, émelygés, hányás, szédülés.

- **Kontraindikált** Parkinson-kórban (pszichózisveszély), pszichózisok, epilepszia (görcsküszöböt csökkenti) mellett.
- **2. Carisoprodol [Myoflexin].**
 - A leszálló retikuláris rendszerben és a gerincvelőben gátolja az interneuronális összeköttetéseket.
 - A központi idegrendszeri depresszánsok hatását fokozza.
- **3. Tolperison [Mydeton].**
 - *Centrális kolinolitikum* és enyhe nikotin-antagonista.
 - Álmoságot, izomgyengeséget okozhat.
- **4. Tizanidin [Sirdalud].**
 - A vegyület α_2 -noradrenerg agonista, szelektív poliszinaptikus reflexgátló. Hatását a gerincvelői reflexív excitátoros interneuronjainak preszinaptikus gátlásán keresztül fejti ki.

10. Inhalációs és intravénás narkotikumok, neuroleptanalgezia, perioperatív medikáció

| Általános érzéstelenítők | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------------------------|---|--|---|------------------------------------|---|---------------------------------|
| Inhalációs narkotikumok | | | | Intravénás narkotikumok | | | |
| Gázok | | Illékony folyadékok | | | | | |
| Szervet-len | Szerves | Halogénezett CH-ek | Éter származék-kok | Barbitu-rátok | BDZ-ek | Opioidok | Egyebek |
| N ₂ O xenon | etilén acetilén ciklopropán (-) | halothan kloroform (-) etilklorid | dietiléter izofluran enfluran desfluran | thiopental thiamylal methohexital | diazepam lorazepam midazolam | morfin meperidin fentanyl alfentanil sufentanil remifentanil | ketamin etomidat propofol |

➤ Általános érzéstelenítők

- Ezekkel a szerekkel kontrollált narkózis hozható létre. Jellemző erre az állapotra, hogy nincs eszmélet, nincs tudat, nincs fájdalomérzet. A klasszikus narkotikumoknak ismeretlen a hatásmechanizmusa. Két mechanizmus is valószínű:
 - ionáramokat gátolnak a neuronokban;
 - miközben oldódnak a membránban, az ott kötött vizet „kikristályosítják”, így merev membrán alakul ki.
- A narkózis stádiumai leginkább az inhalációs narkotikumok, azon belül is az éter alkalmazása mellett figyelhetők meg a leginkább:
 - **I. st. analgesiae:** a gerincelő hátsó szarvának a gátlása;
 - **II. st. excitationis:** eszméletvesztés, hypermotilitás, irreguláris légzés, pupillatágulat;
 - **III. st. tolerantiae:** a pupilla kezdetben szűk, majd egyre tágabb, a légzés deprimálódik, majd apnoe; szokás „sebészi narkózisnak” is nevezni;
 - **IV. st. paralytikum:** összeomlik a teljes vegetatívum; szokás „túlaltatásnak” is nevezni.
- Az ideális narkotikummal szemben támasztott elvárások:
 - gyors elalvás, gyors ébredés;
 - jól tolerálható, mély narkózis;
 - rövid II. stádium;
 - ne legyen szövetizgató (éter nem felel meg);
 - ne legyen catecholaminfelszabdító hatása (éter nem felel meg);
 - ne legyenek kellemetlen utóhatások (éter nem felel meg);
 - ne legyen szervtoxikus (kloroform nem felel meg);
 - önmagában erős analgetikus hatással rendelkezzen;
 - önmagában legyen izomrelaxáns hatása;
 - ne legyen robbanékony (ciklopropán nem felel meg).

➤ Inhalációs narkotikumok

- Az anesztézia mélysége a szer KIR-i koncentrációjától függ. Amíg a szükséges agyi koncentráció kialakul, az ún. **indukciós idő**, ami a következőktől függ:
 - a narkotikum oldékonysága;
 - a narkotikum koncentrációja a belélegzett levegőben;
 - a tüdő ventilációja;
 - a tüdőn átáramló vér mennyisége;
 - az anesztetikum koncentrációgrádiense az artériás és a vénás vér között.
- A szerek fő eltávozási útja a tüdő, de valamennyi metabolizálódik a májban is. A régebbi szerek szervtoxicitása épp a metabolitokra vezethető vissza.

- Az inhalációs narkotikumok **relatív hatékonyságát** azzal a *minimális alveolaris koncentrációval (MAC)* lehet kifejezni, melynek alkalmazásakor a fájdalmas stimulus a páciensek 50%-ában nem vált ki reakciót. Mivel az egyensúlyi állapotban az alveoláris koncentráció megegyezik az agyi koncentrációval, ezért a MAC kifejezi a szer hatékonyságát.

▪ **1. Halothan.**

- Erős (MAC = 0,75%), gyors indukciójú narkotikum, kellemes elalvás és gyors ébredés jellemző, de a hátrányai miatt egyre inkább kiszorulóban van.
- Dózisfüggően *süllyeszt* a vérnyomást (direkt szívhatásként 25-50%-kal csökkenti a SV-t), vasodilatál. Katecholaminfelszabzulást nem okoz önmagában a szer beadása, de a klinikai mélységű anesztéziában ingerlésre szimpatoadrenális reakció indul be: tenzióemelkedés, tachycardia.
- A cerebrovascularis, renális és splanchnikus keringés autoregulációja sérülhet. A légzésdeprimáló hatását az agytörzsi NTS beléggző neuronjain fejt ki: nő a CO₂ és az AVDO₂, ami a rossz gázcsere utal.
- Ritka mellékhatás a **malignus hyperthermia** az arra genetikailag predisponált egyéneke. Ez dantrolénnal szüntethető. Szintén ritka, de súlyos szövödmény a **halothan hepatitis**.
- Kontraindikált császármetésben (lazítja az uterust, így nő a vérzés), hepatoopathiában, ismételt halothan narkózis esetén.

▪ **2. Enfluran.**

- A halothannal gyorsabb indukció, de kisebb hatékonyság (MAC = 1,5%) jellemzi. Kevésbé akkumulálódik zsírszövetben.
- A pupillatágasságot nem befolyásolja, a felső légúti szekréciót fokozza, a légzést koncentrációfüggően deprimálja, a bronchusokat tágítja, a tenziót csökkenti, de a szívfrekvenciát nem befolyásolja, jobb izomrelaxáns a halothannál (centrális hatás is, mert neostigminnel nem függeszthető fel), uterust relaxálja, GFR-t csökkenti, hányingert kis százalékban okoz, májkárosodás ritka.
- Legfőbb hátránya, hogy metabolizmusa során szabad fluorid keletkezik, illetve görcsöket okozhat akár az indukció, akár az ébredés alatt, nagy dózisban az EEG-n epileptiform spike-ok jelennek meg.
- Kontraindikált császármetésnél, epilepsiában, veselaesio esetén.

▪ **3. Isofluran.**

- Drága, nem gyúlékony narkotikum. Gyors, kellemes indukció (bár kellemetlen szaga miatt erre nem használjuk), gyors ébredés (MAC = 1,2). Hasonló az enfluránra, de nem okoz görcsöket. Szintén csökkenti a tenziót, de fontos különbség, hogy a kardiális PTF megtartott marad. Anginás rohamok gyakoribbá válhatnak, coronariabetegség esetén kontraindikált.
- A légzést a hlothanhoz hasonlóan deprimálja. Mivel bizonyos fokig védi az agyszövetet a hypoxaemia ill. az ischaemiás károsodások ellen, ezért idegsebészetben preferálják.
- Jó relaxáns, fokozza mind a nem depolarizáló, mind a depolarizáló izomrelaxánsok potenciálját. Malignus hyperthermiát okozhat.

▪ **4. Desfluran.**

- Jobb lipoldékonysággal rendelkezik, mint az isofluran, így gyors indukció és gyors ébredés jellemzi. Hatékonysága azonban gyengébb (MAC = 6,0) ambuláns beavatkozások elvégzésére. Nagy dózisban irritáló hatású (köhögés, laryngospasmus).

▪ **5. Nitrogénoxidul.**

- A gáz narkotikus hatású, aminek az anoxia fokozza a hatását. Anesztetikumként mégsem használható, mert a MAC értéke 104%, viszont 21%-nál kevesebb oxigénnel adva agyi és kardiális károsodások alakulhatnak ki.
- A vérben gyorsan (rosszul) oldódik. Mivel gyorsan diffundál, az alveoláris gáz térfogata csökken és így egy második narkotikum alveoláris koncentrációja nő. Ezért alkalmas altatás indukciójára.
- Azonban az inhaláció hirtelen abbahagyása esetén a gáz a vérből és a szövetekből ellenkező irányba áramlik, az alveolusokból kiszorítja a levegőt, ami miatt az oxigéntenzió csökken, és kialakul a posztoperatív **diffúziós hypoxia**.
- Régebben teljesen ártalmatlan szernek tartották, mára azonban kiderült, hogy ismételt expozíció a B₁₂ vitamin kobaltját oxidálja, károsodik a B₁₂-dependens metionin-szintetáz, így a csökkenő DNS-szintézis miatt csökken a vvt-k és leukocyták száma.

➤ **Intravénás narkotikumok**

▪ **1. Barbiturátok.**

- A legfontosabb tulajdonságuk, hogy egy kar/agy keringési idő alatt indukálják a narkózist.
- A pupillák szűkei vagy kp. tágak, a szemgolyók centrálisan fixáltak, a reflexek csökkentek. Inadekvát dózisban fájdalomcsillapító hatásuk nincs, sőt csökkenthetik a fájdalomküszöböt, amit vegetatív tünetek jeleznek.
- Deprimálják a légzést, mind a hypoxiára, mind a hypercapniára adott válasz csökken. Egészséges keringésre nincsenek hatással, de a tiopenthal hypovolaemiában szívmeállást okozhat.

- Szigorúan **kontraindikált** porphyriában!
- Kombinált narkózisban csak indukcióra használjuk, mert lassú a zsírszövetből és az izmokból való elimináció. Egyszeri bólus dózis után azonban az ébredés gyors a redistribúció miatt.
- Oldatuk erősen alkalikus, ezért a beadásra kerülő koncentráció nem haladhatja meg a 2,5%-ot, ellenben az extravasalis szövetekbe jutva nekrosis alakulhat ki. Ha az oldat véletlenül artériába jut, endarteritis, arteriolaspasmus, thrombosis, gangraena alakul ki. Ilyenkor gyorsan procain oldatot kell utána adni.
- Vegyületek: **thiopental, thiamylal, methohexital**.

2. Benzodiazepinek.

- Narkózis-bevezetésre, illetve önállóan fájdalmas beavatkozások premedikációjára használjuk őket. Gyorsan bejutnak az agyba, de az elalváshoz hosszabb idő kell, mint a thiopental esetében.
- A beadás után 6-8 órával egy második hullámú álmoság léphet fel, mert az epével való kiválasztódás után a GI-traktusból újra felszívódik.
- Szedatív, anxiolitikus és anterograd amnesiát okozó hatásai vannak. Stabil kardiorespiratorikus rendszerben nem okoznak káros mellékhatásokat, opioidokkal való kombináció esetén azonban deprimálnak. A magzaton könnyen átjutnak.
- Specifikus antidótum a **flumazenil [Anexate]**.
- Vegyületek: **diazepam, lorazepam, flunitrazepam, midazolam**.

3. Etomidat.

- Erős, ultrarövid hatású, nem-barbiturát típusú szer. Gyors indukció, gyors redistribúció, gyors metabolizmus. 0,3 mg iv. kb 5 perces narkózist okoz.
- **Mellékhatás** nem akaratlagos izommozgások (diazepammal kivédhetők), hányinger, hányás, köhögés, csuklás, csökkent kortizolszintézis jelentkezik.
- **Indikációja** idős, shockos, hypertoniás, cardiovascularis rizikójú betegek altatása.

4. Ketamin [Calypsol].

- Hallucinogén kábítószer, NMDA-antagonista. Az adagolás kezdetén a beteg a környezettől elszakítottan érzi magát, de 3-4 per alatt kivitelezhető a narkózis. Hallucinációk sokszor napokkal a narkózis után is jelentkezhetnek.
- Izomrelaxánsokkal kell kombinálni. Az ICP fokozódhat. Főleg magas rizikójú betegeknek adjuk.
- Iv. és im. is kilakul a narkózis, kis dózisban analgetikus hatású.

5. Propofol [Diprivan].

- Szerkezete egyik iv. narkotikumra sem hasonlít. Oldata infúziós oldatokkal inkompatibilis, kivéve az 5%-os glukózt.
- Ambuláns narkózisra a legelterjedtebb, az anesztézia fenntartásához folyamatos infúzió szükséges. Kombinálható opioidokkal vagy inhalációs narkotikumokkal.
- Igen gyors redistribúció jellemzi. Alkalmos indukcióra, fenntartásra, ambuláns narkózisra, szedációra. Előnye, hogy antiemetikus hatású.
- Hátránya, hogy a beadás helye fájdalmas, átmeneti kardiorespiratorikus depresszió léphet fel, szükség lehet átmeneti IPPB/IPPV-re.

➤ Neuroleptanalgesia, neuroleptanaesthesia

- **Neuroleptanalgesia** esetében kétféle gyógyszerrel, egy *neuroleptikummal* és egy *analgetikummal* érjük el az állapotot, melyet pszichés indifferencia és motoros nyugalom jellemez. A beteg nincs ébren, de egyszerű kérdésekre képes válaszolni, műtét közben a sebész utasításainak engedelmeskedik. Az emocionális reakciók hiányoznak.
- Szükség szerint izomrelaxánsokkal kiegészíthető, nem használunk azonban sem barbiturátot, sem párolgó anesztetikumot.
- Olyan esetekben alkalmazzuk, amikor a beteg és a sebész közötti kontaktus szükséges (pl. idegsebészeti vagy hallásjavító műtétek), vagy kisebb de fájdalmas beavatkozások, kötéscsere, diagnosztikus eljárások esetén.
- Neuroleptikumként rendszerint **droperidol**t, analgetikumként pedig **fentanyl**t alkalmazunk.
- Előző este kezdődik a premedikáció *hipnotikummal*. A bevezetés droperidol 150 µg/ttkg, majd 20-40 µg/ttkg fentanyl iv. infúzióban addig, amíg a légzésszám 12/perc-re csökken. Műtét után **naloxonnal** függeszthető fel a fentanyl hatása.
- A műtét közben a droperidol hypotóniát, a fentanyl pedig bradycardiát okozhat. Ez utóbbi kivédhető **atropinnal**.
- **Neuroleptanaesthesia** esetében a fenti szerek mellett *izomrelaxánsokat* és N_2O-O_2 3:1 vagy 2:1 arányú keverékét is alkalmazunk.

- A beteg öntudatlan, hangingerre nem reagál, nem ébreszthető. A tudat visszanyerése a műtét után gyors. Előnye, hogy a posztoperatív szakban hosszú ideig nincs szükség fájdalomcsillapítóra; ha mégis, akkor NSAID javasolt a légzésdepresszió elkerülése miatt.
- Keringési mellékhatások nem jelentősek, azonban légzésdepresszió jelentkezhet, amihez hozzájárul a fentnyl „mellkasmerevítő” hatása. A droperidol mellett a betegek 1%-ánál extrapyramidális mozgászavarok léphetnek fel. Ez atropinnal kivédhető.
- A neurolept módszerek **kontraindikáltak** extrapyramidális betegségek, császármetszés, csecsemők, kisgyermekek altatása, morfinérzékenység, ambuláns műtét, tartós értágítóval kezelt beteg esetében.

➤ **Premedikáció**

- **1. Szedatívumok.**
- A legalkalmasabb szerek azok, melyek amnesziát is okoznak. A *benzodiazepinek* (**diazepam, lorazepam, midazolam**) alkalmas. Amióta létezik az antagonist **flumazenil**, azóta ezek alkalmazása biztonságos.
- Kihaszználhatjuk az *antihisztaminok* szedatív mellékhatásait is. Előnyös adjuváns hatásuk a bronhodilatatív és antiemetikus effektus.
- *Neuroleptikumok* is alkalmazható, melyek közül a *fenotiazinok* (**chlorpromazin, promethazin**) szedatív, antihisztamin és antiemetikus hatással is rendelkeznek. A *butirofenonok* közül főleg a **droperidol** alkalmazzuk, melynek keringésstabilizáló hatása is van.
- **2. Fájdalomcsillapítók.**
- Akkor indokolt, ha a betegnek már műtét előtt is fájdalma van, vagy narkózis indukciót gyenge analgetikus hatású anaestheticummal végzik (**halothan, barbiturátok**).
- Elsősorban *ópiátok* jönnek szóba (**morphin, meperidin, fentanyl**). Alkalmazhatunk NSAID-ot is.
- Iv. anaesthesia esetén nem szükséges analgeticum adása.
- **3. Hányáscsillapítók.**
- Általában elég, ha a preoperatív szedatívumnak van antiemetikus hatása. Ritkábban alkalmazunk **scopolamint** (erős antiemetikus) vagy **droperidolt**.
- **4. Paraszimpatikus bénítók.**
- Vagusizgalmat okozó narkotikumok (pl. **halothan**) mellett javasolt. Az **atropint** 0,4-0,6 mg dózisban adjuk a bradycardia kivédésére. A **scopolamin** hatásosabb nyálszekréció-csökkentő, de kevésbé jó a bradycardia ellen.
- **5. Gyomortartalom mennyiségét/aciditását befolyásoló szerek.**
- A gyomortartalom mennyiségének csökkentésével illetve pH-jának 2,5 fölé emelésével csökkenthetők az esetleges aspirációnak tüdőkárosító hatásai.
- Erre a célra *H₂-antagonistákat* (**cimetidin, ranitidin**) vagy *antacidokat* (**nátrium-citrát**) adunk a megelőző este.
- **6. Alfa-2 agonisták.**
- A **clonidin** antiischaemiás hatását a keringő noradrenalin mennyiséget csökkentő hatása magyarázza. Ezenkívül analgetikus, szedatív/anxiolitikus hatása is van, csökkenti az anaestheticum-szükségletet, potenciózza a morfin hatását, javítja a perioperatív haemodynamikai stabilitást.

3.1. táblázat ○ A beteg tartósan szedett gyógyszerei és a műtéti premedikáció

| Gyógyszer | Teendő | Következmények |
|-------------------------|---|---|
| ACE-gátlók | folytatandó | vérnyomáscsökkenés |
| antiarrhythmias szerek | folytatandó | negatív inotrop, proarrhythmias hatás |
| antidepresszánsok | abbaahagyás mérlegelendő, 1–3 nappal műtét előtt | szimpatomimetikumok, analgetikumok hatását fokozza; antiaritmiás szerekkel interakció |
| orális antidiabetikumok | elhagyás, inzulinra átállás | hypoglykaemia |
| antihipertenzív szerek | folytatandó | kivéve: guanethidin, alfa-metildopa, reserpin: keringési instabilitás |
| antikonzulzív szerek | folytatandó | izomrelaxánsokkal interakció, enzimindukció |
| digitális | 24–48 órával előbb abbaahagyni | K ⁺ -szint, sav-bázis háztartás ellenőrzése |
| alvadásgátlók | kumarin leállítás; ASA leállítás regionális anaesthesiánál Kis mólsúlyú heparinra átállás | vérzés |
| nitrát | folytatandó | hypotonia |
| glukokortikoidok | folytatandó | vérnyomás nő, oedemakészség |

➤ Intraoperatív medikáció

- A klasszikus hármás a *narkózis, analgesia, izomrelaxáció* kombinációja: „**balanced anaesthesia**”:
 - indukció iv. narkotikummal (pl. **tiopenthal**);
 - fenntartás **nitrogénoxydul** és **halothan** kombinációval;
 - iv. *opioid szupplementáció* az analgesia biztosítására (pl. **fentanyl**);
 - izomrelaxáció *membránstabilizáló izomrelaxáns*sal.
- A **TIVA** (Totál Intravénás Anaesthesia) elsősorban idegsebészeti, mellkassebészeti, diagnosztikai beavatkozásokhoz és ambuláns műtétekhez alkalmazható.
- Kivetelezésére rendszerint iv. narkotikumot (**etomidat, propofol, midazolam**) vagy ultrarövid hatású opioidot (**alfentanil, remifentanil**) ill. rövid hatású izomrelaxánst (**vecuronium, atracurium**) alkalmazunk.

➤ Posztoperatív medikáció

- A neuromuskuláris blokkolók és az opioidok hatásának antagonizálására lehet szükség, ellenőrizzük a *keringés* és *reflextevékenység* állapotát, a *bélműködést*.
- A nem-depolarizáló relaxánsok hatása ritkán szűnik meg tökéletesen spontán, így itt gyakrabban kell adni *kolinészteráz bénító* + *antimuszkarin* vegyületet (**neostigmin**).
- A műtét utáni fájdalomcsillapítás nagy körültekintést igényel: elsősorban figyelemmel kell lenni az intraoperatív analgetikum hatásaira. Ha ópiátokat használtunk, akkor a posztoperatív szakban érdemes *NSAID-okat* adni, arról nem is beszélve, hogy bél- és mellkasi műtétek kontraindikálják az ópiátokat.

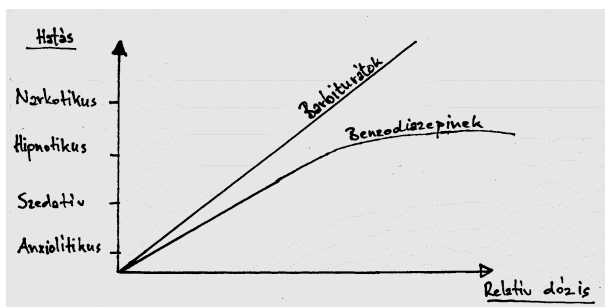
11. Szedato-hipnotikumok és anxiolitikumok

➤ Szedato-hipnotikumok és anxiolitikumok

- *Szedato-hipnotikumok*nak nevezzük azokat a gyógyszereket, melyek a fiziológias elalvást, illetve az átalvást segítik elő: elaltató- illetve átaltató szerek. Az átaltató szerek annál jobbak, minél inkább hasonlít az alvás a fiziológiához.
- Fontos kritérium, hogy az altatószerek terápiás dózisában az alvó beteg ébreszthető legyen! Amennyiben ez nem valósul meg, akkor az állapot narkózis, a szer tehát narkotikum (adott dózisban).
- A *szedatív hatás* szorongás és pszichomotoros aktivitás egyidejű csökkentése.
- Az *anxiolitikus hatás* szelektív szorongásoldást jelent, a pszichomotoros aktivitást akár még serkenetheti is.

➤ A GABA-rendszer

- A γ -amino-vajsav glutamátból keletkezik dekarboxilációval. Kétféle GABA-receptor van: a GABA-A és a GABA-B receptorok, melyek közül farmakológiailag a GABA-A-nak van jelentősége. Ez a receptor posztzinaptikusan helyezkedik el, és gyakorlatilag egy ligandfüggő klorid csatorna. A GABA bekötődése IPSP-t vált ki, így a posztzinaptikus neuron hyperpolarizálódik.
- A receptor három kötőhellyel rendelkezik. Az egyik a GABA számára van, míg a másik a benzodiazepinekre specifikus (ω -receptor), a harmadik pedig barbiturátokra specifikus. Ez utóbbi helyre kötődik be az etilalkohol is.
- Mind a BDZ-ek, mind pedig a barbiturátok allostérikusan serkentik a receptorokat, tehát potenciózzák a GABA hatását, nagyobb kloridáram alakul ki.



➤ Benzodiazepinek (BDZ-ek)

- Két csoportra oszthatók ezek a vegyületek:
 - **kis potenciálú BDZ-ek:** 5 mg vagy nagyobb dózisban hatnak, nem válik szét az anxiolitikus és a szedatív hatás, pánikbetegségben nem hatnak;
 - **nagy potenciálú BDZ-ek:** 1 mg alatti dózisban is kifejtik szelektív anxiolitikus hatásukat, pánikbetegség kezelésére alkalmasak.

➤ Kis potenciálú vegyületek

- **1. Chlordiazepoxid [Elenium].**
 - Gyenge szedatív hatás jellemző.
- **2. Diazepam [Seduxen, Valium].**
 - Tabletta 5 mg-ot, az ampulla 10 mg-ot tartalmaz. Szorongásra már nem igazán alkalmazzuk (van jobb), azonban antiepileptikumként, műtéti előkészítés részeként, illetve pszichózisban koktailok alkotórészeként alkalmazzuk.
- **3. Nitrazepam [Eunoctin].**
 - Jó régi átaltató szer. Ma már nem divatos.
- **4. Flunitrazepam [Rohypnol].**
 - Érdekessége, hogy alkoholba keverve olyan anterograd amnesiát okoz, hogy a beteg nem emlékszik, mi történt vele utána.

- **5. Medazepam [Rudotel].**
- Hosszú hatású nappali nyugtatószer.
- **6. Midazolam [Dormicum].**
- Rövid hatástartamú elaltatószer. Tartós alkalmazás esetén placebóvá válhat: már a Dormicum bevitelének tudata is elaltat.
- Parenterálisan rövid iv. narkózis, illetve narkózis indukció kivitelezhető. 7,5 illetve 15 mg-os kiszerelésben van a tablettá és az injekció is.

➤ Nagy potenciálú vegyületek

- **1. Alprazolam [Xanax, Frontin].**
- Szelektív anxiolitikumok. 0,25 mg dózisban már hatásos lehet. Pánikbetegség leggyakoribb gyógyszere.
- **2. Clonazepam [Rivotril].**
- Szintén anxiolitikumként, illetve kis roham ellenes antiepileptikumként kerül alkalmazásra.

➤ BDZ mellékhatások

- anterograd amnesiát okozhatnak;
- kognitív funkciók csökkennek (koncentrációképesség, rövid távú memória);
- főleg a hosszú hatású szerek után másnaposság maradhat vissza;
- a rövid hatástartamúak hatásának elmúlásával rebound szorongás alakulhat ki;
- idősekben az agilitást fokozhatják;
- jellemző az ún. inkomplett keresztdependencia, ami azt jelenti, hogy GABAerg potenciózás mellett a megvonás nem okoz delírium tremenst, de delíriumot lehet BDZ-nel kezelni;
- nincs szervtoxikus mellékhatásuk.

➤ Nem BDZ szerkezetű, de BDZ receptoron ható altatók

- **1. Zopiklon [Imovane], Zolpidem [Stilnox].**
- Kifejezetten altató hatású készítmények, melyek kb. 8 órás fiziológiához hasonló alvást idéznek elő.
- A zolpidem érdekessége, hogy szinte lehetetlen túladagolni, mert nagy dózisban irritálja a gyomor nyálkahártyát és a beteg kihányja. Ezenkívül olyannyira nincs másnaposság utána, hogy a Stilnoxot a pilóták hivatalosan is szedhetik a jet leg hatás elkerülése végett.

➤ Barbiturátok

- Kis dózisban a GABAerg kloridcsatorna nyitását serkentik, nagyobb dózisban GABA nélkül is nyitják a csatornát.
- Enziminduktorok, így más gyógyszerek metabolizmusát gyorsítják. Nem alkalmazhatók anxiolitikumként, mert nem válik szét az anxiolitikus és szedatív hatás. Jellemző a dózissal egyenes arányosságban megjelenő axio-szedatívum → hypnotikum → narkotikum hatásszekvencia.
- Túladagolás esetén kóma, légzésdepresszió és légzésleállás okozza a halált.
- A mérgezés jellemző tünetei:
 - coma;
 - kis amplitúdójú légzés;
 - alacsony testhőmérséklet;
 - mozdításra leáll a légzés;
 - nyomásnak kitett helyen hamar kialakul a decubitus.
- Specifikus antidótuma nincsen. Kezelésként forszírozott diuresis illetve a vegetatívum támogatása jön szóba.
- **1. Phenobarbital.**
- Hosszú (10-12 óra) hatástartam jellemző.
- Antiepileptikus hatással is rendelkezik, 100 mg dózisban indikációja is az epilepsia, de ritkán használjuk. A májban indukálja a citokrom-izoenzimeket és a konjugázokat, így koraszülött csecsemőknek adható a neonatalis icterus kezelésére (UDP-glukuronil-transzferáz hiány). Szintén alkalmazzuk görcsmegelőzésre gyermekeknek: a Germicid kúpban is van.
- **2. Butobarbital, Amobarbital, Allobarbital.**
- Közepes hatástartamú (6-8 óra) átalató szerek.
- A [Demalgonil] injekció tartalmaz allobarbitalt.

- **3. Pentobarbital, Ciklobarbital, Sekobarbital.**

- Rövid hatástartamú (2-3 óra) elaltató szerek.

- **4. Hexobarbital, Thiopental, Thiamylal, Methohexital.**

- Ultrarövid hatástartamú (10-15 perc) iv. narkotikumok.
- A gyors redistribúció miatt ilyen rövid a hatástartamuk.

➤ **Nem barbiturát szerkezetű, de azon a kötőhelyen ható szerek**

- **1. Glutethimid [Noxyron].**

- Jó elaltató szer, de komolyan hepatotoxikus. A politoxicomániás betegek szeretik, mert irreguláris időben bevéve inkább eufórikus hatású.

- **2. Thalidomide [Contergan].**

- Racém vegyület volt Németországban, melyben az egyik sztereoizomer korai terhesség idején használva teratogén hatásokkal bírt.

- **3. Meprobromat [Andaxin].**

- Szedatívum. Hepatotoxikus, nagy dózisban izomrelaxáns. Delírium tremens kezelésére alkalmazzák, bár jobb lenne a BDZ.

➤ **Nem GABAerg anxiolitikumok**

- **1. Buspiron [Anxiron].**

- Csak anxiolitikus hatása van, amit 5-HT_{1A} receptorokon fejt ki, mint parciális agonista. Generalizált szorongásban adjuk (de nem lehet tudni, hogy a gyógyszerítő szűnik-e meg, vagy azért mert ez egy ciklikus betegség), illetve pánik szindrómában, ahol legalább 2 hét kell a hatás megjelenéséig.

- **2. Pindolol [Visken].**

- Nem szelektív β-blokkoló, mely prompt anxiolitikus hatással is rendelkezik. (5-HT_{1A} antagonistá hatása is van.)

12. Opioidok

➤ Opioid receptorok, endogén fájdalomcsillapító rendszer

- Ma háromféle opioid-receptortípust különböztetünk meg:
 - μ (μ_1 és μ_2);
 - κ (κ_1 , κ_2 és κ_3);
 - δ .
- Mindhárom receptortípus **G-protein** mediált jelpályához kapcsolt (7-TM receptorok). A receptorokhoz kapcsolható farmakológiai hatások még nem teljesen tisztázottak. A **μ -receptorok** biztosan a fájdalomcsillapító rendszer szolgálatában állnak, gerincvelői és főleg supraspinális szinten.
- A **κ -receptorok** főleg spinális szinten csillapítják a fájdalmat, míg a **δ -receptorok** szerepe a fájdalomcsillapításban még vitatott.
- A receptorok celluláris hatásai:
 - csökkentik a cAMP-szintet
 - facilitálják a receptorfüggő K^+ -csatorna nyitását (**hyperpolarizáció**);
 - gátolják a feszültségfüggő Na^+ -csatornák nyitását.
- A neurokémiai végeredmény gátló hatás: csökken különböző neurotranszmitterek felszabadulása (ACh, NA, dopamin, GABA, szerotonin, P-anyag).

3.5. táblázat ○ A fő opioid receptortípusok által közvetített farmakológiai hatások

| Hatások | Opioid receptorok | | |
|------------------------------|-------------------|----------|----------|
| | μ | δ | κ |
| Analgesia | | | |
| - Supraspinalis | +++ | + | - |
| - Spinalis | ++ | ++ | + |
| - Perifériás | ++ | + | ++ |
| Eufória | +++ | - | - |
| Diszfória | - | - | ++ |
| Szedáció | ++ | - | ++ |
| Légzésdepresszió | +++ | ++ | - |
| Pupillaszűkület | ++ | - | + |
| Obstipáció | +++ | ++ | - |
| Fizikális dependencia | +++ | - | ++ |

+++ erős, ++ közepes, + gyenge, - nincs hatás

➤ Természetes opiát alkaloidok

| | Természetes opiátok | Félszintetikus opiátok | Szintetikus opiátok |
|---|---------------------|--|---|
| Erős μ-agonista | Morphin | dihidromorphin hidromorphon oxymorphon heroin oxycodon | meperidin (=petidin) metadon fentanyl |
| Gyenge μ-agonista | codein | dihydrocodein hydrocodon ethylmorphin | tramadol diphenoxylat loperamid |
| Kevert κ-agonista – μ-antagonista | - | nalbufin buprenorphin | pentazocin |
| Tiszta antagonist | - | naloxon naltrexon | - |

➤ Morphin

- **Centrális hatások:**
 - *analgesia* (μ -hatás);

- *légzésdepresszió* (μ -hatás; a CO₂-érzékenység csökkenése miatt → túlادagoláskor a Cheyne-Stokes légzés a jellemző);
- *eufória* (μ -hatás; minél lipidoldékonyabb a vegyület, annál inkább jellemző; a hatással szemben tolerancia alakul ki → egyre nagyobb dózis váltja ki; orális adagolás esetén nem jelenik meg a hatás);
- *miosis* (ez diagnosztikus, mivel nem alakul ki tolerancia, túlادagoláskor jellemző a tühegy pupilla [Dolargannál nem!]);
- *sedatív hatás* (μ -hatás);
- *dysphoria* (κ -hatás; kellemetlen közérzet, de nem biztos, hogy megjelenik);
- *hányinger* (különösen ha labyrinthus izgalom is jelen van);
- *köhögéscsillapító hatás* (nem stereospecifikus, a D-morphin is kiváltja, de ennek semmilyen más morphinhatása nincs);
- *axiális izomzat rigiditásának fokozódása* (túlادagolás esetén görcsök).

▪ **Perifériás hatások:**

- *bradycardia, hypotensio*;
- *obstipatio, sphincter spasmus*;
- *hisztamin felszabadulás* (bronchoconstríciót okozhat, így COPD-s betegek csak óvatosan adható);
- *endokrin hatások* (ACTH↑, GH↑, PRL↑, FSH↓, LH↓; a dependensek impotensek!)

▪ **Indikációk:**

- akut és krónikus fájdalom;
- heveny balszívfél elégtelenség.

▪ **Kontraindikációk:**

- COPD;
- koponyatrauma (mivel csökkenti a CO₂-érzékenységet, ezért hypercapnia alakul ki, ami az agyi erek vasodilatációt okoz → nő az ICP);
- sphincter-fájdalom (Dolargan adható);
- akut has (relatív).

▪ **Adagolás:**

- akut esetben 5-20 mg morphin-corid iv.
- krónikus esetben napi 3×30 mg morphin-sulphat per os

➤ **Codein**

- Van fájdalomcsillapító hatása (kb. egy hatoda a morphinének), de limitált. Az abususpotenciálja is kicsi. Van ugyan codeinista, de ez is ritka. Euphorizáló hatást valószínűleg a morphin, mint megjelenő metabolit vált ki.
- Jó köhögéscsillapító hatású (kb. egy harmada a morphinének), ez is az indikációja 10-30 mg dózisban. Nagy dózisban kevésbé légzésdeprimáló, mint a morphin, de a görcsfokozó potenciálja nagyobb.

➤ **Félszintetikus erős μ -agonisták**

- A tulajdonságaik gyakorlatilag megegyeznek a morphinéval. Egyetlen lényeges különbség a lipidoldékonyságban van: a félszintetikus vegyületek lipid-oldékonyabbak, így a vér-agy gáton való átjutásuk gyorsabb, könnyebb. Ennek köszönhető a nagyobb euphorizáló hatás. Különösen igaz ez a heroinra.
- Jellemző, hogy a szerkezeti módosítás egyre potensebb vegyületekhez vezet, így a sorban a dihidromorphin → heroin irányban haladva egyre erősebb vegyületek vannak.
- **Heroin.**
- Szerkezetileg 3,6-diacetil-morphin. A vér-agy gáton való átjutás után 6-monoacetyl-morphinná alakul. A morphin-szerkezetekre jellemző tulajdonság, hogy a 6-os szénatomon történő módosítás fokozza a hatásukat, ezért erős a heroin.
- A metabolizmus során ez a vegyület is deészterizálódik, és morphinként alakul tovább.

➤ **Félszintetikus gyenge μ -agonisták**

- Tulajdonságaik megegyeznek a codein tulajdonságaival. A szerkezet módosítása során keletkező egyre erősebb vegyületeknél a logika szerint az oxycodon a csoport legerősebb tagja, de ez már olyan potens vegyületé sikeredett, hogy valójában a félszintetikus erős μ -agonisták közé tartozik.

➤ **Félszintetikus kevert κ -agonisták μ -antagonisták**

- **1. Nalbufin [Nubain].**
- Jó fájdalomcsillapító hatású vegyület, mely parenterálisan kerül alkalmazásra. Légzésdeprimáló hatása nem jellemző.
- A κ -hatás miatt gyakran okoz dysphoriát.
- **2. Buprenorphin.**
- Fájdalomcsillapító készítmény hosszabb hatással, és jellemző légzésdeprimáló potenciállal.
- Alkalmazható heroin elvonás esetén az elvonási tünetek kezelésére is. Szerkezetileg tebain-származék.
- (Szintén tebain-származék az etorfin, mely olyan erős vegyület, hogy humán gyógyászatban nem is került alkalmazásra, azonban elefántoknál jó fájdalomcsillapító. Bőrön keresztül gyorsan felszívódik.)

➤ **Félszintetikus tiszta antagonisták**

- **1. Naloxon [Narcanti].**
- Csak parenterálisan hat, per os adagolás esetén nem szívódik fel. Erős antagonist, 100 mg morphin hatását kb. 1 mg naloxon függeszti fel.
- Hatása rövid ideig tart, ezért a morphin túladagolt beteg naloxonra ébred, majd visszaalszik. Ezért frakcionáltan kell alkalmazni.
- **2. Naltrexon.**
- Orálisan is felszívódó antagonist, melynek hatása is hosszabb.
- Terápiásan heroinista leszoktatásakor alkalmazzuk abban a fázisban, amikor az elvonásnak már nincsenek szomatikus tünetei. Ebben az esetben ha újból heroint fogyaszt, annak nem lesz hatása, ugyanakkor vég a megszűnt tolerancia miatt előfordul „aranylövéstől”.

➤ **Szintetikus erős μ -agonisták**

- **1. Meperidin = Petidin [Dolargan].**
- A morphinhoz hasonló erősségű fájdalomcsillapító 50-100 mg dózisban, de hatástartama rövidebb.
- Jellemzően akut fájdalom csillapítására használjuk. Megfigyelés szerint 70 kg-os ember esetén az 50 mg feletti dózistól ahány mg-ot kapott, annyi percig tart a hatás (51 mg 51 percig, 75 mg 75 percig).
- Indikációi közé tartozik a morphinhoz hasonlóan heveny bal szívfél elégtelenség is. Mellékhatásként vérnyomáscsökkenés és hányinger, hányás jelentkezhet.
- Tühegy pupillát túladagolás esetén sem okoz, mert az egyik metabolitja a **norpetidin** atropinszerű hatással rendelkezik, ugyanakkor központi idegrendszeri stimuláns hatása is van. MAO-inhibitorokkal együtt súlyos légzésdepresszió, görcsroham alakulhat ki. Sphincter-fájdalom esetén is adható, szemben a morphinnal, de köhögéscsillapító hatása nincs.
- **2. Methadon [Depridol].**
- Régebben fájdalomcsillapítóként alkalmazták 2×5 mg napi dózisban.
- Ma heroindról való leszoktatásban alkalmazzuk az elvonási tünetek csillapítására napi 60-80 mg dózisban.
- **3. Fentanyl.**
- Fájdalomcsillapító hatása százszor erősebb, mint a morphiné. Jó lipid-oldékonyság jellemzi, így tapaszként is alkalmazható.
- Indikációja műtét alatti fájdalomcsillapítás, illetve krónikus fájdalom csillapítása tapaszban. 1 tapasz 3 napig alkalmazható.
- Tumoros fájdalom esetén akár 200 $\mu\text{g}/\text{óra}$ dózusra is szükség lehet, míg rheumás fájdalmat 25 $\mu\text{g}/\text{óra}$ dózisban is hatékonyan csillapít.
- Tolerancia nem alakul ki.

➤ **Szintetikus gyenge μ -agonisták**

- **1. Tramadol [Contramal].**
- A csoport egyetlen vegyülete, mely fájdalomcsillapítóként kerül alkalmazásra. Fájdalomcsillapító hatása erősebb a codeinnél, de gyengébb a morphinnál. Kevésbé okoz obstipatiót. Egyesek kevert agonista/antagonistaként tartják számon.
- 50-100 mg dózisban per os, rectalisan, sc., im., iv. alkalmazható.
- **2. Diphenoxylat [Reasec].**
- Meperidin-származék, kizárólag obstipáló hatással rendelkezik. Atropinnal együtt adva hasmenés kezelésére szolgál.
- **3. Loperamid [Imodium].**

- Szintén hasmenés kezelésére alkalmas opiát-származék. A gyomor-bél motilitást és a szekréciót csökkenti.

➤ Szintetikus kevert κ -agonista μ -antagonista

- **1. Pentazocin.**
- A μ -antagonista hatása ötször gyengébb, mint a nalorphinnak. 30-60 mg dózisban ugyanakkora fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, mint 10 mg morphin.
- Cardiovaszkuláris hatásai eltérnek a morphinétól: emeli a keringő katecholaminkoncentrációt.
- Egyes országokban a tablettás formát naloxonnal kombinálják. Ez per os nem szívódik fel, ezért a fájdalomcsillapító hatást nem akadályozza meg, de injectióba feloldva hat: aversív hatás jelenik meg a heroinistában.
- Magyarországon nincs forgalomban.

➤ Ópiát-dependencia

- A dependencia kialakulásának az oka a μ -receptor közvetített eufória. Abususról beszélünk az olyan nem medicinális indikációval történő önadagolás esetében, mely a szer kellemes hatása miatt történik.
- Szomatikus dependenciáról beszélünk abban az esetben, ha az elvonás esetén vegetatív tünetek jelentkeznek. A pszichés dependencia az elvonási tünetek megszűnése után is fennmarad egy ideig.
- Az elvonási tünetek a következők:
 - szorongás, izgatottság, ásítózás, orrvizsketés;
 - libabőrözés, hasmenés, pupillatágulat, könnyezés, orrfolyás, izzadás;
 - hidegrázás, fázás láz nélkül, esetleg hőemelkedés;
 - erős mély-fájdalom érzet (csont, izom).
- Az elvonási tünetek kialakulásának valószínű oka a hosszú ideig tartó stimulációja az endogén opiát-rendszernek, melyet ellenregulál a szervezet. Később a szer hiányában az ellenreguláció túlsúlyba jut, s ekkor már az izomorsó feszülése is nociceptív ingerként jelenhet meg.
- Önmagában a heroin-elvonásba nem lehet belehalni, de az állapot következményeibe igen!

13. Neuroleptikumok

➤ Neuroleptikumok (antipszichotikumok, trankvillánsok)

- A KIR-ben erős gátló hatást kifejtő vegyületsorozat. A gyógyszereket különböző pszichotikus állapotok, elsősorban schizofrenia kezelésére adjuk.
- Az ún. **típusos** (hagyományos) neuroleptikumok (fenotiazinok, tioxanthenok, butirofenonok) jellemzően a pozitív tünetek kezelésére alkalmasak. Mivel mindegyikük DA-antagonista (D₂-receptoron, az összes dopaminerg rendszerben), ezért számos közös hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek:
 - extrapyramidális tünetek (striatalis rendszer);
 - hyperprolaktinaemia (tuberoinfundibularis rendszer);
 - nem megfelelő hatékonyság a negatív tünetekkel szemben;
 - a betegek mintegy 25-30%-a nem javul megfelelően a terápia során.
- Az ún. **atípusos** (új típusú) neuroleptikumok kevert 5-HT/DA antagonisták, melyek D₄-receptorokon (is) hatnak, ez viszont nincs a striatumban :
 - nem okoznak extrapyramidális tüneteket;
 - minimálisan hatnak a prolaktinszintre;
 - mind a negatív, mind a pozitív tünetekre hatnak.
- *Pozitív tünetek:* hallucinációk, paranoia, stb.
- *Negatív tünetek:* érzelmi elsívárosodás, gondolkodás lassulása, teljesítmény-csökkenés, szociális kontaktusteremtési zavarok, stb.

➤ Fenotiazinok

- Jellemzően D₂-antagonisták, antikolinerg (M-ACh), antihisztamin és α₁-antagonista hatásaik is vannak. Általában jellemző az antidopaminerg/antikolinerg szerekre, hogy amelyek erősen antidopaminerg, az gyengén antikolinerg és viszont.
- Erős antidopaminerg – gyenge antikolinerg szerek:
 - *chlorpromazin [Hibernal],*
 - *fluphenazin,*
 - *hypothiazin [Piportil L4],*
 - *trifluoperazin,*
 - *metofenazat.*
- Erős antikolinerg-antihisztamin – gyenge antidopaminerg szerek:
 - *prometazin [Pipolphen],*
 - *diethazin.*
- Egyformán közepes antidopaminerg – antikolinerg szerek:
 - *thiethylperazin [Torecan].*
- Egyforma erős antidopaminerg – antikolinerg szerek:
 - *Thioridazin [Melleril].*
- **Indikációik:** schizofrenia, schizoaffektív pszichózis, pszichosis maniaco-depressiva (PMD).
- **Mellékhatások:** szájszárazság, székrekedés, tachycardia, hypotonia, hyperprolactinaemia, gynecomastia, impotencia, korai és késői extrapyramidális tünetek.
 - **Korai extrapyramidális tünetek:**
 - » *acut dystonia* (Torecan-ra javul);
 - » *parkinson-szindróma* (szimmetrikus, 1-2 hét alatt megjelenik);
 - » *neuroleptikus malignus szindróma* (1-2 hónap alatt jelenik meg, katatonia, vegetatív instabilitás, malignus hyperthermia jellemzi, th.: bromocriptin (DA-agonista), vérnyomáskontroll, dantrolén).
 - **Késői extrapyramidális tünetek:**
 - » *akathisia* (látványos pszichomotoros nyugtalanság);
 - » *perioralis tremor*;
 - » *tardiv dyskinesia* (choreo-atetoid mozgások; idioszinkrásia esetén 1 adag Haloperidoltól is lehet, aztán soha nem is múlik el).

➤ **Tioxanthénok**

- **1. Chlorprothixen, Flupentixol [Fluanxol depot], Zuklopentixol.**
- A lényeg ugyanaz, mint a fenotiazinoknál, de ezek képesek izomhypotoniát is csinálni. Ezért schizo-
affektívoknak épp jó.

➤ **Butirofenonok**

- **1. Haloperidol.**
- Nincs antikolinerg hatása, ennek megfelelően erős antidopaminerg vegyület. Ez okoz a leginkább parkinson-
szindrómát. Akut esetekben szoktuk adni, adható részegnek is. Krónikusan (Haloperidol depot) PMD-ben adják
a mániás szakban.
- **2. Droperidol.**
- Neurolept analgesiához alkalmazzák az aneszteziológusok (ébren van, de nincs fájdalom).

➤ **Atípusos neuroleptikumok**

- **1. Clozapin [Leponex].**
- Csak a D₄-receptorokat antagonizálja, melyek csak a limbikus rendszerben helyezkednek el, így nem okoz
parkinson-szindrómát.
- Van α₂, anti-H₁, antikolinerg és anti-5-HT hatása is.
- Mellékhatásként agranulocytosist okoz, ezért szoros vérkép kontroll szükséges.
- **2. Olanzapin.**
- D₂-és D₄-receptorokat antagonizál, de nem alakul ki parkinson-szindróma. Szerotoninantagonista is.
- **3. Risperidon.**
- Magas dózisban okozhat parkinson-szindrómát.
- **4. Quetiaprin, Sertindol.**
- Szedatív hatásuk is van. A sertindolt Németországban jelentős QT-megnyújtás miatt kivonták a forgalomból.

➤ **Szelektív D₂-antagonista gyógyszerek (de nem neuroleptikumok)**

- **1. Tiaprid [Akineton].**
- Nem parkinsonos dyskinézis kezelésére használjuk.
- **2. Metoclopramid [Cerucal].**
- Hányás- és szédüléscsillapító gyógyszer.
- **3. Domperidon [Motilium].**
- Hányáscsillapító, gyomor-bél motilitást serkentő gyógyszer.

14. Antidepresszánsok és mánia kezelésében használatos gyógyszerek

➤ Affektív zavarok kezelése

- A **depresszió** a legsúlyosabb hangulatzavar. A beteg szomorú, tehetetlen, hangulati téveszmék gyötrik, gyakori az önvád, suicid készletés. A klasszikus depresszió szezonális (ősz – tavaszi), általában ciklusos (a mánia is), jellegzetesen hypomán (nincs kreatív kedv, nincs motiváció), lehet unipoláris.
- A **mánia** nagyjából ennek az ellentettje. A kettő gyakran kombinálódik egymással, amit régebben psychosis manicodepressivá-nak neveztek. Ma divatos a **bipoláris személyiség** megnevezés.
- A depresszió gyógyszeres kezelésének alapját képezik:
 - NA-erg, 5-HT-erg antidepresszánsok;
 - GABA-erg anxiolyticumok.
- Az antidepresszánsok tovább csoportosíthatók:
 - **monoamin visszavétel gátlók**
 - » triciklikus szerkezetű szerek;
 - » nem triciklikus szerkezetű, de hasonló hatásmechanizmusú szerek;
 - » szelektív szerotonin visszavétel gátlók;
 - » egyéb monoamin visszavétel gátlók;
 - **MAO-inhibitorok**
 - » irreverzibilis nem szelektív MAO-inhibitorok;
 - » irreverzibilis MAO-B-bénítók;
 - » reverzibilis MAO-A-bénítók (RIMA)
 - **egyéb antidepresszánsok**

➤ Triciklikus antidepresszánsok

- A NA és a 5-HT visszavételét gátolják a szinaptikus résből. A jellemző hatás kialakulásához kb. 2-3 hét szükséges. Megfigyelhető még antihisztamin, antidopamin hatás is).
- **Mellékhatásként** hypertonia, atropinszerű hatások, tachycardia, a H₁-blokk miatt aluszékonyság, a DA-antagonista hatás miatt hyperprolaktinaemia (parkinsonismus viszont nem), súlygyarapodás, súlyos ritmuszavar jelentkezik.
- Vegyületek:
 - *imipramin* (NA és 5-HT),
 - *desipramin* (NA),
 - *clomipramin* (5-HT),
 - *amitryptilin* (NA és 5-HT, valamint anti H₁),
 - *nortryptilin* (NA).

➤ Nem triciklikus szerkezetű de ahhoz hasonló mechanizmusú szerek

- Ezek szelektíven a NA visszavételét gátolják, eszerint változik a mellékhatásprofiljuk is.
- Vegyületek:
 - *maprotilin* [*Ludiomil*],
 - *dibenzepin*.

➤ Szelektív szerotonin visszavétel gátlók

- Ezek a szerek nem szedálnak.
- **Indikációjuk:** depresszió, pánikbetegség, kényszerbetegség, szociális fóbia, anorexia nervosa, bulímia nervosa.
- **Mellékhatásként** étvágytalanság, hányinger, hányás, testsúlycsökkenés jelentkezik.
- Vegyületek:
 - *fluoxetin* [*Prozac*],
 - *fluroxamin*,
 - *paroxetin* [*Seroxat*],

- *citalopram [Seropram],*
- *sertralin [Zoloft].*

➤ **Egyéb monoamin visszavétel gátlók**

- **Reboxetin, Venlafaxin.**
- Előző NA-t, az utóbbi kis dózisban 5-HT-t, nagyobb dózisban minden monoamint gátol a visszavételben.

➤ **MAO-inhibitorok**

- **1. Tranlcypromin.**
- Nem szelektív, irreverzibilis MAO-inhibitor. Elavult szer, régen antidepresszánsként használták. Irreverzibilitása és non-szelektivitása miatt szerepet játszhat a sajt-reakció kialakulásában.
- **2. Deprenil, Selegilin [Jumex].**
- Irreverzibilis MAO-B inhibitorok. Mivel a DA-t szignifikánsan a MAO-B oxidálja, ezért ezek a gyógyszerek használhatók a Parkinson-betegség terápiájában.
- *Nem antidepresszánsok!*
- **3. Moclobemid [Aurorix].**
- Reverzibilis MAO-A inhibitor. Antidepresszánsként használatos.
- Affektív zavarokban adják. Reverzibilitása miatt nem okoz sajtreakciót. Valódi depresszióban nem nagyon hat, ellenben kifejezetten jó senilis pszichoszindrómákban.

➤ **Egyéb antidepresszánsok**

- **1. Mianserin.**
- Nem visszavétel gátló, hanem α_2 -antagonista.
- **2. Místazapin.**
- Ez sem visszavétel gátló, hanem α_2 -antagonista és 5-HT₂-antagonista. Eléggé szedatív.
- **3. Tianeptin.**
- Szerotonin visszavétel serkentő. Nagyon súlyos depresszióban nem hatékony.

➤ **Mánia ellenes szerek**

- **1. Lítium (Li₂CO₃).**
- A lítium az IP₂ bomlását gátolja, így az inozitol recirkulációt gátolja.
- **Mellékhatásként** ataxia, tremor, hypothyreosis, nephrogen diabetes insipidus alakulhat ki.
- **2. Carbamazepin, Valproat.**
- A lítiumkezelés eredménytelensége esetén alkalmazzuk. Ezek elsősorban antiepileptikumok (Na-csatorna blokkolók). Hangulatstabilizálók, ezért jók mind a mániás, mind a bipoláris betegeknek, de nem nagyon tudjuk, hogy miért.

15. Pszichostimulánsok, étvágycsökkentők, nootróp szerek.

➤ Pszichostimulánsok

- Olyan izgatószerke, melyek akut jelleggel motoros nyugtalanságot, a pszichés aktivitás fokozódását, a fizikai és pszichés teljesítőképesség növekedését idézik elő.
- Az **amphetamin** és a **metamphetaminszerű** vegyületek a *katecholamintranszmissziót* elsősorban a *felszabadulás serkentése* révén növelik, bár valamennyi *reuptake gátló* és *MAO-inhibitor* hatásuk is van.
- Centrális hatásaikban elsősorban a *dopaminerg stimulus* játszik szerepet, de nagyobb adagokban a szerotonin rendszereket is izgatják.
- A **fenil-etilamin** szimpatomimetikumok közé tartozik az amphetamin. Fokozzák a KIR aktivitását, megszüntetik az álmoságot, növelik a teljesítőképességet. Nagyobb adagban mániás állapotot, esetleg hallucinációt váltanak ki, nagy adagok ismételt adása pszichosishoz vezet. Csökkentik az étvágyat.
- A periférián szimpatikus izgalom tüneteit váltják ki.
- Orálisan jól felszívódnak.
- Terápiás indikációjuk:
 - *narcolepsia, enuresis, depresszáns anyagokkal történt mérgezés.*
 - *Kis dózisokban gyermekkori figyelemhiányos hiperaktív szindróma.*

➤ Anorektikumok

- Étvágycsökkentő szerek, az amphetamin szerkezeti rokonai.
- **1. Mazindol.**
- Centrális támadáspontú, elsősorban a DA transzmissziót serkenti, ugyanakkor a visszavételt gátolja. Csökkenti az éhségérzetet.
- **Mellékhatásként** fejfájás, nyugtalanság, álmatlanság, szimpatikus izgató hatások jelentkezhetnek. MAO-inhibitorok serkentik a hatását.
- **2. Sibutramin.**
- Gátolja a NA és az 5-HT visszavételét centrális támadásponttal.
- **Mellékhatásként** szimpatikus izgalmi tünetek, fejfájás, hányinger, szájszárazság, QT-megnyúlás alakulhat ki. Nem adható terhességben és szoptatás alatt.
- Citokoróm P-450 induktorok (pl. erythromycin) az aktív metabolitok képződését serkenthetik. Óvatosan adható csak együtt más QT-nyújtó szerekkel.

➤ Nootróp szerek

- Különböző agyi történések (stroke, Alzheimer-kór, preszenilis demencia, Parkinson-kór) vagy egyéb ok (organikus pszichoszindróma, cerebrális trauma) következtében károsodott kognitív funkciók javítására szolgáló szerek.
- **1. Piracetam [Nootropil].**
- GABA-származék.
- **Mellékhatásként** nyugtalanság, szorongás, alvászavar, GI-dyscomfort jelentkezhet. Súlyos veseelégtelenségben kontraindikált.
- Elsősorban cerebrális ischaemiára, különböző eredetű dementiára, cerebroscerotikus tünetekre alkalmazzuk, gyermekkori dyslexia, vertigo, vestibularis nystagmus és myoclonosus epilepsia esetén adjuvánsként adjuk.
- **2. Egyéb nootrop szerek.**
- **Meclofenoxat, pyritinol, nicergolin.**

16. Antiepileptikumok

➤ Epilepsia

- Megkülönböztetünk **generalizált** és **fokális** epilepsiát. A generalizált epilepsza jellemzője, hogy nem mutatható ki góc, illetve a rohamot kíséri eszméletvesztés és/vagy tudatzavar.
- **Ún. nagy rohamnak** vagy **Grand mal** rohamnak nevezzük az elsődlegesen generalizált görcsrohamot. Ebben az esetben nem mutatható ki fókus. A GM-roham jellegzetesen négy fázisból áll:
 - aura;
 - tónus;
 - klónus;
 - postictalis tenebrositás.
- **Status epilepticus**ról beszélünk, ha a roham többször ismétlődik, vagy két egymást követő görcsroham között nem múlik a tenebrositás. Ebben az esetben gyógyszerként benzodiazepin (**diazepam [Seduxen]**), **phenytoin [Epanutin]**, vagy **phenobarbital** jön szóba.
- **Kis rohamnak** vagy **Petit mal** rohamnak nevezzük azt az epilepsia fajtát, ami nem jár a vázizomzat görcsével. A kisrohamok jellemzően gyermekkori megbetegedések, kimenetelük három dolog lehet:
 - kinőheti a gyerek;
 - átmehet GM-be;
 - meghalhat a gyerek, mert egy-egy kisroham szindrómához túl sok neurológiai elváltozás is társul;
 - » **West-szindróma:** ún. BNS-epilepsia (Blitz-Nick-Salam), 1 éves kor alatt jelentkezik. Két formája van: az *asymptomatikus* formában nincs neurológiai elváltozás, míg a *symptomatikus* formában egyértelmű neurológiai elváltozás van. Ez utóbbi esetben általában Lenox-Gastaud-szindrómába megy át.
 - » **Lenox-Gastaud-szindróma:** myoclonusos-atonias rohamok jellemzik, a kisgyermek általában korán meghal.
- A **fokális** roham jellemzője, hogy nincs eszméletvesztés vagy tudatzavar, illetve görcs esetén az nem érinti a teljes testet.
 - **Jackson-epilepsia:** ez egy motoros epilepsia típus, amely féloldali rángatózással jár. A góc az ellenoldali gyrus praecentralisban van. A görcsroham oldódhat és megszűnhet, de generalizálódhat is. Ekkor **másodlagosan generalizált görcsrohamról** beszélünk.
 - **Temporalis epilepsia:** szenzoros típusú zavar. Két fajtája van: az *egyszerű* formában nincs tudatzavar, míg a *komplikált* formában van.

➤ Antiepileptikumok

- Az epilepszia ellenes gyógyszereket négy csoportba soroljuk:
 - nátriumcsatorna-blokkolók;
 - GABAerg szerek;
 - T-típusú kalciumcsatorna-blokkolók;
 - egyéb szerek (bizonytalan hatásmechanizmus).

➤ Nátriumcsatorna blokkolók

- Ezek a vegyületek hasonlítanak az I. csoportú antiarritmiás szerekre. Hatásukra nem alakul ki AP, ha magas a kisülési frekvencia. Jellegzetességük, hogy a kialakult görcsöt nem szüntetik, de a következő kialakulását nem gátolják.
- **1. Phenytoin [Diphedan, Epanutin].**
- Difenil-hydantoin szerkezetű vegyület. Mivel nincs GABAerg hatása, ezért nem szedál. Mind GM, mind pedig parciális roham megelőzésére alkalmas, st. epileptikusban iv. adjuk. Kisrohamokra nem hat.
- **Mellékhatásként** hosszú szedés után gingiva hyperplasia (DHP-k is), csv. károsodás (megaloblastos anaemia), osteomalacia, dermatitis, személyiségváltozások jelenhetnek meg.
- A szer enziminduktor, így más gyógyszerek metabolizmusát gyorsítja.
- **Túladagolás** esetén hányinger, hányás, ataxia, nystagmus, tremor, majd kettős látás, szédülés, zavartság, hallucinációk, ritmuszavar jelenhet meg.
- **2. Carbamazepin [Tegretol, Stazephine, Neurotop].**
- Alkalmas parciális és GM rohamokban, de kisroham megelőzésére nem alkalmas.

- **Egyéb indikáció** a mánia, trigeminus neuralgia, postherpeses neuralgia, polineuropathia, delírium tremens. Patológias fájdalokban alternatív szer.
- **Mellékhatásként** szedáció, csv. károsodás (AA, agranulocytózis, eosinophilia), hányinger, hányás, dermatitis, kettős látás jelenhet meg.
- **Túladagolás** esetén a szokásos kvintett: hányinger, hányás, ataxia, nystagmus, tremor, majd görcsök jelennek meg.
- **3. Lamotrigin [Lamietal].**
- Parciális, GM- és kisrohamok és kisroham-szindrómák megelőzésére is alkalmas. Az egyetlen nátriumcsatorna blokkoló, ami kisrohamban is alkalmazható, valószínűleg a T-Ca-csatorna blokkoló hatása miatt.
- Rövid távú **mellékhatásként** szédülés, fejfájás, kettős látás, hányinger, hányás, dermatitis jelenhet meg. Hosszú távú mellékhatások még nem ismertek.

➤ Hagyományos GABAerg szerek

- **1. Benzodiazepinek (diazepam, clonazepam, nitrazepam).**
- Akut rohamok és status epilepticus kezelésében alkalmazzuk a *diazepam*-ot.
- A *clonazepam* átmenetileg kisrohamok kezelésére is alkalmas, de hamar tolerancia alakul ki.
- A *nitrazepam* alkalmas Lenox-Gastaud epilepszia kezelésére.
- **2. Phenobarbital.**
- A barbiturátok közül csak az jó, amelyik szerkezetében aromás gyűrű csatlakozik a barbitursavhoz.
- A phenobarbital erősen szedatív hatású. Kisroham kezelésére nem alkalmas. Enziminduktor.
- **3. Primidon.**
- Deoxibarbiturát szerkezet, aminek két aktív metabolitja van:
 - phenobarbital;
 - phenylethylmalonamid.
- Régebben alkalmazták GM megelőzésre. Erősen szedatív.
- **Mellékhatásként** csv. károsodás, SLE, akut pszichotikus reakciók alakulhatnak ki.

➤ Új típusú GABAerg szerek

- **1. Vigabatrin.**
- A GABA metabolizmusát és visszavételét gátolja. Alkalmas fokális rohamok megelőzésére, BLS-epilepsiák kezelésére.
- **Mellékhatásként** látótérkiesés, szedáció, szédülés, zavartság, pszichotikus reakciók, súlygyarapodás alakulhat ki.
- **2. GABA-pentin [Neurontin].**
- Gátolja a GABA metabolizmusát és visszavételét, ugyanakkor serkenti a kiáramlását. GM- és parciális rohamok megelőzésére alkalmazzuk.
- **Mellékhatásként** álmoság, szédülés, fejfájás, ataxia, tremor jelenhet meg.
- **3. Tiagabin.**
- A GABA visszavételét gátolja. Parciális rohamok megelőzésére alkalmas
- **Mellékhatásként** ugyanarra lehet számítani, mint a GABA-pentin esetében, illetve itt még depresszió is kialakulhat.

➤ T-típusú kalciumcsatorna gátlók

- Ezek a csatornák feszültségfüggők, szerepük a kisrohamok megelőzésében van. Így ezek a szerek **csak** kisrohamok kezelésére alkalmasak.
- **1. Ethosuximid.**
- **Mellékhatásként** hányinger, hányás, fejfájás, anorexia, dermatitis (Stevens-Johnson szindróma) alakulhat ki.

➤ Egyéb szerek (többszörös vagy bizonytalan hatásmechanizmus)

- **1. Valproát.**
- Minden eddig említett mechanizmussal rendelkezik, ugyanakkor nem szedál, jó hatásfokú, antimániás szerként is alkalmazható lítiummal kombinálva.
- **Mellékhatásként** atrophia hepatitis flava (idioszinkráziás hatás) alakulhat ki, illetve a megszokott entiepileptikum-mellékhatások.

- **2. Topiramát.**
- Nátriumcsatorna blokkoló, glutamát AMPA-receptor blokkoló, GABA-potencírozó hatású.
- **Mellékhatásként** álmoság, szédülés, kognitív zavarok, szorongás, paresztézia, zavartság, vesekő alakulhat ki.

- **3. ACTH.**
- BLS-epilepsziák kezelésére alkalmas.

17.

Neurodegeneratív betegségek kezelésében használt gyógyszerek.

➤ Neurodegeneratív betegségek

- A klasszikus neurodegeneratív betegségek (Parkinson-kór, Huntington chorea, Turet-szindróma) a központi idegrendszeri dopaminerg vagy kolinerg neuronok pusztulása miatt alakulnak ki.
- A központi idegrendszerben **dopaminerg** neuronokat a következő helyeken találunk:
 - **nigrostriatalis rendszer:** a striatumban kolinerg interneuronokat gátol, így a leszálló GABAerg gátló pályák gátlódnak. Ezen a területen megjelenő DA-hiány *hypokinetikus extrapyramidális mozgászavarhoz vezet (Parkinson-kór).*
 - **mesolimbikus-mesokortikális rendszer:** az agytörzsből indul, majd a limbikus rendszeren keresztül a prefrontális cortexbe vetül. A rendszerben DA és 5-HT a neurotranszmitter. Feltételezhetően a schizophreniában DA-túlsúly illetve egyéb 5-HTerg probléma van.
 - **tuberoinfundibuláris rendszer:** itt a DA a PRL-szekréciót gátolja. Így a DA-agonisták alkalmazhatók prolaktinómiában, míg a DA-antagonisták prolaktinaemiát okozhatnak.
 - **periventrikuláris rendszer:** a DA a hypothalamusban gátolja az éhségérzetet.

➤ Parkinsonos tünetcsoport gyógyszeres terápiája

- A **Parkinson-kór** a substantia nigra pars compactájában a dopaminerg neuronok pusztulását jelenti. Így elégtelenné válik a tractus nigrostriatalis, ami az extrapyramidális mozgatórendszer egyik szabályozó része. Kialakul a jellegzetesen hypokinetikus mozgászavar.
- A tünetek alapján három formát különíthetünk el:
 - tremor domináns forma (jóindulatú);
 - akinetikus rigid forma (rosszindulatú);
 - vegyes forma.
- A **Parkinson-szindróma** egyéb okok miatt kialakuló hypokinetikus mozgászavar, intakt SN mellett.
- Jellegzetes különbség a kór és a szindróma között, hogy a kórban oldaldominancia figyelhető meg, míg a szindróma szimmetrikus.
- **Tünetek:** nyugalmi tremor (akaratlagos mozgásnál csökken), hypokinesis-akinesis, rigiditás (fokozott extensor+flexor reflex), tartási instabilitás.

➤ DA-oldal támadáspontjai

- **1. L-DOPA.**
- Az L-DOPA a DA-prekurzor. DA-szubsztitúció nem lehetséges, mert az nem jut át a vér-agy gáton. Önmagában az L-DOPA pótlás nem elégséges, mivel a perifériás a DOPA-dekarboxiláz enzim elbontja. Ezért egyes készítményben ki van egészítve dekarboxiláz gátlóval. Ilyen pl. a [Madopar], ahol L-DOPA és benzerazid van együtt.
- **Akut mellékhatásként** tachycardia, hányinger, akut paranoid pszichosis jelenhet meg.
- **Krónikus mellékhatások:**
 - *progresszió gyorsulása* (a szubsztitúciós terápia az utolsó; dopamin, mint dopaminerg neuronkiller);
 - „üzemanyag-hatás” (minél többet mozog, annál hamarabb kell a következő adag);
 - *choreo-atetoid mozgások* (disztális nagyízületek csapkodó mozgása és a disztális kisízületek torziós, lassú mozgása);
 - *hatástalanná válás.*
- **2. Selegilin [Jumex].**
- Irreverzibilis szelektív MAO-B bénító. Így lassul a DA metabolizmus, később kell a szubsztitúciós terápiát elkezdeni. Ezek mellett spec. antioxidáns hatása is van, ami lassítja a progressziót. Gyakran adják szubsztitúció mellett is.
- **3. Bromocriptin, Pergolid.**
- Dopamin agonisták. A szubsztitúciós terápiánál kevésbé hatékonyak. Mellékhatásként hányinger jelentkezhet.

- **4. Tolcoxon, Entacopon.**
- COMT-inhibitorok, így szintén a DA metabolizmus lassul.
- **5. Amantadin.**
- NMDA-antagonista. Krónikusan nem alkalmas, de az akinetikus krízisben (glutamát túlsúly) szinte csak ez a jó infúzióban.
- Egyébként a vírus penetrációt is gátolja.

➤ **Kolinerg oldal támadáspontjai**

- **1. Benzatropin, Prociklidin, Biperiden [Akineton].**
- Ezek centrális kolinolitikumok, melyek leginkább a nyugalmi tremor kezelésére alkalmasak. Gyógyszer indukálta parkinsonismus csak ezekkel a szerekkel kezelhető.
- **Mellékhatásként látászavar, szájszárazság jelentkezhet.**

➤ **Egyéb neurodegeneratív terápiás szerek**

- **1. Fenotiazinok, Butirofenonok.**
- Dopamin antagonisták. Alkalmasak **Huntington chorea** és **Turet-szindróma** kezelésére.
 - Turet-szindróma:
 - » echolalia (ismételgeti a szavakat);
 - » koprohalia (ocsmányul beszél);
 - » elemi vokalizáció („hang-tic”).
- Részletesebben lásd: B/9. tételt.
- **2. Rezerpin.**
- A dopamin raktározását gátló vegyület, így szintén a dopamin túlsúllyal járó Huntington chorea kezelésére alkalmas.

18. Nem-szteroid gyulladásgátlók

➤ Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID-ok)

- A nem-szteroid gyulladáscsökkentők más néven minor analgetikumok vagy nem-kábító fájdalomcsillapítók. Jellemzőjük, hogy a fájdalom keletkezési helyén hatnak. Mindegyikük hatásmechanizmusának lényege a ciklooxygenáz enzimek (COX) gátlása.
- A COX enzimek az AA-ból hasítanak PG-okat. Két izoenzim ismert:
 - **COX1**: konstitutív enzim, melynek fiziológiás funkciója van a gyomornyálka-hártyával illetve a veseműködéssel kapcsolatban;
 - **COX2**: indukálható enzim, melynek a gyulladási folyamatokban van szerepe.
- Ezek alapján azt gondolhatnánk, hogy a szelektív COX2 inhibitorok csak a gyulladási komponenseket csillapítják, kiderült azonban, hogy van konstitutív módon termelődő COX2 is az artériafalak endothel rétegében, ahol is prosztaciklin (PGI₂) előállításában vesz részt.
- Az endothelben a PGI₂ mint *anti-thrombogén* faktor szerepel, szemben a TXA₂-vel, ami *thrombogén*. Így a konstitutív COX2 gátlása esetén megborul az arány: egységnyi TXA₂ hatását kevesebb PGI₂ ellensúlyozza, ami thromboemboliás szövődmény kialakulásával fenyeget.
- A NSAID-ok általános hatásai:
 - gyulladáscsökkentők;
 - fájdalomcsillapítók (nem csak a gyulladási fájdalmakat);
 - lázcsillapítók (PG-szint csökkenés miatt);
 - ulcerogén hatás a gyomornyálkahártyán;
 - trombocita aggregáció gátlás (az ASA az egyetlen irreverzibilis szer);
 - dysmenorrhea csillapítása (érdemes előre bevenni);
 - uterus relaxáló hatás;
 - zárják a ductus Botalli-t (főleg az indometacin);
 - só- és vízretenció (PG-hiány);
 - aszpirin-asthma (bronchokonstrikció, expiratorikus dyspnoe, melynek oka a leukotriének szintjének emelkedése → mivel az AA ciklooxygenáz úton való metabolizmusa gátolt, ezért fokozódik a lipooxygenáz út).

➤ Szalicilátok

- **1. Acetilszalicilsav (ASA) [Aspirin, Istopirin, Astrix, Kalmopyrin, Colfarit].**
- **Irreverzibilis** COX-inhibitor. A terápiás dózisok diagnózisfüggőek:
 - 40-100 mg naponta trombocita aggregáció gátló (AMI-ban egyszeri 165-325 mg per os ajánlott);
 - 300-500 mg egyszeri alkalommal fájdalom- és lázcsillapító;
 - 5000 mg RA fájdalmait csillapítja.
- **Mellékhatásként** a gyomornyálkahártyán kontakt eróziót okozhat, illetve kisgyermekben vírusfertőzés okozta lázra adva Reye-szindróma alakulhat ki (súlyos májtoxicitás). Ismert mellékhatás az ún. **aszpirin-asthma**. Ez nem acetilszalicilsav-allergiát jelent. A háttérben a COX-gátlás miatt előtérbe kerülő lipooxygenáz út eredményeként termelődő leukotriének állnak.

➤ Anilin származékok

- **1. Paracetamol (=acetaminophen!).**
- Láz- és fájdalomcsillapító. Gyulladáscsökkentő hatása nincsen! Gyomorfekélyt nem okoz. Egyszeri dózisa 500 mg.
- Nagyobb dózisban súlyosan májtoxicus (5-8 g), mely hatás gyermekekben fokozottan jelentkezik. Ennek oka az, hogy elhasználja a redukált glutationt, így szabadgyökök halmozódnak fel.
- Méregzés esetén *acetylcysteint* kell adni [Fluimucil].
- **2. Phenacetin [Analgetica].**
- Erős fájdalomcsillapító hatású vegyület. Euphorizáló hatása miatt gyógyszerabúzus forrása lehet. Elvonásakor nyugtalanság, izgatottság alakulhat ki.
- Mellékhatásként haemolytikus anaemia, methemoglobinaemia és tubularis nekrosis alakulhat ki.

➤ Pirazonon származékok

- Két csoportra oszthatók:
 - erős gyulladásgátlók: *phenylbutazon, sulfinpyrazon, azapropazon*, melyek egyben köszvényellenes szerek is;
 - gyenge gyulladásgátlók: *aminophenazon, noraminophenazon*.
- **1. Phenylbutazon.**
- A második legerősebb NSAID, amit erős fájdalom esetén adunk.
- **Mellékhatásként** gyomorfekély, fejfájás, ödémák, agranulocytosis alakulhat ki.
- **2. Sulfinpyrazon, Azapropazon.**
- Köszvényellenes szerek.
- **3. Aminophenazon, Noraminophenazon.**
- **Aminophenazon** tartalmaz: Amidazophen.
- **Noraminophenazon** tartalmaz: Algopyrin, Germicid, Demalgon, Demalgonil.
- Jó fájdalomcsillapító szerek. Gyermekben epileptiform görcsöket provokálhat, illetve túladagolás esetén is megjelenik. Ezért a Germicid C kúpban phenobarbital is van.
- Fekélyt nem okoznak, agranulocytosist azonban igen (Németországban nehéz beszerezni).

➤ Propionsav származékok

- **1. Naproxen [Naprosyn, Apranax].**
- Hosszú hatású készítmény. Egyszeri adagja 500 mg.
- **2. Ibuprofen [Nurofen].**
- Jó fájdalomcsillapító, melynek van lázcsillapító hatása is. Nem kifejezetten ulcerogén. Egyszeri adagja 500 mg.

➤ Ecetsav származékok

- **1. Indometacin.**
- A legerősebb NSAID. Therápiás adagja 50-75 mg. Főleg RA kezelésére használjuk. Specificitása még, hogy Hodgkin-kórban az unduláló lázat csillapítja.
- **Mellékhatásként** ödémák, fejfájás jelentkezhet.
- **2. Diclofenac [Diclofenac, Voltaren, Cataflam].**
- A diclofenac-nátrium főleg reumatikus fájdalmak, sport sérülések kezelésére alkalmas, míg a diclofenac-kálium [Cataflam] szélesebb körben alkalmazott fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő szer.

➤ Oxicam-ok

- **1. Piroxicam [Hotemin], Tenoxicam, Meloxicam.**
- Hosszú hatású NSAID-ok.

➤ Egyéb NSAID-ok

- *Nabumeton, Nimesulid [Mesulid], Celecoxib, Profecoxib [Vioxx].*
- Ezek közül néhányat (pl. profecoxib) visszavontak kardiovaszkuláris események miatt. A háttérben az áll, hogy a gyógyszer szelektív COX2-inhibitor volt, nem gátolta a thrombocyt-aggregációt. A COX-2 gátlása elegendő a gyulladással járó tünetek csillapítására, azonban az endothelsejtekben COX-2 enzimhez kötött a prosztaciklin szintézis.
- A prosztaciklin egy antithrombotikus tényező. Szintézisének gátlása a prothrombotikus (thrombocyt-aggregáció) és antithrombotikus tényezők arányát kedvezőtlenül befolyásolta.

19.

Rheumatoid arthritis és köszvény kezelésében használatos gyógyszerek

➤ Rheumatoid arthritis gyógyszerei

- A rheumatoid arthritis (RA) immunpathomechanizmuson alapuló, krónikus gyulladásos állapot, mely alapvetően az ízületeket támadja meg, de nem ritka egyéb szervek részvétele a folyamatban: tüdők, szív, szem, vérerek, lép.
- Az RA szimmetrikus polyarthritis, inkább a kisebb perifériás ízületeken jelenik meg. Hosszadalmas lefolyású, relapsusokkal és remissziókkal tarkított betegség, mely az ízületeket deformálja.
- Az RA gyógyszeres kezelésében a következő szereket használjuk:
 - NSAID-ok,
 - DMARD-k;
 - kortikoszteroidok;
 - immunszuppresszív szerek;
 - TNF antagonisták.

➤ NSAID-ok

- **1. Acetilszalicilsav.**
- Napi 5000 mg dózisban alkalmazzuk RA kezelésre. Mellékhatások sajnos ilyen nagy dózisban hamar jelentkeznek, főleg a kontakt-ulcus.
- **2. Phenylbutazon, Sulfinpyrazon, Azapropazon.**
- A pirazonon származékok közül, az ún. erős gyulladáscsökkentő hatással bíró szerek. Mellékhatásként gyomorfekély, fejfájás, ödémák, agranulocytosis jelenhet meg.
- **3. Indometacin.**
- Ecetsav származék, a legerősebb NSAID. RA kezelésére napi 50-75 mg-ot adunk. Mellékhatásként ödémák, fejfájás jelentkezhet.

➤ DMARD-k (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs)

- **1. Natrium aurothiomalat (aranyó).**
- Az arany a synoviális membránon halmozódik fel, ahol a gyulladásos folyamatban szerepet játszó számos faktort gátol:
 - fehérvérsejt migrációt;
 - fagocitózist;
 - lizoszomális enzimek kicsorgását;
 - IL-1 termelést.
- Im. injekcióban alkalmazzuk, mert bár van per os készítmény is, de annak felszívódása bizonytalan.
- A progressziót gátolja. A többi gyógyszerhez képest viszonylag kevés a mellékhatása, ezért aktív és progresszív RA-ban elsőként választandó szer.
- **Mellékhatásként** a bőrön, nyálkahártyán viszketés, erythema, exfoliatív dermatitis, stomatitis, pharyngitis jelentkezhet, illetve vese- máj- és csontvelőkárosodás.
- Szérumfehérjékhez erősen kötődik, majd különböző szövetekben dúsul: synovia, macrophagok, máj, vese, mellékvesekéreg.
- Felezési ideje 1 hónap.
- **2. Penicillamin.**
- A penicillamin D-izomerjét alkalmazzuk RA kezelésére.
- Gátolja a kollagénszintézist, a macrophagokat és így az IL-1 termelődést. Gátolja a komplement aktiválódást. Fémionokkal kelátot képez (ezt használjuk ki pl. Willson-Kór kezelésében a réz eliminációjára).
- **Mellékhatásként** GI tünetek, bőr- és nyálkahártya léziók, csontvelő- és vesekárosodás, tartós alkalmazás esetén myasthenia gravis alakulhat ki.
- **3. Cloroquin és Hydrochloroquin.**
- Antimaláriás szerek. Hatásukra remisszió kialakul, de a folyamatot nem állítja le. Kevésbé toxikus és kevésbé hatásos, mint az aranyók vagy a penicillamin.
- A kemotaxist, reaktív oxigéngyökök képződését, lizoszomális enzimeket és IL-1-t gátolnak.

- **Mellékhatás:** retinopathia (itt akkumulálódnak), bőrléziók, idegrendszeri tünetek, leukopenia, GI tünetek.
- **4. Sulfasalazin.**
- **Sulfapiridin és szalicilát** kombinációja, amiből a bélben *5-amino-szalicilsav* és *sulfapiridin* alakul ki. Előző alkalmas IBD, az utóbbi, pedig RA kezelésére. Hatása azonos mértékű az aranyókkal és a penicillammal.
- **Mellékhatásként** GI tünetek, anaemia, leukopenia, fejfájás, szédülés jelentkezhet.

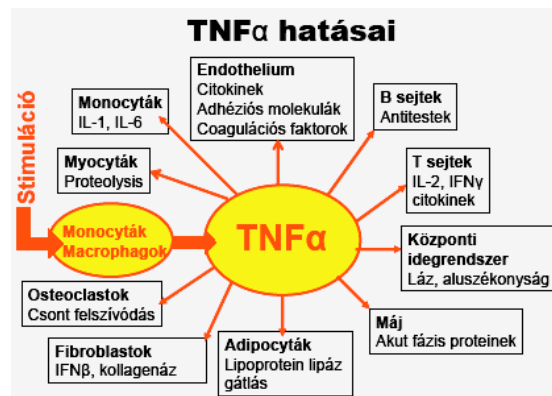
➤ Kortikoszteroidok

- Lokális injekció formájában vagy szisztémásan alkalmazzuk.
- Részletesen lásd A/17. tételt!

➤ Immunszuppresszív szerek

- **1. Methotrexat (MTX).**
- Folsav-antagonista, a DHF-reduktáz enzim gátlója. Nagy dózisban a celluláris és humorális immunválaszt is gátolja.
- RA kezelésére heti 7,5 mg-ot alkalmazunk, mely dózisban gyulladásgátló hatása kerül előtérbe.
- **Mellékhatás:** hányinger, nyálkahártya lézió, májkárosodás.
- **2. Azathioprin és Cyclophosphamid.**
- Az azathioprin egy purin-antagonista, a cyclophosphamid pedig alkilezőszer.
- Igen hatásosak, de igen toxikusak is. Nem a gyulladásos tüneteket csökkentik, hanem a progressziót gátolják.
- **3. Cyclosporin.**
- Elsősorban a sejtes immunválaszt, a T-sejtek aktivációját és az IL-2 termelődést csökkenti.
- Vesetoxikus, mely hatás fokozódik NSAID-ok egyidejű alkalmazásakor. Nem károsítja a csontvelőt!

➤ TNF antagonisták



- A TNF α hatására termelődő cytokinek két nagy csoportba sorolhatók:
 - gyulladást csökkentő cytokinek: IL-4, IL-5, IL-10, solubilis TNF α -R;
 - gyulladást fokozó cytokinek: IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, stb.
- A RA-ban az utóbbiak termelődése felé billen az egyensúly.
- **1. Etanercept.**
- Solubilis TNF α -R, mely megkötí a szérumban a TNF α -t, ezáltal biológiailag inaktíválja. Minimális a mellékhatása, felezési ideje 3-4 nap.
- **2. Infliximab.**
- TNF α ellenes monoklonális antitest. Kezdetben Crohn-betegségben alkalmazták, de RA-ban is ígéretes.

➤ Köszvény gyógyszeres kezelése

- A betegség a magas húgysavszint következtében a szövetekbe lerakódott húgysavnak a következménye, mely utóbbi a purinanyagcsere produktuma. A hyperurikaemia kialakulásának az oka gyakran nem deríthető ki, de oka lehet anyagcserezavar, urátkiválasztás zavara vagy daganatellenes terápia (széteső sejtek miatt). A gerincoszlophoz tartozó ízületek kivételével bármelyik érintett lehet.

- A köszvény ellen alkalmazott szerek az alábbi csoportokba sorolhatók:
 - fehérvérsejtek migrációját gátló szerek (colchicin);
 - gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok);
 - húgysavszintézist gátló szerek (allopurinol);
 - húgysavürítést fokozó szerek (probenicid, sulfinpyrazon).

- **1. Colchicin.**
 - Gátolja a leukocyták migrációját a gyulladáscsökkentő gócba, így nem jön létre fagocitózis. Ennek eredménye, hogy megszakad a gyulladást serkentő folyamat.
 - Napi 3-7 mg összdózisban jól gátolja a köszvényes fájdalmat. Hatása annyira köszvény-specifikus, hogy amennyiben hat, ez diagnosztikus értékű.
 - Óvatosan adható, mert erős mérgező.
 - A fehérvérsejtek tubulin-polimerizációját gátolja, így nem alakul ki a mozgáshoz szükséges mikrotubulus hálózat.
 - **Mellékhatások:** hasmenés, hányás, hajhullás, csontvelő károsodás, vesekárosodás. Nagy dózisok 1-2 nap alatt légzésbénulást és szívmegeállást okozhatnak.

- **2. NSAID-ok.**
 - Az **indometacin**, mint legerősebb NSAID adható köszvényes rohamban napi 3-4×50 mg dózisban.
 - A **phenylbutazon** kezdeti 400 mg, majd 200 mg 6 óránként adott dózis hatásos az akut roham megszüntetésére.

- **3. Allopurinol [Milurit].**
 - A **xantin-oxidáz** enzim gátlásával csökken a hipoxantin → xantin átalakulás, és a xantin → húgysav átalakulás. Az allopurinol az xantin-oxidáz alloxantinná oxidálja.
 - Az allopurinol és az aktív metabolit non-kompetitív módon gátolja a xantin-oxidázt. Napi 300 mg dózisban csökkenti a húgysavszintet, ezzel egyrészt segíti a kialakult tophusok feloldódását, másrészt megelőzi a köszvényes rohamot.
 - **Mellékhatások:** hiperszenzitív reakció, exfoliatív dermatitis, hányinger, hányás, hasmenés, csontvelő-depresszió.
 - Az allopurinol felezési ideje 40 perc, de az alloxantiné 18-20 óra, így elég napi egyszer bevenni.

- **4. Probenicid, Sulfinpyrazon.**
 - A húgysav filtrálódik a glomerulusokban, majd reabszorbeálódik a proximális tubulusban. Ezután szekretálódik a distális tubulusokban, de valamekkora mennyiségű reabszorpció itt is van.
 - A probenicid és a sulfinpyrazon a húgysavhoz hasonló szerves savak, így kompetícióban vannak mind az aktív reabszorpcióért, mint pedig a tubuláris szekrécióért.
 - Kis dózisban csak a szekréciót gátolják, ami paradox húgysavszint emelkedéshez vezet, ami akut rohamot provokálhat. Ezért célszerű a terápiát colchicinnel vagy NSAID-dal kombinálva bevezetni.
 - **Mellékhatások:** mindkét vegyület főleg GI tüneteket okoz. Fontos, hogy a kezdetben nagymértékű urát kiválasztás miatt urátkristályok alakulhatnak ki a vesében, ezért NaHCO₃-al pH 6 vagy e fölé kell emelni, illetve bőséges folyadékbevitelt kell biztosítani!

20.

Szívglükózidok és más pozitív inotróp hatású szerek

➤ Szívglükózidok

- Különböző növényekben és egyes békafélék bőrében előforduló, egymáshoz hasonló szerkezetű glükózidok. Közülük hosszú ideig csak a *digitálisz*- és *strophantinsz* származékok voltak használatosak. Hatásukat relatíve hosszú idő alatt fejtik ki, így elsősorban a krónikus szívelégtelenség kezelésében használjuk.
- A csoport legjelentősebb tagjai:
 - **digoxin;**
 - **digitoxin;**
 - **dezlanozid;**
 - **acetyl-digitoxin;**
 - **ouabain.**

➤ Hatásmechanizmus

1. **Pozitív inotropia.** A hatásért a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -áz gátlása a felelős. A pumpa gátlása mellett megemelkedik az intracelluláris Na^+ -koncentráció, ami miatt gátlódik a sarcolemma $\text{Na}^+\text{:Ca}^{2+}$ -kicserélő mechanizmusa, így emelkedik az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció. A két ion hatására nő a kontraktilitás és a membránpotenciál, így az összehúzó képesség és az elektromos ingerlékenység.
2. **Paraszimpatikus tónus fokozódása.** Ennek háttérében egyrészt a vagus központ izgatása, másrészt a baroreflex érzékenyítése, harmadrészt a szívizomzat acetilkolin iránti érzékenységének fokozása áll. Mindennek eredménye a *negatív kronotropia* (sinus régió), az AV-vezetés lassulása (*negatív dromotropia*), a pitvari refrakter periódus rövidülése. Ez utóbbi hatására a pitvari fluttert pitvarfibrillációvá alakul. Mind e hatást atropin előkezelés felfüggeszti.
3. **Szimpatikus tónus csökkenése.** Terápiás dózisban ennek oka, hogy a szívelégtelenségben eleve csökkent baroreflex érzékenység fokozódik. Toxikus dózisban azonban a szívglükózidoknak direkt központi idegrendszeri támadásponttal szimpatomimetikus hatásúvá válnak.
4. **Direkt negatív dromotrop hatás.** Mivel növelik a szerek az A-V vezetés idejét, így közvetlenül is csökkentik az ingervezető rostok aktivitását. Toxikus dózisban ez teljes AV-blokkhoz vezethet. Az EKG-n bradycardia, sajkszerű ST-depresszió, PQ-megnyúlás, QT-rövidülés figyelhető meg. Tekintettel arra, hogy a kolinerg receptorok elhelyezkedése a pitvari és junctionális területeken jellemző, a szer supraventricularis tachycardiák kezelésére is alkalmas.
5. **Fokozott heterotop ingerképzés.** Ectopiás fókuszok ingerlékenységét fokozzák, mely hatás ES-k, arhythmia megjelenéséhez vezethet. Jellemző a kamrai bigeminiá. Az ES-k háttérében a fokozott Ca^{2+} -fluktuáció miatt kialakuló késő utódepolarizáció, illetve az emelkedett nyugalmi membránpotenciál állnak.
6. **Csökkent reninfelszabadulás a vesében.** Háttérében egyrészt a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpa gátlása, másrészt a csökkent szimpatikus tónus áll.
7. **Egyéb hatások.** A $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpa gátlása révén más szövetekben is emelik az intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációt. Ez a vasculáris simaizomzatban vasokonstriktióhoz vezet. A GI-traktusban émelygést, hányást, hasmenést válthatnak ki, a KIR-ben a vagus-központot, a kemoreceptor-zónát ingerlik, dezorientációt, hallucinációt, színlátási zavarokat, szikralátást okozhatnak.

➤ Indikációk

- Szisztolés (low output) szívelégtelenség NYHA III-IV. stádiumokban. Akut szívelégtelenségben csak más pozitív inotróp szerek után.
- Magas kamrafrekvenciával járó supraventricularis tachycardiához szövődő decompensáció (pitvarfibrilláció, pitvari fluttert, SVPT).

➤ Kontraindikáció

- AV-blokk, digitálisz-intoxikáció okozta ritmuszavarok;
- WPW-szindróma (gyorsul a retrograd vezetés);
- cor pulmonale;
- diasztolés funkciózavar (súlyos hypertrophia);
- súlyos máj-, és/vagy veseelégtelenség;
- akut coronaria syndroma;
- bradycardia, SSS;
- más AV-vezetést rontó szerek alkalmazása.

➤ **Farmakokinetika**

| | Digoxin | Digitoxin |
|---------------------------|---|---------------------------------|
| <i>Felszívódás</i> | 40-70% orálisan | > 90% orálisan |
| <i>Fehérjéhez kötődés</i> | 25% | 98% |
| <i>Hatás kezdete</i> | 3-4 óra | 4-6 óra |
| <i>Kiürülés módja</i> | vesén keresztül | epén keresztül |
| <i>Felezési idő</i> | 40 óra | 168 óra |
| <i>Töltő dózis</i> | p.o.: 1-1,5 mg i.v.: 0,5-1 mg 2-3 nap szükséges | 0,8-1,2 mg 2-3 nap szükséges |
| <i>Fenntartó dózis</i> | 0,125-0,5 mg | 0,07-0,1 mg |

➤ **Gyógyszerinterakció**

- *Potenciózó szinergizmus* van a szívglükozidok és a Ca^{2+} -hatás között: a Ca^{2+} -szint emelkedése jelentősen megnöveli a digitális terápia és toxikus hatását. Emiatt a hyperkalcaemiát okozó gyógyszerekkel (Ca^{2+} -sók, D-vitamin, diuretikumok) illetve állapotokkal (dialízálás, tumor) oda kell figyelni.
- *Antagonizmus* áll fenn a digitális és a K^+ között: kompetícióban állnak a transzport-ATP-hez való kötődésért. Így hyperkalaemia gátolja a digitális hatásokat, míg hypokalaemia fokozza.

➤ **Intoxicatio**

- Lényegében a potenciális mellékhatások jelennek meg. Három nagy csoportba oszthatók a tünetek: cardiovascularis tünetek, gastrointestinalis tünetek, központi idegrendszeri tünetek.
- A mérgezés terápiajában szóba jön:
 - szívglükozid-kötő antitest adása (**digibind**);
 - hypokalaemia esetén K^+ -infúzió;
 - kamrai ritmuszavarra IB típusú antiarhythmiaszerek (lidocain, phenytoin).

➤ **Egyéb pozitív inotróp szerek**

- Azok a pozitív inotróp szerek, melyek nem a szívglükozidok közé tartoznak, a következő három csoportba sorolhatók:
 - **szimpatomimetikumok** → β_1 -izgatók;
 - **foszfodiészteráz gátlók**;
 - **Ca^{2+} -érzékenyítők**.

➤ **I. Szimpatomimetikumok**

- A szívelégtelenségben használatos szimpatomimetikumok viszonylag **szelektív β_1 -izgatók**, így afterload emelése nélkül képesek kifejteni hatásukat. A szerek intracelluláris hatása a **cAMP-szint emelése**. Ennek következménye a PKA aktivitásfokozódása, majd ezen keresztül a Ca^{2+} -influx fokozása. Ezeket a szereket csak sürgősségi állapotokban használjuk, mint pl. cardiogen shock. Hátrányuk hogy nemcsak **pozitív inotróp**, de **pozitív kronotróp** hatásuk is van és tachycardizálás révén fokozzák a szívizom O_2 -igényét.
- **1. Dopamin.**
- Alacsony dózisban (**0,5 – 0,5 $\mu g/ttkg/perc$**) szelektív D_1 -agonista, így vasodilatációt vált ki a vese erein, és fokozza annak véráramlását → **vesedózis**.
- Közepes dózisban (**2,5 – 5 $\mu g/ttkg/perc$**) β_1 receptorokat is aktivál, ami miatt pozitív inotropia és chronotropia jelentkezik a szívben.
- Magas dózisban (**>5 $\mu g/ttkg/perc$**) elveszíti szelektivitását, és úgy hat, mint az adrenalin: minden adrenoceptort aktivál, β -receptorokhoz nagyobb az affinitása, mint az α -receptorokhoz.
- **Indikációi:**
 - cardiogen shock (alacsony-közepes dózistartományban)
 - » olykor előfordul, hogy 2-3 napos tartós adagolás esetén a szív „hozzászokik”, és kialakulhat a dopaminrezisztens cardiogen shock (receptor down reguláció)
 - terápia rezisztens NYHA IV decomp.
- **Mellékhatások:**
 - tachycarida;
 - hányinger, hányás.

- **2. Dobutamin.**
- Szelektív β_1 -izgató. Cardiogen shockban kedvezőbb a hatása, mint a dopaminnak, mert kevésbé tachycardizál ugyanolyan pozitív inotrop hatás mellett.
- Alacsony dózisu dopaminnal együtt adva társítható veseprofilaktikus hatás a pozitív inotrop hatással úgy, hogy kevésbé fenyeget tachycardia.
- Huzamosabb adagolás alkalmával receptor down reguláció miatt ugyanúgy kialakulhat a dobutaminrezisztencia, mint a dopamin esetében.
- (Közepes dózistartományban a dopamin is szelektív β_1 agonistának tekinthető.)

➤ II. Foszfodiészteráz gátlók

- Ezek a vegyületek szintén cAMP-szint emelésen keresztül vezetnek a megemelkedett intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációhoz, így pozitív inotróp szerek. Ebben az esetben azonban nem a cAMP keletkezésének serkentéséről, hanem az elbomlás gátlásáról van szó. Hatásukra a szívizom összehúzódása fokozódik, míg a vasculáris simaizomban a cAMP a MKLK inaktiválódását segíti, így vasodilatációhoz vezetnek. Ezek a szerek szintén akut szívelégtelenségben használatosak, krónikus állapotok kezelésekor a terápiás hatásuk kevésnek bizonyult.
- **1. Theophyllin, Aminophyllin.**
- **Metilxantin vegyületek.** A cAMP-specifikus foszfodiészteráz (III-as típus) inhibitorai.
- Akut szívelégtelenségben (tüdőödémában is) régebben használták kedvező vasodilatator és pozitív inotróp hatásuk miatt. Ma már azonban a szívizom O_2 -igényének fokozása és veszélyes tachyarrythmiák kialakulása miatt csak obstruktív légzőszervi betegségekben használatosak.
- **2. Amrinon, Milrinon.**
- **Bipiriden-származékok,** pozitív inotróp és vasodilatator (preload és afterload csökkentés) hatásúak. Kedvező akut hatású szerek, különösen dobutamin/dopamin-rezisztens cardiogen shockban, illetve transzplantáció előtti kezelés esetén.
- Tartós kezelés esetén a mortalitást növelik. Jelentős a pro-arrhythmiás hatásuk. Az amrinon mellett thrombocytopenia, májtoxicitás jelentkezhet.
- A milrinon pozitív inotróp hatása hússzor erősebb, mint az amrinoné. Más szerekre rezisztens szívelégtelenségben használjuk. Krónikus állapotokban növeli a mortalitást.

➤ III. Calcium-érzékenyítők

- Közös jellemzőjük, hogy a nélkül fokozzák a kontraktilitást, hogy ténylegesen emelnék a szívizomrostok intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációját. A szerek egyelőre nincsenek forgalomban.
- Kutatási eredmények alapján előnyük, hogy nincs pro-arrhythmiás hatásuk, nem fokozzák a szívizom O_2 - és energiaigényét. Hátrányuk, hogy csökkentik a relaxáció sebességét.
- Ilyen vegyületek: **pimobendan, levosimendan.**

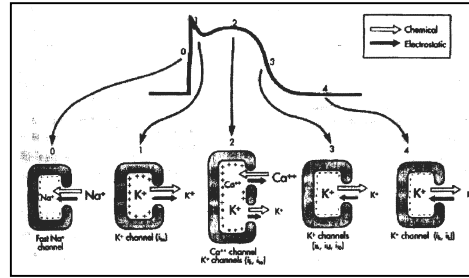
21.

Ritmuszavarok kezelésében használatos gyógyszerek

➤ A szívizom elektrofiziológiája

- Ún. **gyors válaszra** képes a szívben a *pitvar- és kamraizomzat*, az *AV-csomó alsó egyharmada*, a *His-köteg*, *Tawara-szárok* és *Purkinje rostok*. Ennek magyarázata, hogy itt vannak gyors, **feszültségfüggő nátriumcsatornák**. A kamrai akcióspotenciál 5 szakaszra osztható, mely szakaszokat 0-tól 4-ig történő számozással különítjük el egymástól. A 0. szakasz a gyors depolarizáció szakasza. Az 1. szakasz részleges átmeneti repolarizáció. A 2. szakasz a platou-fázis. A 3. szakasz repolarizáció. A 4. fázis a nyugalmi fázis. A membránpotenciál változásának hátterében **ionáramok** állnak, melyek különböző **ioncsatornák** megnyílásának illetve záródásának következményei.

- 0. szakasz → *gyors depolarizáció*: depolarizáció gyors **feszültségfüggő Na⁺-csatornák** nyílnak meg. elektromos, mind a koncentrációs erő befelé mutat. A csatornák rövid idő után inaktíválódnak, így az akcióspotenciál görbéje lefelé indul.

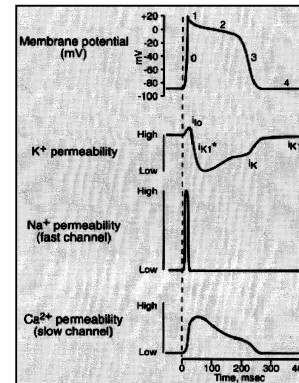


hatására
Mind az

- 1. szakasz → *részleges átmeneti repolarizáció*: hátterében egyrészt a gyors feszültségfüggő Na⁺-csatornák inaktívációja, részben pedig a **transziens K⁺-csatornák (I_{K-T0})** megnyílása áll, melyre nézve mind elektromos, mind a koncentrációs erő kifelé mutat.

- 2. szakasz → *platou*: a K⁺-ionokra nézve mindkét erő csökken, így az I_{K-T0} csökken de még fennáll. Ezzel párhuzamosan lassú **L-Ca²⁺-csatornák** nyílnak meg, melyre nézve a koncentrációs erő befelé, az elektromos erő kifelé mutat; nettó erő befelé hajtja a Ca²⁺ ionokat. Harmadik komponensként átmenetileg megnyílnak ezen a potenciálértéken az „**anomáliás**” K⁺-csatornák is (I_{K1}). Ez a két ellentétes irányú ionáram tartós depolarizációt tart fenn.

- 3. szakasz → *repolarizáció*: a depolarizáció hatására megnyílnak a **csatornák (I_K)**, melyre nézve az elektromos erő befelé, a koncentrációs erő kifelé hat, a nettó erő kifelé irányuló I_K-t okoz. az L-Ca²⁺-csatornák egyre inkább inaktíválódnak.



késői K⁺-

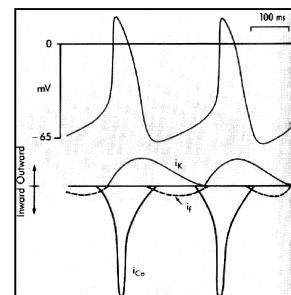
Közben

- 4. szakasz → *nyugalmi fázis*: mire már kellő repolarizáció alakul ki, működésbe lépnek az „**anomáliás**” K⁺-csatornák (I_{K1}), és helyre nyugalmi membránpotenciált. Ekkora már az I_K és I_{Ca} teljesen megszűnik. A K₁-csatornát szokás **befelé egyenirányító** csatornának is mivel a plató alatt bezár, így nem engedi ki a K⁺-ionokat. A K-csatornákat **kifelé egyenirányító** csatornának is nevezik. Az akcióspotenciál ideje alatt tehát különböző irányú és intenzitású ionáramok alakulnak ki, különböző feszültségfüggő ioncsatornák működése révén. A **Na⁺-ion** esetében ugyanolyan görbével találkozunk, mint a harántcsokolt izomban: a gyors feszültségfüggő Na⁺-csatornák okozta, intenzív, rövid idejű tartó befelé irányuló áram, aminek a Hodgkin-ciklus írja le a mechanizmusát. A **Ca²⁺-ion** áramlása hasonló irányú (koncentrációgrádiens iránya egyforma), de jóval lassabb. Ez az extracelluláris térből beáramló Ca²⁺-áramra vonatkozik, ami a trigger-Ca²⁺ szerepét tölti be. A **K⁺-áram** iránya az előzőekkel ellentétes, többféle K⁺-csatorna működéséből adódik.

állítják a

nevezni,

- Az ún. **lassú válasz** jellemző a *szimuscsomóra* és az *AV-csomó felső kétharmadára*, aminek magyarázata, hogy ezen területeken **nincsenek feszültségfüggő Na⁺-csatornák**. Az ingerképzés alapja a szinuszcsoomó diasztolés depolarizációja, a **pacemaker-potenciál**. A SA-csoomó sejtjeiben diasztolés alatt is állandóan változik a membránpotenciál. Az szív ciklus akcióspotenciálja végén, a repolarizáció alatt a E_m egyre negatívabb lesz, majd a legnegatívabb szakasz (**maximális diasztolés potenciál**) után azonnal lassú depolarizáció alakul ki. Ezt a **lassú diasztolés depolarizációt** szokás „**pacemaker-potenciál**”-nak



gyors
spontán

előző

nevezni.

A depolarizáció egyre gyorsabb, majd akcióspotenciálba megy át, aminek a legpozitívabb értékének elérése után a membránpotenciál ismét negatív irányba mozdul el. A létrejövő ionáramok közül a befelé irányuló Na⁺- és a Ca²⁺-áramok depolarizálnak, a kifelé irányuló K⁺-áram re- illetve hiperpolarizál. A **repolarizációt** a depolarizációra megnyíló K⁺-csatornákon keresztüli K⁺-kiáramlás indítja meg. Az ebből származó I_K folyamatosan csökken, a csatornát megnyitó depolarizáció megszűnőben van. A **maximális diasztolés potenciál** elérését követően több egymás melletti, ill. egymást követő folyamat játszódik le, melyek felelősek a PM-potenciálért:

- feszültségfüggő, kifelé irányuló repolarizációs I_K csökkenése és folyamatos befelé irányuló szivárgó I_{Na} (az ábra nem jelöli) depolarizálja a membránt
- a E_m adott negatív értékén megnyíló nem specifikus kationcsatornákon át befelé irányuló Na^+ -áram indul meg, amit a szokatlansága miatt I_f („funny”-áram)-nak hívunk
- A depolarizáció meredek szakaszában különböző Ca^{2+} -csatornák nyílnak meg egymást követően. Előbb az ún. **tranziens Ca^{2+} -csatornák (I_{CaT})**, ami gyorsítja a lassú diasztolés depolarizációt. E_m eléri azt a küszöbértéket, amely mellett megnyílnak az **L-típusú Ca^{2+} -csatornák (*long lasting*)**, és az I_{CaL} -nek köszönhetően a fokozatos depolarizáció átmegy akcióspotenciálba. A szinuszcsozóban **nincsenek** gyors feszültségfüggő Na^+ -csatornák. Az akcióspotenciál felszálló szakaszának végén megnyílnak a késői feszültségfüggő K^+ -csatornák, és beindul a repolarizáció.

➤ Antiarritmiás szerek

- Az antiarritmiás szerek osztályozása **Vaughan Williams** nevéhez fűződik. A rendszer a gyógyszereket az intracelluláris hatás alapján négy csoportba osztja:
 - **I. csoport: Na^+ -csatorna blokkolók;**
 - » I.A: 0. fázis közepes gátlása, a repolarizáció elnyújtása;
 - » I.B: 0. fázis gyenge gátlása;
 - » I.C: 0. fázis jelentős gátlása, a repolarizáció minimális gátlása;
 - **II. csoport: szimpatikus tónust csökkentők;**
 - » β -blokkolók;
 - » preszinaptikus gátlók;
 - **III. csoport: K^+ -csatorna blokkolók;**
 - **IV. csoport: Ca^{2+} -csatorna blokkolók.**

| Antiarrhythmias szerek Vaughan Williams féle csoportosítása | | | |
|---|------------|---|---|
| I. csoport <i>Nátriumcsatorna-</i> <i>blokkolók</i> | I.A | AP depolarizációs fázisának közepes gátlása, a repolarizáció elnyújtása. | Chinidin Procainamid Disopyramid Aymalin Praymalin |
| | I.B | AP depolarizációs fázisának gyenge gátlása. | Lidocain Mexiletin Phenytoin |
| | I.C | AP depolarizációs fázisának erős gátlása, a repolarizáció minimális befolyásolása | Propafenon Flecainid |
| II. csoport <i>β-blokkolók</i> | | | Propranolol Metoprolol Pindolol Oxprenolol Atenolol Sotalol Bretylium* |
| III. csoport <i>Káliumcsatorna-</i> <i>blokkolók</i> | | | Amiodaron Bretylium Sotalol |
| IV. csoport <i>Kalciumcsatorna-</i> <i>blokkolók</i> | | | Verapamil Diltiazem |

➤ I.A – szerek

- Ezek a vegyületek a szerek nem csak a nátrium-csatornákat (mind az aktív, mind az inaktív formát), hanem a kálium-csatornákat is gátolják, így III. csoportú hatással is rendelkeznek. Mindennek eredménye az ingervezetés gátlása és a QT-szakasz megnyújtása, így proarritmiás hatással rendelkeznek (AV-blokk, torsade de pointes).
- **1. Chinidin.**
- A kinin sztereoizomerje, annál gyengébb antimaláriás de erősebb antiarritmiás hatással. Mivel az ingerképző sejtekben lassítja a spontán diasztolés depolarizációt, ezért nem csak negatív dromotrop, de negatív kronotrop hatással is rendelkezik. Megnyújtja az AP felszálló szárát, így annak meredeksége csökken.

- Az ioncsatornákon kifejtett hatások mellett *gátló* hatást fejt ki a muszkarinos ACh-R-okon és az α -receptorokon is (nagy adagban vérnyomásesés). Vagolytikus hatása miatt az AV-vezetés rövidülhet, amit PF kezelések figyelmebe kell venni.
- **SV tachycardiák** krónikus formáiban alkalmazzuk, de **VES**-kban is hat. **SVPT**-k minden formájában alkalmazható, WPW-szindrómában is. Az EKG-n QRS-kiszélesedést, ill. QT-megnyúlást okozhat. Ha ez eleve fennáll, adása kontraindikált. Napi adagja: 600-1500 mg.
- **Mellékhatásként** tachycardia (*β -blokkolót is kell adni*), torsade, thrombocytopenia, haemolytikus anaemia, májkárosodás jelentkezhet.

2. Procainamid [Pronestyl].

- Hatása azonos a chinidinnel, ám a procainamid csak nagyobb dózisban okoz QT-megnyúlást, nincs direkt vagolytikus hatása, azonban ganglionbénító hatása van, így vasodilatatio és vérnyomásesés kialakulhat.
- **Korai mellékhatásként** torsade pointes, VT, QRS-kiszélesedés jelentkezhet (a fő metabolitja az N-acetil-procainamid, aminek III. csoportú hatásai vannak), **késői mellékhatás** lehet agranulocytosis vagy SLE-szerű tünetegyüttes (arthralgia, láz, hepatomegalia).
- Mind SV-, mind pedig kamrai tachycardiákban adható, WPW-szindrómában is. AMI-ban még kisebb fokú szívelégtelenség mellett is adható kamrai aritmia megelőzésére.

3. Disopyramid [Palpitin].

- Elektrofiziológiai hatása megegyezik a chinidinnel: QRS-kiszélesedést és QT-megnyúlást okoz. **Nagyon erős** antikolinerg hatása van: mellékhatásként vizeletretenció, obstipatio, glaucoma és miastenia gravis rosszabbodása jelentkezhet.
- Szintén jelentős a negatív inotrop hatása is, ezért HOCM-ban illetve más negatív inotrop szerekkel (verapamil, β -blokkerek) együtt nem adható.
- Alkalmazható SVPT-ben, WPW-tachycardiában, de jellegzetesen akkor adjuk, amikor kamrai arythmiákban más I.A szerek hatástalannak bizonyultak.

4. Aymalin [Gilurhythmal], praymalin [Neo-Gilurhythmal].

- Kevésbé negatív inotrop szerek, melyeket főleg akcesszórius vezetőköteg okozta supraventrikuláris reentry tachycardiákban, illetve etiológiától függetlenül VES-ben (kivétel a bradycardia) alkalmazunk.
- Metabolitjai enterohepatikus körforgással ürülnek: 2/3-ad rész a széklettel, 1/3-ad rész a vizelettel.

➤ I.B – szerek

- Ezek a vegyületek főleg az inaktív konfigurációban lévő Na^+ -csatornákat blokkolják. A pitvari rostokon nem hatnak, szintén nem fejtenek ki jelentős hatást az egészséges rostokon, de szelektíven gátolják az ischaemiás rostok Na^+ -csatornáit. Ennek oka, hogy gátolják a károsodott területeken kialakuló reentry tachycardiákat.
- QT-szakaszt nem nyújtják, így proarrhythmiás hatásuk nincs.

1. Lidocain.

- Helyi érzéstelenítő, illetve kamrai tachycardiák kezelésében alkalmas. Főleg az inaktív nátriumcsatornához kötődik, de gátolja a lassan inaktíváló („window”) nátrium-áramot is.
- Ezért elsősorban a His-Purkinje rendszeren és a kamraizomzatban fejt ki a hatását, mely hatás nem alakul ki fiziológiás rostokon, illetve fiziológiás vagy alacsony K^+ -szint mellett.
- Indikációja multiform VES, VT, VF. Nem hat supraventricularis tachycardiákban! **Mellékhatásként** halláscsökkenés, beszédzavar, epileptiform görcsök jelentkezhetnek. Proarrhythmiás hatás ritkán jelentkezik.
- Iv. adjuk 1-2 mg/ttkg dózisban, ami 3-5 percenként megismételhető 300 mg összdózisig. Infúzióban 20-55 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$ dózisban adható 24-36 órán keresztül. Orálisan nem alkalmazható, mert a máj teljesen metabolizálja.

2. Mexiletin [Ritalmex, Mexitil].

- Orálisan is adható lidocain analóg. Hatása teljesen megegyezik vele. A bélből jól felszívódik, maximális vérszintet 2-4 óra alatt ér el. Lipidoldékony vegyület, ezért átjut a vér-agy gáton, a placentán, illetve bejut az anyatejbe is.
- Terápiás céllal VES, illetve VT megelőzésére használjuk krónikusan. Gyakran adják más szerekkel szemben rezisztens kamrai tachycardiákban. Mellékhatások gyakran jelentkeznek, mivel a terápiás és a toxikus dózis közel esik egymáshoz: dezorientáció, hypotonia, bradycardia, hányás.
- **Ellenjavallt** bradycardiában, AV-blokkban, szoptatás idején, terhesség alatt csak életveszély elhárítására adható.

3. Phenytoin.

- A difenil-fenol gőrcsgátló hatása mellett a lidocainnal azonos hatásmechanizmussal antiarrhythmiás szerként is alkalmazható. Annál hosszabb hatástartammal rendelkezik, szintén csak parenterálisan adható.
- Három jellegzetes indikációs területe van:
 - digitális intoxikáció okozta VT;

- kongenitális vitium okozta VT;
- long QT-szindróma.

➤ I.C – szerek

- Nagyon jelentősen gátolják a nátrium-csatornákat, rontják a His – Purkinje átvezetést, így nyújtják a QRS-t anélkül, hogy az akciós potenciál időben hosszabbodna.
- **1. Propafenon [Rytmonorm, Propafenon Pharmavit].**
- A jellegzetes I.C hatáson kívül gátolja a Ca^{2+} -csatornákat is, illetve β -blokker hatással is bír.
- Nyújtja a PQ-távolságot, a QRS-t, de a QT-szakaszt nem változtatja meg, így tulajdonképpen I.A, II. és IV. csoportú szer.
- Indikációja SV tachyarrhythmia, életveszélyes symptomás kamrai tachycardia, WPW-tachycardia. Óvatosan adható minden olyan gyógyszerrel ami negatív inotrop ill. AV-vezetést rontó hatással rendelkezik.
- **Mellékhatások:** bradycardia, AV-blokk, bronchoconstriktió, hideg végtag, hypercholesterinaemia, rémálmok, DM romlása, krónikus szívelégtelenség.
- **2. Flecainid.**
- Erős Na^+ -csatorna blokkoló hatása mellett gyenge Ca^{2+} -csatorna blokkoló is. Emiatt lassítja az AV-vezetést, csökkenti a kontraktilitást, megnyújtja a PQ-szakaszt, kiszélesíti a QRS-t.
- Nagyon jó mind SV-, mind pedig kamrai tachyarrhythmiákban, de negatív inotrop hatása és gyakori proarrhythmias mellékhatásai miatt nem nagyon alkalmazzuk már. Ezen hatások közül legrosszabb: kamrai arrhythmia rosszabbodása, torsade de pointes, csökkent balkamra funkció esetén hirtelen halál. Mo-n nincs forgalomban.

➤ II. csoportú szerek

- Ebbe a csoportba a szimpatikus hatást csökkentő szerek tartoznak, melyek egyetlen vegyület kivételével (bretylum) gyakorlatilag **β -blokkolók**.
- A β -blokkolók szíven kifejtett celluláris hatásai a következők:
 - ♦ AV-csomó refrakter periódusát nyújtják;
 - ♦ cAMP-szint csökkentése $\rightarrow I_f$ csökken (sinus-csomó spontán diastolés potenciálja);
 - ♦ Ca^{2+} - és Na^+ -áram csökken;
 - ♦ K^+ -áram fokozódik.
- Ennek megfelelően a β -blokkolók **negatív kronotróp** és **negatív inotróp** szerek.
- **Antiarrhythmias alkalmazási területük** olyan SV tachyarrhythmiák, melyek kialakulásának hátterében fokozott catecholamin-kiáramlás vagy –érzékenység, ischaemia vagy mitralis billentyűzavar áll.
- **Adásuk ellenjavallt** szívelégtelenség, cor pulmonale, bradycardia, SSS, AV-blokk, asthma bronchiale, kloroform- és éternarkózis esetén. Relatív ellenjavallat a claudicatio intermittens, a Raynaud-szindróma, diabetes mellitus.
- **Mellékhatásként** bronchusgörcs, érgörcsök, bradycardia, vezetési zavar, aluszékonyság, depresszió, rémálom, fáradékonyság jelentkezhet.
- **Kölcsönhatás:** kalciumantagonistákkal, szimpatomimetikumokkal, triciklikus antidepresszánsokkal, MAO-inhibitorokkal, értágítókkal, orális antidiabetikumokkal, inzulinnal.

| Béta-blokkolók csoportosítási szempontjai | |
|--|-------------------------------------|
| Tulajdonság | Vegyület |
| <i>Nem-szelektív</i> | Propranolol |
| <i>Cardioszelektív</i> | metoprolol, atenolol, esmolol |
| <i>Lipidoldékony</i> | propranolol, metoprolol, oxprenolol |
| <i>Vízoldékony</i> | sotalol, atenolol |
| <i>Gyors, ultrarövid hatás</i> | Esmolol |
| <i>ISA</i> | pindolol, oxprenolol |
| <i>Na-csatorna blokkoló hatás alacsony</i> | nadolol, atenolol, sotalol |
| <i>K-csatorna blokkoló hatás jelentős</i> | Sotalol |

➤ III. csoportú szerek

- Ezeknek a szereknek a fő hatása a K^+ -csatornák gátlása, aminek révén:
 - ♦ megnyújtják az akcióspotenciált;
 - ♦ megnövelik az effektív refrakter periódust;
 - ♦ késleltetik a repolarizációt (QT-begnyúlás).
- Közös tulajdonságuk, hogy nincs, vagy csak alig van negatív inotróp hatásuk.

▪ **1. Amiodaron [Cordaron].**

- A jellegzetes III. csoportú hatások mellett még:
 - ♦ I.A típusú Na-csatorna blokkoló;
 - ♦ β -blokkoló (emelkedő dózisban előtérbe kerül);
 - ♦ Ca-csatorna blokkoló;
 - ♦ α_1 -blokkoló (\rightarrow vasodilatáció).
- A csoportból ennek a szernek van legkevésbé proarrhythmias hatása, Ca-antagonista hatása magyarázza a sinuscsomóra, az AV-csomóra kifejtett hatását (negatív kronotróp és dromotróp) és a ritkán megjelenő torsade de pointes-t.
- Az inotrópiát nem befolyásolja. Jódtartalma miatt a pajzsmirigyműködést viszont igen.
- Alkalmazható mind SV mind kamrai tachyarrhythmiaiban, figyelembe véve a QT-megnyújtó hatását! Krónikusan kamrai tachycardia kivédésére alkalmazzuk.
- Felezési ideje: 10-100 óra.
- **Mellékhatásai:** diffúz interstitialis alveolitis, tüdőfibrózis, bradycardia, AV-blokk, toresade de pointes, cornea-károsodás, photodermatitis, hepatopathia, HCC, pajzsmirigy-funkció változás, ataxia, tremor.
- Mivel rendelkezik az összes antiarrhythmias szer hatásával, ezért csak óvatosan adható együtt bármelyik másikkal.

▪ **2. Sotalol [Gilucor, Sotalex, Sotalol Knoll].**

- Típusos II. és III. csoportú szer. A III. csoportú hatását jobban feje ki a kamrai vezetőrostokon, mint a munkaizomzatban. Jellemző az ún. „**reverz use-dependencia**”, ami azt jelenti, hogy minél alacsonyabb az alapfrekvencia, annál inkább feje ki a QT-nyújtó hatását. Proarrhythmias hatása van, melyet fokoz hypokalaemia, hypomagnesemia, hosszú-QT, alacsony EF.
- Javallat: sinus tachycardia, SVPT, WPW-tachycardia, AF, ischaemiás kamrai arrhythmia, postinfarktusos ritmuszavar prevenció.

▪ **3. Bretylium [Bretylate].**

- Szintén mind II. mind III. csoportú szer, de a II. csoportba nem mint β -blokkoló tartozik, hanem mint szimpatikus hatást csökkentő szer: gátolja a NA-felszabadulást \rightarrow ún. „adrenerg neuron bénító”.
- Direkt nyújtja a kamrai akcióspotenciált, mind a vezetőkötegekben, mind pedig a munkaizomzatban, de nincs hatása a pitvarokra.
- Csak parenterálisan alkalmazható, a GI-traktusból nem szívódik fel.
- Ritkán kerül alkalmazásra, leginkább lidocainra vagy más szerre illetve DC-shockra rezisztens életet veszélyeztető VT vagy VF esetén.
- Mellékhatásként hypotensio alakulhat ki. 1-2 alatt tolerancia alakul ki.

➤ **IV. csoportú szerek**

- Ezek a szerek a szívizomzat L-típusú Ca-csatornáit blokkolják, a csatornák feladata a trigger-Ca utáni Ca-jel biztosítása, tehát a platou-fázis fenntartása.

▪ **1. Verapamil [Verapamil, Chinopamil, Isoptin SR, Verahexal].**

- Fenil-alkil-amin szerkezetű vegyület. Gátló hatása egyenes arányosságot mutat a csatornaaktivációt kiváltó ingerlés frekvenciájától, jelezvén, hogy szer az aktív csatornához kötődik.
- Közvetlenül lassítja a SA-csomó PM-frekvenciáját, az AV-csomó vezetési sebességét, az AV-nodális refrakter időt nyújtja. Növeli a PQ-időt.
- Egyformán hat a szívizom és a simaizom Ca-csatornáira, így antianginás és antihypertensiv hatása is van. Negatív kronotrop és inotróp hatása is van.
- SV tachyarrhythmiaiban alkalmazzuk, kamrai tachycardiában nem alkalmazható. Szintén nem alkalmazható WPW-szindrómában. Több multicentrikus vizsgálat igazolta, hogy postinfarktusos betegekben tartós adagolás mellett hatásos a secundaer prevencióban. Jó hatású migrainben, lithiumrezisztens mániás állapotokban.
- Béta-blokkolókkal együtt adva fokozódik minden hatása, ezért ez kerülendő.
- **Kontraindikáció:** SSS, AV-blokk, egyidejű β -blokkoló, digoxin, chinidin, dysopiramid adása, szívelégtelenség, WPW anterograd típusa, közvetlenül szülés előtt, újszülött kor.

▪ **2. Diltiazem [Blocalcin, Dilzelm retard].**

- Hasonló a verapamilhoz a hatás, de a diltiazem nem csak az extracelluláris eredetű Ca-jelet blokkolja, hanem a SR-ból származót is. Az AV-nodális refrakteridőt kevésbé nyújtja meg, mint a verapamil.
- **Mellékhatások:** bradycardia, AV-blokk, arckipirulás, szédülés, fejfájás, perifériás ödéma, májenzimek szérum-emelkedése, depresszió.
- **Kölcsönhatás:** fokozza a hatását β -blokkoló, digoxin, amiodaron.
- **Javallat:** SV tachyarrhythmia, hypertonia, angina, Raynould-kór, migrain.
- **Ellenjavallat:** AV-blokk, SSS, bradycardia, szívelégtelenség, terhesség, szoptatás.

➤ **Egyéb szerek**

- **1. Adenozin [Adenocor].**
- Legjellemzőbb hatása a K-csatornák serkentése, így a mielőbbi repolarizáció illetve hyperpolarizáció. Gátolja a sinuscsomó és különösen az AV-csomó aktivitását. Keskeny QRS-ű paroxizmos tachycardiákban alkalmazzuk, itt elsőként választandó szer. Ellenjavallt asthmában, SSS-ban. A metilxantinok gátolják, a dipiridamol serkenti a hatását. Félélettideje 10-20 mp.

- **2. Magnesium.**
- Ismeretlen hatásmechanizmussal működik. Torsade de pointes-ben elsőként választandó szer. Szintén alkalmazható digitálisz intoxikációban.

- **3. Kálium.**
- Digitálisz-intoxikációban adjuk infúzióban.

- **4. Digoxin.**
- Antiarrhythmias szerként a vagustónust fokozó hatását használhatjuk ki, így alkalmazható AF-ban frekvenciakontroll céljára (vadiovertáló hatása elhanyagolható), pitvari flutterből fibrillációt csinál, az AV-átvezetést erőteljesen rontja, így csökkenti a kamrai frekvenciát.

- **5. Atropin.**
- Mint vagolytikum, bradycardiák kezelésében alkalmazzuk.

22. Szimpatolitikumok, direkt értágítók

➤ Központi idegrendszeri vérnyomás-szabályozást befolyásoló szerek

▪ 1. Clonidin.

- Fő támadáspontja a nyúltagyi keringésszabályozó központok **α_2 -receptorainak izgatása**. Ezzel *csökkenti a szimpatikus tónust, fokozza a vagus tónust*. Ennek eredménye, hogy gyengül a baro-reflex.
- **Mellékhatásként** orthostatikus hypotonia, kontraktilitás-csökkenés, bradycardia, só- és folyadékretenció (célszerű diuretikumokkal kombinálni), szedatív hatás, alvási zavar, szájszárazság, székrekedés, illetve egyéb paraszimpatikus hatások jelentkezhetnek.
- A kezelést csak lassan lehet leépíteni, hirtelen megszakítás esetén fejfájás, tremor, hasi fájdalom, izzadás, tachycardia, hypertoniás krízis jelentkezhet.
- Magyarországon a clonidinhez hasonló hatású **guanfacin** és **rilmenidin** is forgalomban van.

▪ 2. Methyldopa [Dopegyt].

- Az alfa-methyldopa a DOPA-dekarboxiláz gátlója, így „hamis transzmitter”-ként funkcionál. Antihipertenzív hatása centrális, a hatásért az aktív metabolit a felelős.
- A centrális noradrenerg neuronokban *alfa-methylnoradrenalin* alakul, ez pedig a clonidinhez hasonlóan **α_2 -receptorokat izgat**.
- Leginkább terhességi toxikózist kísérő hypertonia kezelésében alkalmazzuk.
- **Mellékhatásai** megegyeznek a clonidinével, illetve ehhez társulhat libidócsökkenés, laktáció (PRL-szekréció), hepatotoxikózis, álopozitív Coombs-teszt, parkinsonismus (dekarboxiláz gátlása miatt).

▪ 3. Moxonidin.

- Szelektíven hat az agytörzsi **I_1 -imidazolinreceptorokra**, kisebb aktivitással pedig a centrális **α_2 -receptorokon** fejt ki a hatását (szedáció, szájszárazság). Jól felszívódik, nincs first pass effektus.
- Alkalmazása **kontraindikált** angioneurotikus oedema, bradycardia, SSS, SA- és AV-blokk, súlyos szívelégtelenség esetén.
- **Mellékhatásként** szájszárazság, fejfájás, hypotonia, gyengeség, alvászavar.

▪ 4. Urapidil.

- Centrális **szerootonin-agonista** (5-HT_{1A}-receptorokon), **α_1 -antagonista** és feltehetően **α_2 -agonista**.

➤ Adrenerg neuronbénítók

- Az adrenerg idegvégződésben a szekréciós vezikulumokban elfoglalják a NA helyét. Csak a periférián fejt ki a hatását a **guanethidin**, míg a KIR-ben hat a **rezerpin** is. A guanethidinnak számos kellemetlen mellékhatása van, ezért nem használjuk. (A tartós hatás mellett az első dózisban NA-t szabadít fel, ami miatt hypertóniát okoz. Egyéb mellékhatás a hasmenés és az ejakulációs zavar.

▪ 1. Debrisoquin.

- Főleg súlyos, más szerekre rezisztens, malignus hypertóniában alkalmazzuk, általában kombinációban. A hatás lassan alakul ki és a terápia abbahagyása után még két hétig fennmarad.
- Neuronbénítóval kezelt betegeken a NA hatása erősen fokozódik, ezért nem szabad a szert alkalmazni phaeochromocytoma esetén.
- Leggyakoribb mellékhatás a gyengeség, posturalis hypotensio, csökkent kontraktilitás, bradycardia, hasmenés, csökkent ejakulációs képesség.

▪ 2. Rezerpin.

- Mind a KIR-ben, mind pedig a periférián kiüríti az adrenerg idegvégződéseket. Nehezen jut ugyan be a KIR-be, de jelentős vérnyomáscsökkentő hatása van, melyben valószínűleg inkább a perifériás noradrenalin-kiürítő effektus játsza a főszerepet.

▪ 3. Metirozin.

- Szerkezetileg **alfa-metil-tirozin**, mely gátolja a tirozin-hidroxiláz enzimet, így a catecholaminszintézis első és meghatározó lépését, a tirozin → DOPA átalakulást.
- Phaeochromocytomában 30-35%-kal csökkenti a keringő catecholaminok szintjét.
- **Mellékhatásként** vesekövesség, orthostatikus hypotonia, szedáció léphet fel.

▪ 4. Bretvlium.

- Kezdetben szintén NA felszabadulással kell számolni.

➤ **Alfa-receptor-blokkolók**

- **1. Prazosin, Terazosin, Doxazosin.**
- **Szelektív α_1 -blokkolók.**
- Egyaránt csökkenti az artériás és a vénás tónust. SV-t nem változtatja, a reninkiválasztást nem növeli. Tartós kezelés mellett a TPR jelentősen csökken, miközben a HR alig nő. Fennjáró betegen a hatása jelentősebb, mint fekvőn.
- **Mellékhatásként az LDL-szint csökkenése, a HDL-szint emelkedése, mérsékelt folyadékretenció, a terápia kezdetén collapsus, posturalis hypotonia alakulhat ki.**

- **2. Phentolamin, Phenoxybenzamin.**
- **Nem szelektív α -blokkolók;** elsősorban phaeochromocytomában illetve iatrogén hypertoniában alkalmazzuk.

➤ **Vegyes alfa- és béta-receptor blokkolók**

- **1. Labetalol.**
- Vérnyomáscsökkentő szerepében mind az alfa-, mind pedig a béta-hatások szerepelnek. Nyugalmi állapotban a PTF-ot nem csökkenti.
- Iv. bolusban a vérnyomást erőteljesen csökkenti, hypertóniás krízisben ez épp megfelelő.
- Krónikus alkalmazás esetén mind az α -, mind pedig a β -blokkolók mellékhatásai megjelenhetnek.

- **2. Carvedilol.**
- A labetalolhoz hasonló, de ennek antioxidáns hatása is van, ezért alkalmazható hyperlipidaemiában is (a labetalol is).

➤ **Béta-blokkolók**

- Az ebbe a csoportba tartozó szerek csökkentik a PTF-ot, gátolják a reninfelszabadulást, csökkentik a baroreflex érzékenységét, preszinaptikusan is gátolják az adrenerg idegvégződéseket a NA felszabadulását.
- A hypertonia kezelésében alkalmazott ideális β -blokkoló tulajdonságai:
 - hosszú hatás;
 - cardioszelektivitás;
 - gyenge lipofilitás;
 - jelentéktelen first-pass;
 - nincs aktív metabolitja;
 - nem kötődik membránfehérjéhez;
 - előnyös lehet az ISA-hatás (értágító hatás).
- **Mellékhatásként LDL-szint emelkedés és HDL-szint csökkenés (kivéve ISA-aktív vegyületek), fáradtság, bradycardia, rémálmok, receptor up-reguláció (hirtelen elhagyás esetén rebound effektus), diabetes mellitus rosszabbodása jelenhet meg.**
- Leginkább hyperkinetikus hypertoniában alkalmazzuk fiataloknál, angina pectorissal szövődő hypertoniában.
- **Kontraindikált** a β -blokkolók alkalmazása asthma bronchiale, perifériás érbetegség, diabetes mellitus, súlyos decompenzáció, AV-blokk esetén.

- Nem szelektív β -blokkolók
 - *propranolol, nadolol, sotalol*
- Kardioszelektív β -blokkolók
 - *metoprolol, atenolol, esmolol, bisoprolol, betaxolol*
- Nem kardioszelektív értágító (ISA) β -blokkolók
 - *pindolol, oxprenolol*

23. Kalcium csatorna blokkolók

➤ Ca-csatorna-blokkolók

- A kalcium antagonisták elsősorban a sejtmembrán Ca-csatornáit gátolják, így csökkentik az intracelluláris kalciumszintet. A hatás mértéke attól függ, hogy milyen affinitással, milyen szelektivitással kötődik a szer a különböző sejtek csatornához, milyen a gátlás mértéke, milyen a vegyület szerkezete illetve kinetikája.
- A hypertóniában alkalmazott kalcium antagonisták három csoportba sorolhatók:
 - dihidropiridinek (pl. *nifedipin*);
 - fenilalkilaminok (pl. *verapamil*);
 - benzothiazepinek (pl. *diltiazem*).
- A szerek a kalciumcsatorna alfa-1 alegységén található receptorhoz kötődnek. A szövetspecifikus szelektivitást ezen alegységek különbözősége biztosítja. A fenilalkilaminok egyforma erősséggel hatnak az érfalban és a szívizomban, míg a DHP-eknek nincs szívhatásuk.
- Hemodinamikai hatásuk szerint is jelentősen különbözik ez a két csoport: a verapamilnak vérnyomáscsökkentő hatásán kívül negatív inotrop és kronotrop hatása is van, míg a nifedipin in vivo kezdetben még emeli is a kontraktilitást és a szívfrekvenciát (reflexes szimpatikus aktivitás).
- **1. Nifedipin.**
- A DHP-ek alapvegyülete.
- Elsősorban az artériás rezisztenciát csökkenti, értágító hatása tízszer erősebb, mint a verapamilnak. Érfalvédő, szívizom-hypertrophia ellenes, veseprotektív és agyvérzés gyakoriságot csökkentő hatása is van.
- Pozitív inotrop és kronotrop hatással bír, ami szimpatikus reflexnek tudható be, a baroreceptorokon keresztül. Ezzel a hatással kevéssé kell számolni retard- illetve új generációs készítmények esetén.
- **Mellékhatásként** reflextachycardia, lábszárödéma, effort anginában instabil vérnyomás, kipirulás, szédülés, fejfájás, zsibbadás, gingiva hyperplasia, hepatitis, cataracta, cukorbetegéken romló glukóztolerancia jelentkezhet.
- **Indikációja** hypertonia, AP, perifériás érbetegség, migrain profilaxis, SAV és stroke (*nimodipin* kifejezett cerebrovasculáris szelektivitása miatt), Prinzmetal angina, szívizom-bridge.
- Rövid hatástartamú DHP-ek
 - *nifedipin, nicardipin, nimodipin*;
- Közepes hatástartamú DHP-ek
 - *isradipin, felodipin, nisoldipin, nitrendipin*;
- Hosszú hatástartamú DHP-ek
 - *amlodipin, lacidipin*.
- **2. Verapamil.**
- *Fenilalkilamin* vegyület, melyet a gyakorlatban antiarrhythmias szerként használunk, nem pedig antihipertenzív szerként.
- **3. Diltiazem.**
- *Benzothiazepin* szerkezetű vegyület, melyet szintén inkább antiarrhythmias- és antianginás szerként alkalmazunk, nem pedig magas vérnyomás kezelésére.

24. ACE gátlók, AT1 gátlók

➤ Renin-Angiotenzin-Aldoszteron rendszer

- A renin a vese juxtaglomeruláris apparátusából származik. Szekréciójának serkentő ingere a szimpatikus túlsúly illetve a csökkenő tubuláris Na-fluxus. A veséből a keringésbe kerülve a májban serkenti az angiotenzin I. kialakulását, főleg α_2 -globulinból és angiotenzinogénből. Az angiotenzin I. a tüdőben alakul tovább az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) hatására angiotenzin II-vé.
- Az AII. két típusú sejtfelszíni receptorral rendelkezik:
 - **AT₁-R**: serkenti az AA-metabolizmust (PLA₂), serkenti az IP₃-metabolizmust (PLC és PLD). Ezek eredménye azonnali érösszehúzódnás, aldoszteronszintézis → folyadék és sóretenció, neurotranszmisszió serkentése, KIR-hatások, szívhatások, valamint késői hatásként sejtproliferáció.
 - **AT₂-R**: antiproliferatív, vese- és cardioprotektív hatások.

➤ ACE-inhibitorok

- A gyógyszerek a karboxipeptidáz-A enzim gátlása révén két hatással bírnak:
 - csökken a szöveti AII-szint;
 - felhalmozódik a bradykinin.
- Indikációs területe a szereknek:
 - **hypertonia** (különösen fiatal betegekben);
 - **metabolikus X-szindróma** (kövérség + hypertonia + hyperlipidaemia + hyperinsulinismus → a K⁺ fokozza az inzulinérzékenységet);
 - **krónikus pangásos szívelégtelenség** (csökkenti a kóros Kompenzáló mechanizmust);
 - **bal kamrai elégtelenség, AMI** (remodelling csökkentés, bradykinin miatt fibrinolízis serkentés).
- Az ACE-inhibitorok különösen hatékonyan csökkentik a vérnyomást, ha diuretikumokkal kombináljuk őket. A gyári készítmények egy része eleve így készül: a leggyakoribb kiegészítő diuretikum a hidroklorotiazid (HCT).
- A szerek fő **mellékhatásai**: száraz köhögés, fémesszájíz, K⁺-retenció, angioneurotikus oedema, proteinuria, neutropenia, agranulocytosis.
- **Kontraindikált** ACE-gátló adása kétoldali veseartéria stenosis esetén és a terhesség II. és III. trimeszterében (teratogenitás).
- Fokozott odafigyelést igényel K⁺-túlsúly, K⁺-megtakarító diuretikumok, gyulladásgátlók és β -blokkolók együttes alkalmazása.
- Vegyületek: **captopril, enalapril, cilazapril, perindopril, benzazepril, lisonipril, fosinopril, spirapril, quinapril, ramipril.**

➤ Angiotenzin receptor blokkolók (ARB-k)

- Ezek a vegyületek szelektív AT₁-receptor antagonisták, így a karboxiláz-A enzim működését nem befolyásolják. Ennek következménye:
 - bradykinin-szint nem változik (nincs szárazköhögés);
 - AT₂-receptorok protektív hatásai megmaradnak.
- Vegyületek: **losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan.**
- Az ACE-gátlókkal és az ARB-ekkel kapcsolatban felhívták a figyelmet arra, hogy rontja a vesefunkciót, ezért bármely vese eredetű betegségben óvatosan adjuk! 2004-ben publikálták a LIFE study eredményeit, amit nagy betegcsoporton, randomizált, prospektív módon igazoltam hogy a losartan adható komplikáció nélkül akár <30 ml/óra GFR mellett is.
- Várható, hogy a későbbiekben a többi ARB-ről, illetve ACE-inhibitorról is kiderül hasonló tulajdonság.

25.

Angina pectoris kezelésében használt gyógyszerek.

➤ Angina pectoris kezelése

- Az angina pectoris mellkasi fájdalommal, gyakran verejtékezéssel, sápadtsággal, cianozissal, nehézlégzéssel járó tünetegyüttes, melynek hátterében akut coronaria-keringési elégtelenség áll, aminek a következménye szívizom ischaemia.
- Angina pectorisban a legfontosabb kóros változások a következőket érintik:
 - szívfrekvencia;
 - kontraktilitás;
 - falfeszülés.
- Angina pectorisban a legfontosabb gyógyszerek:
 - nitrítok és nitrátok;
 - kalcium antagonisták;
 - β -blokkolók.

➤ Nitrítok és nitrátok

- A szerek NO-n keresztül fejtenek ki vazodilatátor hatást. Ez elsősorban a vénás oldalon jellemző, tehát főleg a preload-ot csökkentik, de direkt értágító hatással vannak az arteriolákon és a koronáriákon is.
- Ép koszorúerek mellett egyaránt tágítják a subepicardiális főágakat és az intramurális ágakat is, míg szűkület vagy elzáródás mellett a kollaterális ágakat tágítják inkább, így javul a subendocardiális keringés a subepicardiális terület kárára.
- A nitrátokkal szemben ún. **nitráttolerancia** alakulhat ki. Ennek magyarázata, hogy a hatáshoz –SH csoportokkal rendelkező szabad fehérjéknek kell a rendelkezésre állni, melyek 24 órás tartós nitráthatás mellett elfogynak. Ezért fenntartó dózisban általában nappal kapja a beteg a gyógyszert, éjszakára azonban nem.
- **1. Nitroglycerin.**
- Szerkezetileg glicerín-trinitrát. Hatása a cGMP emelése révén a MKL defoszforilációja, így vazodilatáció. Kisebb dózisban preloadot csökkent, közepes dózisban coronáriát is tágít, nagyobb dózisban afterloadot is csökkent.
- Akut esetben 0,5-0,8 mg sublingualisan vagy lassú cseppszámú infúzióban iv. adjuk. Krónikus esetben retard készítményből adunk 2,6 mg-os per os reggel. Alkalmazható bőrtapasz formájában is.
- Inhalációs (amylum nitricum), sublingualis illetve parenterális alkalmazás mellett gyorsan fejti ki a hatását, ami ½-1 órán át tart. Per os a hatás később kezdődik, de tovább tart, transdermalis tapasz formájában pedig még inkább.
- **2. Isosorbid dinitrát.**
- Lassabban szívódik fel, mint a nitroglycerin, sublingualisan és per os alkalmazzuk. A hatás lassabban alakul ki, de tovább tart. Fenntartó dózisa napi $2 \times 20-30$ mg.
- **3. Isosorbid mononitrát.**
- A májat kikerülve mononitrát formájában azonnal a célsejthez jut. Fenntartó adagja napi 40-100 mg.

➤ Kalcium antagonisták

- A vaszkuláris simaizomban csökkentik az intracelluláris kalciumkoncentrációt. Elsősorban az afterload-ot csökkentik.
- Antianginás terápiában elsősorban DHP-eket (**nifedipin** és társai) és benzothiazepineket (**diltiazem**) használunk.

➤ Béta-blokkolók

- A szerek igaz ugyan, hogy negatív inotrop hatásúak, de a negatív kronotropia miatt számottevően képesek csökkenteni a szív oxigénigényét, illetve a dystolé elnyújtása miatt javítják a subendocardiális áramlást.
- Elsősorban a cardioszelektív β_1 -receptor blokkolókat alkalmazzuk, mivel a koronáriákon β_2 -blokkolással kontrakciót hozhatunk létre. Épp ezért Prinzmetal anginában β -blokkoló adása kontraindikált.
- Vegyületek: **metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol.**

➤ Anticoaguláns terápia

- ISZB-ben a thrombotizált koronaria-plaque kialakulásának megelőzésére napi 100 mg **ASA**-t alkalmazunk.
- Szalicilát érzékenység esetén egyéb thrombocytá ellenes gyógyszerek is alkalmazhatók, mint pl.: ticlopidin, abciximab, stb.
- Instabil anginában, illetve AMI-ban natrium-heparin adható rendszeres aPTI illetve INR kontroll mellett, vagy akut thrombolysis végezhető plazminogén aktivátorokkal (**tPA**, **streptokinase**, stb.).

➤ NO-n keresztül ható vazodilatátorok

- **1. Nitroglycerin.**
- Az érfalban a nitroglycerinből NO keletkezik, aminek hatására a vaszkuláris simaizomban emelkedik a **cGMP** szintje (guanil-cikláz aktiváció), ez pedig vazodilatációval jár. A hatás kifejezettebb a vénás oldalon (preload csökkenés), de a nitrátoknak arteriola-dilatátor hatása is van (afterload csökkenés).
- Vérnyomáscsökkentőként nitroglycerint akut esetekben, hypertoniás krízisben alkalmazunk leginkább.
- Krónikus kezelésben, mint antianginás szert használjuk.
- **Mellékhatásként** hypotonia, reflextachycardia, collapsus, fejfájás jelentkezhet.
- **2. Nitropusszid-nátrium.**
- Gyorsan bomló vízdoldékony só, melyet hypertoniás krízis esetén 0,5-10 µg/ttkg/perc dózisban infúzióban adjuk. Indikációja még a hypotensiót kívánó műtét és a más gyógyszerekre refrakter szívelégtelenségben az azonnali hatás kívánalma (mitrális- vagy aortainsuffitietia).
- Szintén NO-n és cGMP-n keresztül fejti ki a hatását, de a nitroglycerinnel ellentétben, ezzel a vegyülettel szemben nem alakul ki tolerancia. Hatása kb. 30 másodperc alatt alakul ki és kb. 3 percig tart, mert a keringésben gyorsan cianogénné, majd cianiddá, végül a májban szulfocianiddá alakul.
- A szulfocianid 3 nap alatt ürül a szervezetből, így a legfőbb **mellékhatások**ért ez a metabolit a felelős: hypotonia, tejsavas acidózis, fáradtság, hányás, dezorientáltság, veseelégtelenség, májtoxicitás, hypothyreosis.
- **Kontraindikált** súlyos obstruktív szívbillentyű-betegségben.

➤ ATP-függő K⁺-csatorna serkentők

- Ezek a csatornák szerepet játszanak a membrán két oldalán kialakuló egyenlőtlen ionmegoszlásban, különös jelentőségük van az ingerlékenységi állapot szabályozásában.
- **1. Diazoxid.**
- Tiazidokhoz közel álló szerkezet jellemzi, de nincs diuretikus hatása. Közvetlenül az arteriolákat tágítja, a vénákra nincs hatása. Túlzott vérnyomáscsökkenés úgy kerülhető el, ha 0,5-1 mg/ttkg dózist bolusban adunk, majd 5-10 percnként ismétljük a kívánt vérnyomás eléréséig.
- Erősen kötődik plazmafehérjékhez, így infúziós adagolás esetén jóval lassabb, de kontrollálhatóbb hatás érhető el.
- **Mellékhatásként** só- és vízretenció, hyperglycaemia (inzulinomában tartósan alkalmazzuk), hyperuricaemia, tachycardia, uterus-relaxáció, nyálfolyás, íz- és szagérzés zavara jelentkezhet.
- **2. Minoxidil.**
- In vitro hatástalan, az aktív metabolit a májban alakul ki. Szintén csak az arteriolákon van hatása, másodlagos reflexmechanizmus útján növeli a kontraktilitást, a PTF-ot és a szívizom oxigénigényét. Fokozza a reninszekrécíót, a veseáramlás csökkenése miatt rontja a vesefunkciót.
- **Mellékhatásként** reflexes tachycardia, ischaemia, pericarditis, folyadékretenció, hirsutismus jelentkezhet. Célszerű ezért β-blokkolóval és diuretikummal kombinálni.
- Súlyos, más szerre rezisztens, különösen vesebetegséghez társuló hypertonia kezelésére alkalmazzuk.

➤ Ismeretlen mechanizmusú vazodilatátor

- **1. Dihydralazin.**
- Hatékonyan tágítja az arteriolákat, a TPR csökkentése révén jobban csökkenti a diastolés, mint a systolés nyomást. Fokozza az agyi-, coronaria- és a vesekeringést.
- Mivel a TPR gyorsan csökken, intenzív kompenzáló mechanizmusokat vált ki: a szívfrekvencia és a kontraktilitás fokozódik, a szívizom oxigénigénye nő, a plazma renin-aktivitás nő, folyadékretenció alakul ki.
- Ezért kombinálni kell β-blokkolókkal és diuretikumokkal. Csak súlyos hypertoniában alkalmazzuk.
- **Mellékhatásként** kipirulás, melegségérzés, súlyos arteriolasclerosis esetén stael-jelenség, zsigeri szervekben keringési elégtelenség (hypoxiás területen elmarad a vasodilatáció → lépfarktus, mesenterialis infarktus, stroke).

26. Antihyperlipidémiai szerek.

➤ Hyperlipidaemia kezelése

- A **hypercholesterinaemia** kezelésében a máj LDL-receptorainak, mint a legfőbb koleszterin „eltüntető” faktoroknak a működésfokozása a cél. Ezt szolgálja a kívülről bevitt koleszterin és zsírok csökkentése, az epesavkötő gyanták és a HMG-CoA reduktáz gátló statinok.
- A koleszterinszint csökkentését telítetlen zsírsavak bevitelével lehet a legkönnyebben elérni: linolénsav, omega-3 és omega-6 zsírsavak.
- A **hypertrigliceridaemia** pancreatitisszel fenyeget. A kezelés fő pillérei a súlyfelesleg megszüntetése, a fizikai aktivitás fokozása, alkohol megvonása, zsírszegény diéta. Gyógyszerként fibrátokat, nikotinsavat, kombinált hyperlipidaemiában HMG-CoA reduktáz gátlókat alkalmazunk.
- A hyperlipidaemiában alkalmazott gyógyszerek különböző hatásmechanizmussal a plazmalipoproteinek összetevőit, arányait változtatják meg, de általában nem hatnak az atheromás plakkokra.
- A szerek két csoportra oszthatók:
 - major szerkezetek (epesavkötők, statinok, nikotinsav);
 - minor szerkezetek (fibrátok, probucol).

➤ Epesavkötők

- Anioncserélő gyanták, melyek megkötik az epesavakat a bélrendszerben, megszakítva ezzel azok enterohepatikus körforgását. Így a máj az új epesavak szintéziséhez a szervezet koleszterinkészletét kényszerül felhasználni. Ahogy csökken a máj koleszterintartalma, úgy nő az LDL-receptorok denzitása, és a HMG-CoA-reduktáz aktivitása.
- Ezzel a máj koleszterintartalma visszaáll az eredetire, ami mellett a keringő LDL-frakció csökken.
- Vegyületek: **chlestyramin, colestipol**.
- Már az első hét után 10-55%-kal csökkentik az LDL-koleszterinszintet, átmenetileg emelhetik a VLDL-frakciót (kompenzatórikus koleszterin-bioszintézis).
- **Mellékhatásként** puffadás, hasi dyscomfort, székrekedés jelentkezhet. Gátolhatják szívglikozidok, thyroxin, propranolol, antikoagulánsok, thiazidok, tetracyclin, furosemid, statinok felszívódását.

➤ Statinok

- Ezek a vegyületek a HMG-CoA-reduktázt gátolják, mely enzim az endogén koleszterinszintézis meghatározó reakcióját katalizálja. Ahogy csökken az endogén koleszterinszintézis, úgy emelkedik az LDL-R denzítés, ezzel tovább csökkentve a keringő LDL-frakciót.
- Vegyületek: **lovastatin** (10-20 mg), **simvastatin** (5-10 mg), **pravastatin** (10-20 mg), **fluvastatin** (10-20 mg).
- Dózisfüggően 25-45%-kal csökkentik az LDL-szintet, de hatásukra szintén csökken a TG- és a VLDL-szint, valamint kis mértékben emelkedik a HDL-szint. Epesavkötőkkel és nikotinsavval kombinálva több, mint 70%-os LDL-szint csökkenés érhető el.
- Erőteljes fist pass jellemző, az orális adagnak 5%-a kerül a vérbe.
- **Mellékhatásként** a máj transzaminázaktivitásának emelkedése, myopathia, rhabdomyolysis, veseelégtelenség, cataracta alakulhat ki. A legsúlyosabb mellékhatások előfordulásának kockázata emelkedik, ha a szert kombináljuk nikotinsavval, fibrátokkal vagy erythromycinnel. Terhességben magzati károsodásokat okozhatnak.

➤ Nikotinsav

- A nikotinsav a B-vitaminok közé tartozik, de ezzel nincs összefüggésben a lipidszintet csökkentő hatása. Hatásának hátterében a **plazma lipoprotein-lipáz aktivitásának serkentése** áll.
- Gátolja a VLDL-szintézist, ami annak következménye, hogy csökken az enzimgátlás miatt a lipolízis, a TG-szintézis és a VLDL-TG-transzport. A VLDL-szekréció csökkenése illetve a megnövekedett clearance az LDL részecskék csökkenéséhez vezet. Ismeretlen mechanizmussal növeli a HDL-szintet.
- **Mellékhatásként** az arcon és a felső testfelel jelentkezhet kipirulás, viszketés (vsz. PG-hatás) jelentkezhet, ezenkívül dyspepsia, hányás, hasmenés, fekély, bőrszárazság, hyperpigmentáció, májfunkciós zavarok, serum transzamináz aktivitás fokozódás, sárgaság, májelégtelenség jelentkezhet.
- **Kontraindikált** a használata gyomorfekély és májelégtelenség esetén.

➤ **Fibrátok**

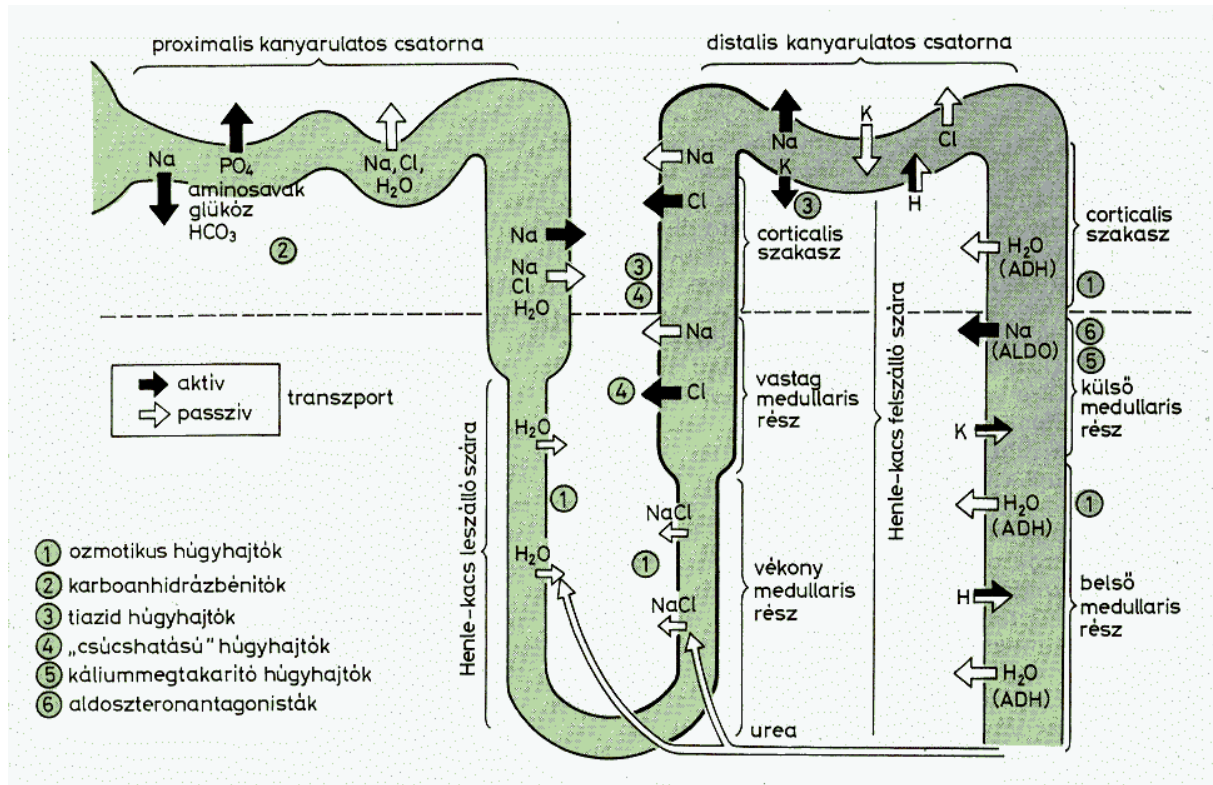
- Szintén a **plazma lipoproteinlipáz aktivitását** fokozzák. Főleg TG-szintet csökkentenek, elsősorban a VLDL szintjét csökkentik, és kissé emelik a HDL-frakciót, változó módon befolyásolják az LDL-frakciót.
- A VLDL fokozott lebomlása miatt több IDL keletkezik. Ha ezt a kínálatot a máj kapacitása győzi felvenni, akkor az LDL-szint nem változik. Ha nem győzi, akkor emelkedik az LDL-frakció.
- Vegyületek: *fenofibrát, bezafibrát, gemfibrozil [Lipdil 600 mg], ciprofibrát.*
- Táplálékkal együtt fogyasztva jól felszívódnak.
- Mellékhatásként bőrpír, urticaria, hajhullás, fehfájás, myalgia, impotencia, anaemia, hasi dyscomfort jelentkezhet.

➤ **Probucol**

- Úgy csökkenti az LDL-szintet, hogy a TG-szint nem változik. Az LDL-csökkenés 10-20%-os is lehet, de lehet 0% is, de következetesen csökkenti a HDL-szintet.
- Fokozza a máj LDL-felvételét, de valószínűleg nem csak a receptorszám emelésén keresztül.
- Felhalmozódik a zsírszövetben, hatása 2-3 hónap után jelentkezik, majd legalább hat hónapig kimutatható. Az egyik legerősebb lipofil antioxidáns, számos kísérletben kivédte az atherosclerosis kialakulását.
- **Mellékhatásként** a gastrointestinális tünetek, fejfájás, szédülés, QTc-növelés. Óvatosan adható antiarrhythmiaszerekkel (I. és III. csoport), triciklikus antidepresszánsokkal, fenotiazinokkal.
- **Kontraindikált** infarktusbán és terhesség alatt.

27. Diuretikumok

➤ Renális transzport-rendszerek, farmakológiai támadáspontok



➤ Karboanhidráz-bénítók

- **1. Acetazolamid.**
- Szulfonamid szerkezetű vegyület, így gondolni kell keresztallergiára ismert antibiotikum allergia esetén. A CA a proximális tubulussejtek lumenális és basolateralis membránjában helyezkedik el, ahol a $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ reakciót katalizálja. A lumenális membránban elhelyezkedő $\text{Na}^+:\text{H}^+$ antiporter aktivitásának eredményeképpen a lumenbe kerülő H^+ reakcióba lép a filtrált HCO_3^- -tal, és szén-sav keletkezik, ami vízre és széndioxidra disszociál.
- Az acetazolamid az enzim reverzibilis nem kompetitív inhibitora. Hatására gátlódik a $\text{Na}^+:\text{H}^+$ -csere is, és csökken a H^+ -ürítés. Ahogy csökken a protonürítés, úgy csökken a bikarbonát visszaszívás is, és alkalikus vizelet keletkezik.
- A $\text{Na}^+:\text{H}^+$ -csere gátlásának fontos következménye, hogy nátrium marad vissza a lumenben, ami ozmotikusan vizet visz magával. Így alakul ki a diurézis.
- Hosszabb kezelés esetén metabolikus acidózis alakul ki, majd a kompenzációs mechanizmusok miatt acidotikussá válik a vizelet. Emiatt fokozódik a klorid-visszaszívás, és hyperchloraemia alakul ki. A hyperchloraemiás acidózisban a CA nélkül is lezajlik a reakció, é proton-szekréció lesz az eredmény, tehát a diuretikus hatás megszűnik. Így fenntartani csak akkor lehet az acetazolamid hatását, ha a lúgosítjuk a vizeletet bikarbonát-infúzióval.
- A CA-bénítók hatástalanok metabolikus acidózisban, és fokozott a hatásuk metabolikus alkalózisban.
- **Mellékhatásként** metabolikus hyperchloraemiás acidózist és hypokalaemiát, cirrhosisban dezorientációt, csontvelő-károsodást, interstitialis nephritist, kalciumkő képződést, secunder hyperaldoszteronizmust okozhat.
- **Indikációja** szűk zugú glaucoma, Meniére-szindróma, szerves savak detoxikálása, sav-bázis egyensúly helyreállítása metabolikus alkalózisban.
- **Kontraindikált** súlyos vese- és májbetegségben, mellékvesekéreg-elégtelenségben, Na^+ - és K^+ -hiányban, hyperchloraemiás metabolikus acidózisban, terhességben.

➤ **Kacsdiauretikumok vagy „csúcshatású” diuretikumok**

- Ezek a vegyületek a Henle-kacs felszálló szegmensében gátolják a Na^+ -visszaszívást. Hatásuk gyors, és rövid ideig tart.
- Ezen a területen a nátrium a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ szimporterrel ürül, amihez az energiát a bazolaterális K^+/Na^+ -pumpa biztosítja. A kacsdiauretikumok gátolják mind a nátrium, mind a klorid reabszorpcióját, és csökkentik a transepitheliális lumenpotenciált (fiziológiásan a lumen pozitív), aminek egyidejűleg kalcium és magneziumvesztés is az eredménye. Emiatt viszont csökken az interstitiumban az ozmotikus grádiens, így megszűnik a vese koncentráció-hígító képessége. Ezt segíti, hogy a kacsdiauretikumok fokozzák a vasa recta áramlását, ami tovább mossa az interstitiumot.
- Mivel megnövekedett a tubuláris folyadék és nátrium mennyisége, valamint csökken az extracelluláris térfogat és fokozódik a renin-elválasztás, ami emelkedett aldoszteron-elválasztáshoz vezet, így fokozódik a káliumürítés.
- **Szulfonamid vegyületek** (gátolják a húgysavürítést): *furosemid, torsemid, piretanid, bumetanid*.
- **Nem szulfonamid vegyületek** (erős húgysavürítők): *etakrinsav, ticrynafen, indacrinum*.
- **Mellékhatásként** exsiccosis, hyponatraemia, hypokalaemia, hyperurikaemia, hypomagnesaemia, metabolikus alkalózis, émelygés, hányás, hányinger alakulhat ki. Az etakrinsav szédülést, süketiséget, fülzúgást okozhat.
- **Indikációjuk** akut tüdőoedema, asthma cardiale, agyoedema, cardialis, hepaticus és renalis oedémák, hypertonia, nephrosis és krónikus veseelégtelenség, akut veseelégtelenség korai fázisa, szisztémás hyperkalcaemia, nehézfém mérgezés (bivalens kationokat ürít).
- **Kontraindikált** anuriában.

➤ **Tiazidok**

- **Mindegyik szulfonamid-szerkezet.** A distális kanyarulatos tubulus luminalis membránjában működő $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ szimportot bénítják (valószínűleg kompetícióban vannak a kötőhelyért a kloriddal), így a NaCl transzportot bénítják. Erős affinitásuk van a vesekéreghez és másodlagosan hatnak a proximális tubulusban is.
- Hatásuk gyengébb a többi diuretikumnál, ami érthető, ha figyelembe vesszük, hogy a támadáspontjuk helyén a filtrált nátriumnak már 90%-ka visszaszívódott. A szerek érdekessége, hogy a hatás kifejtéséhez maguknak is filtrálódniuk kell, és a tubuláris lumenben kell lenniük.
- Jelentős mértékű K^+ -ürítést eredményeznek, ami a disztális tubulus megnövekedett nátriumkínálatának és a fokozott aldoszteron-elválasztásnak az eredménye. Akut hatásukban fokozzák a húgysavkiválasztást, míg krónikus alkalmazás esetén éppen hogy visszatartják. Krónikus alkalmazás során a proximális tubulusban és a distális kanyarulatos csatornában fokozzák a kalcium visszaszívást, míg a magnesium esetén az ürítést fokozzák.
- **Mellékhatásként** hypokalaemia, akut köszvényes roham, diabetogen hatás, emelkedett LDL- és TG-szint, hyponatraemia, hypovolaemia, emelkedett serum BUN- és CN, hyperammonaemia, szédülés, GI-dyscomfort alakulhat ki.
- **Indikációjuk** decompenzált keringés, máj- és/vagy veseelégtelenség okozta ödémák, paradox módon diabetes insipidus (ekkor csökkentik a diuresist), hypercalciuria, osteoporosis, kombinációban hypertonia.
- Vegyületek: *hydrochlorothiazid, clopamid [Brinaldix], chlorthalidon [Hygroton], indapamid*.

➤ **Epitheliális nátrium-csatorna gátlók (amilorid)**

- A késői distális tubulusban és a gyűjtőcsatorna luminális membránjában gátolják a nátrium belépését. Fiziológiásan ezen a területen a membrán nagymértékben permeabilis a nátriumra nézve, aminek következtében a membrán depolarizálódik. A feszültségkülönbség lesz az, ami a hajtóerőt képez a káliumcsatornán keresztül a lumenbe irányuló K^+ -transzportnak.
- A többi diuretikum hatására erre a területre már megnövekszik a tubuláris folyadék nátriumtartalma, ami fokozza a káliumszekréciót.
- Az *amilorid* és a *triamteren* az itt elhelyezkedő nátriumcsatorna gátlásával egyrészt csökkenti a tubuláris nátriumkoncentrációt, másrészt pedig a kálium szekrécióját. Mivel a kálium-mozgást itt proton-szekréció is követné, így az is elmarad, enyhén alkalotikus vizelet képződik.
- **Mellékhatásként** hyperkalaemia, csökkent glukóztolerancia, fotoszenzibilizáció és vesekő jelenhet meg.
- **Indikációja** különböző eredetű oedémák jelenléte, illetve inhalált amilorid adható CF-ban, amikor is a szekrécióm víz tartalma ezzel fokozható.

➤ **Aldoszteronantagonisták (*spironolacton*)**

- Az aldoszteronnak a distalis tubulus hámsejtjeiben vannak magi receptorai, melyek ligandkötésre olyan csatornákat helyeznek a luminális membránba, melyek megnövelik a nátrium- és vízpermeabilitást. Ennek hatására fokozódik a lumen elektronegativitása, így a proton és kálium szekréciója.
- A *spironolacton* kompetitív módon gátolja az aldoszteron-receptorokat. Jól szívódik fel, a májban gyorsan metabolizálódik, aktív metabolitja a **canrenon** és a **canreonat**.
- **Mellékhatásként** cirrhisban metabolikus acidózis alakulhat ki, ezenkívül megjelenhet hasmenés, gastritis, gyomorvérzés, letargia, ataxia, zavartság, gynecomastia.
- A szer kifejezetten jó primer és szekunder aldoszteronizmusban.

➤ **Ozmotikus diuretikumok**

- Ezek a szerek szabadon filtrálódnak, majd egyáltalán nem, vagy csak kis mértékben kerülnek visszaszívásra. Elsősorban a Henle kacsban csökkentik a nátrium- és vízvisszaszívást, másodsorban, pedig a proximális tubulusban ozmotikusan vizet kötnek meg.
- Fokozzák a medulla keringését, ezzel mintegy kimosva az interstitiumot, tehát csökkentve az ozmotikus gradienst. Az ozmotikus aktivitásuk miatt csökkentik a gyűjtőcsatornák területén is a vízvisszaszívást.
- Vegyületek: **mannitol**, **glycerin**.
- Ezeket iv. adjuk. Az EC folyadéktér expanzióját okozzák, így cardiális decompenzációban veszélyes lehet. Legfőbb alkalmazási területük fenyegető akut veseelégtelenség, illetve emelkedő ICP.

28. A légzőrendszer farmakológiája

➤ **Brochodilatátorok**

▪ **1. Béta-2-agonisták.**

- Noha a bronchusizomzatnak szimpatikus beidegzése nincsen, a β_2 -receptorok vannak, melyek fiziológias körülmények között a keringő catecholaminokra érzékenyek. Izgalmuk hatása a simaizomsejtben a cAMP-szint emelkedés, majd relaxáció.
- Vegyületek: *fenoterol, salbutamol, salmeterol, clenbuterol, bambuterol, carbuterol, metaproterenol, terbutalin, hexoprenalin, isoprenalin.*
- A készítményeket elsősorban inhalációs készülékekből aeroszolként adagoljuk. Hatástartamuk között elkülöníthetünk azonnal hatókat (akut terápia) és tartós hatásúakat (fenntartó terápia).
- **Mellékhatásként** arrhythmia, palitáció, angina, reflexes tachycardia, tremor, tonusos izomgörcs jelentkezhet.

▪ **2. Xantinszármazékok.**

- A xantinok hatásainak magyarázatára több mechanizmust feltételeznek:
 - foszfodiészteráz gátlás → emelkedik a cAMP;
 - adenozinreceptor antagonisták;
 - direkt vagy indirekt módon befolyásolják az intracelluláris kalciumkoncentrációt.
- Hatásukra bronchodilatáció, a nyálkahártyában antigén által kiváltott késői túlérzékenységi reakció gátlása, a KIR-ben csökkent fáradtságérzet, egyéb stimuláció, később szorongás, izgatottság, alvászavar, tremor, vagus-, vasomotor- és légzőközpont izgalom, pozitív kronotropia és inotropia, perifériás értágulat, agyi érszűkület, enyhe diuretikus hatás, fokozott sósav- és emésztőnedv termelés következik be.
- Indikációjuk asthma bronchiale, koraszülöttek apnoeja.
- Vegyületek: *theophyllin, aminophyllin, coffein, theobromin.*

▪ **3. Muszkarinantagonisták.**

- Általában kombinációban kerül alkalmazásra β_2 -mimetikumokkal. Gátolják a n. vagus idegvégződésekből az ACh felszabadulást, így gátolják a bronchoconstríktiót és a fokozott váladékképződést.
- Vegyület: *ipratropium bromid, tiotropin.*
- **Mellékhatásként** szimpatikus izgalmi tünetek jelentkezhetnek.

➤ **Gyulladáscsökkentők**

▪ **1. Glukokortikoidok.**

- Csökkentik az asthma patogenezisében szereplő gyulladásos folyamatok többségét. Gátolják az AA képződést, így csökken a PG-k és a PAF szintézise is. Csökken az IL-ok szintézise, így csökken a lobsejtek migrációja, proliferációja és differenciálódása is.
- A készítményeket mikródózisú aeroszol, illetve turbóhaler rendszerben adjuk, súlyosabb esetben per os, vagy akutan parenterálisan.
- **Mellékhatásként** a szteroideok szisztémás hatásaival kell számolni, melyek megjelenésének annál nagyobb a kockázata, minél régebb óta alkalmazzuk a szereket.
- Vegyületek: *beclomethason, budesonid, dexamethason, fluticason.*

▪ **2. Cromolynok.**

- Ezeknek a szerekeknek nincs közvetlen bronchodilatátor hatásuk. Asthmabronchialeban profilaktikusan alkalmazzuk őket. Hatásmechanizmusukat tekintve, ún. **hízósejt stabilizálók**. Stabilizálják a hízósejteket és az eosinophil granulocytákat, gátolják a hisztaminfelszabadulást és a leukotriének szintézisét.
- Amennyiben hatnak, akkor 3-4 hónap után csökken a bronchusizomzat hiperreaktivitása.
- Vegyületek: *cromolyn, nedocromil*

▪ **3. Antihisztaminok.**

- Annak ellenére, hogy az asthma patogenezisében a hisztaminnak fontos szerepe van, a klasszikus H₁-antagonisták nem váltak be. Ennek oka főleg a szedatív hatás és a szerek gyenge hatáserevése.
- Vegyületek: lásd: B/17.

▪ **4. Leukotrién hatást gátlók.**

- A **zafirlucast** leukotrién receptort antagonizál (LTD₄-R), így nem tudja az LTD₄ kifejteni a hatását. Elmarad a bronchusgörcs, a bronchus hiperreaktivitás, a mucosaödéma és váladék hiperszekréció.
- Különösen jó a hatékonysága az aspirin által kiváltott aszthmában.

- A **zileuton** az 5-lipooxigenáz inhibitora, így már a leukotrién szintézise is gátoltá válik alkalmazása mellett.
- **5. Egyéb, ún. lassú gyulladáscsökkentők.**
- A **methotrexat** és az aranytartalmú **auranofin** krónikus, szisztémás kortikoszteroid kezelésben részesülő asztmás betegeken csökkentik a bronchusok hyperreaktivitását, redukálni lehet mellettük a steroidokat.

➤ **Köhögéscsillapítók**

- A köhögés egy bonyolult reflex, melynek feladata a légutakba került idegen anyagok eltávolítása. A receptorok a nyálkahártyában helyezkednek el, az afferens rostok a n. vagus, n. laryngeus superior, n. glossopharyngeus és n. trigeminus útján haladnak.
- A produktív köhögést, mely nyákot, idegen anyagot távolít el a légutakból, nem kell csökkenteni. Az improduktív köhögést azonban igen.
- **1. Codein.**
- Természetes gyenge μ -agonista, kifejezett köhögéscsillapító hatással. Az agytörzsi köhögési központ ingerlékenységét csökkentik. Használhatók a félszintetikus származékok is: **ethylmorphin**, **dihydrocodein**, **dextrometorphan**.
- **2. Butamirat, Pentoxiverin.**
- Szintén centrális támadáspontú, de nem opioid szerkezetű köhögéscsillapítók.
- **3. Prenoxdiazin.**
- A szer a légutak nyálkahártyáján található receptorok érzékenységét csökkenti.

➤ **Köptetők**

- Azok a vegyületek, melyek segítik a köpet kiürülését a légcsőből, három csoportba sorolhatók:
 - **secretolyticumok** (szekréció csökkentők);
 - **mucolyticumok** (viszkózitás csökkentők);
 - **secretomotoricumok** (eltávolítás elősegítők).

➤ **Secretolyticumok**

- **1. Ipecacuanha és Emetin.**
- Az ipecacuanha gyökér egyik alkaloidja az emetin, amely kis dózisban secretolyticum, nagyobb dózisban hánytató. Emetint tartalmaz a [Radipon] és a [Libexin combinatum].
- **2. Guajacol.**
- Bükkfakátrány lepárlásával nyerhető. Krónikus bronchitisben csökkenti a szekréciót és elősegíti a tapadó nyák elfolyósítását. Kalium guajacolsulfonicumot tartalmaz az [Erigon] és [Fagifor] szirup.

➤ **Mucolyticumok**

- **1. Bromhexin.**
- A lizoszómák képződésének fokozásával és a hidrolázok serkentésével segíti a savanyú poliszacharidok hasítását, illetve fokozza a mucocilliaris clearance aktivitását. Adható inhalációs készítményként, per os, vagy parenterálisan.
- **2. Ambroxol.**
- A bromhexin aktív metabolitja, annak hatásain kívül surfactant hatással is rendelkezik: csökkenti a felületi feszültséget, így csökken a mucus letapadása az epitheliumhoz.
- **3. Acetylcystein.**
- Szabad SH-csoportokkal rendelkezik, amivel bontja a nyák glicoproteinjeinek diszulfid hídjait, a DNS depolimerizációjával csökkenti a purulens váladék viszkózitását. Antioxidáns hatása is van.
- **4. Carbocystein.**
- Nem tartalmaz szabad SH-csoportokat. Intracellulárisan hatva csökkenti a viszkózus nyák termelését.

➤ **Felületaktív anyagok**

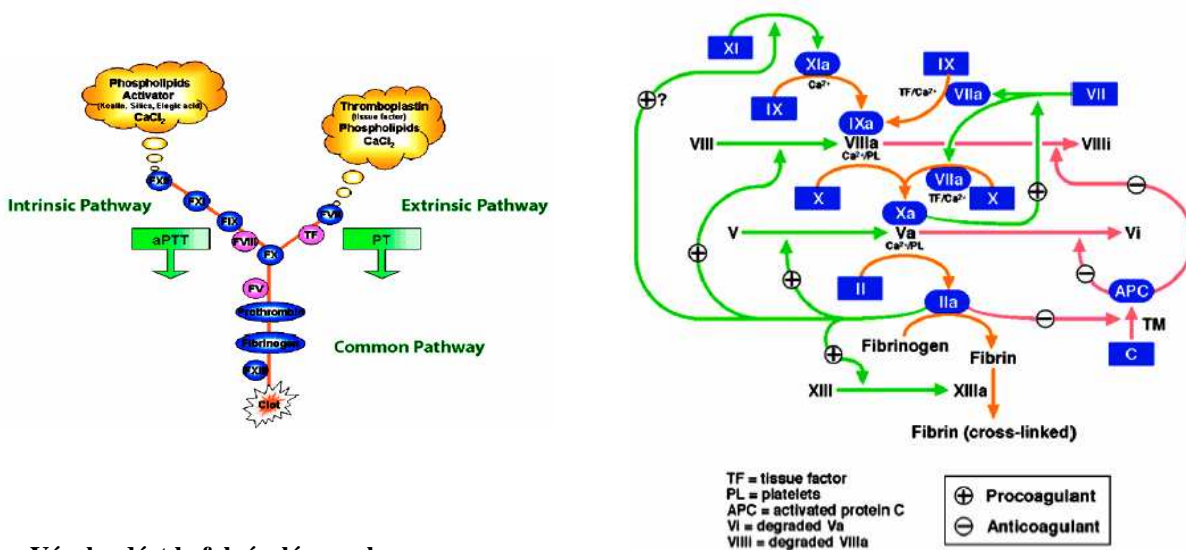
- A felületaktív anyagok vagy surfactantok neutralis lipidek és proteinek keveréke. Csökkentik az alveolusok felületi feszültségét, így a kilégzés végén az alveolusok nem kollabálnak. Segítik a levegő egyenletes eloszlását, megkönnyítik a gázkicserélődést és a nyák transzportját.
- Koraszülöttekben az éretlen pneumocytá II. funkció miatt surfactant hiány van, ami IRDS-hez vezet

29.

Antikoaguláns, vérzéscsillapító gyógyszerek

➤ Véralvadás

- Vérzés akkor keletkezik, ha az érfal megsérül. Az érfal sérülése a következő eseménysort váltja ki:
 - vasospasmus;
 - thrombocytá-adhézió és aggregáció → fehér thrombus;
 - koaguláció → vörös thrombus
 - fibrinolysis;
 - sejtproliferáció, repair.
- A nyugalomban keringő thrombocyták kis, korong alakú, sejtmag nélküli sejtek. Aktivációjuk az érfal sérülésére következik be, amikor is a kollagén, mint idegen felszín jelenik meg.
- A thrombocyták aktivációja a következő utakon történhet meg:
 - kollagén kontaktus;
 - felszíni G-protein kapcsolt receptorok agonistái:
 - » thrombin;
 - » ADP;
 - » szerotonin;
 - » adrenalin (α_2 -receptoron).
- A thrombocyták aktivációjának eredménye a TXA₂-termelés, ami a vérlemezke aggregátum kialakulásához szükséges.
- A felszíni GP IIb/IIIa receptorok fibrinogént és egyéb RGD-szekvenciával bíró fehérjéket kötnek, majd ezek hidakat képeznek a thrombocyták között.
- A véralvadási kaszkádban szerinproteázok által katalizált limitált proteolízis zajlik, aminek a végeredménye a fibrinogén oldhatatlan fibrinné történő alakítása.
- A fibrinolízis lényege, hogy a plazminogén plazminná alakul, majd a fibrint proteolitikusan lebontja.



➤ Véralvadást befolyásoló szerek

- A véralvadás –az aktuális igénynek megfelelően– három helyen befolyásolható:
 - **véralvadást gátló készítmények** (antikoagulánsok, antithrombocytá szerek);
 - **véralvadást elősegítő készítmények** (haemostypticumok, vérzéscsillapítók);
 - **alvadékkoldók** (thrombo-/fibrinolitikumok).

➤ Antikoagulánsok

- Azokat a gyógyszereket nevezzük antikoagulánsoknak, melyek a véralvadási kaszkádot (szekunder alvadási rendszer) gátolják. Hatásmódjuk kettős:
 - **kötődés a véralvadási faktorokhoz, és azok inaktiválása**
 - » **inaktiváló komplex részeként** (heparin, LMWH, danaparoid, fondaparinux);
 - » **direkt módon** (hirudin, bivalirudin, argatroban, ximelagatran);
 - **faktorok szintézisének gátlása** (cumarinok).

- **1. Heparin.**
- Negatív töltésű glucosaminoglycan (5-30 kD), szulfatált mucopolysaccharidok heterogén keveréke.
- Két formája létezik:
 - **NFH** → nem frakcionált heparin;
 - **LMWH** → kis molekulatömegű heparin (1-10 kD).
- In vivo a hízósejtek termelik, aminek jelentősége kicsiny. Nagyobb lehet a **heparán-szulfáté**, amit az endothelsejtek termelnek.
- **Hatásmechanizmus.** Funkcionális egysége egy pentasaccharid, ami az **antitrombin III**-hoz kötődik, és annak aktivitását 1000-szeresére növeli. Az antitrombin III közvetlenül a trombint és a Xa faktort inaktíválja.
- A 18 monoszacharid egységnél hosszabb heparinok (NFH) mind a trombint, mind pedig a Xa faktort inaktíválják 1:1 arányban, míg LMWH esetében ugyanez a hatás 4:1 arányú a trombint javára.
- **Farmakokinetika.** Rossz felszívódás jellemzi, ezért parenterálisan alkalmazzuk (iv. vagy sc.) Sc. alkalmazás esetén az NFH 30%-a szívódik fel, de a biológiai hasznosulás bizonytalan, míg az LMWH biológiai hasznosulása >90% és stabil.
- Az NFH endothelhez, plazmafehérjékhez és macrophagokhoz kötődik, ezért a kezelés kezdetén először ezeket a kötőhelyeket kell szaturálni. Az elimináció is bonyolultabb.
- Az LMWH nem kötődik jelentősen ilyen módon, így kiszámíthatóbb a dózis-hatás összefüggés és az elimináció.
- Sem az NFH, sem pedig az LMWH nem jut át a placentán.
- Az NFH-nak 60-90 perc a felezési ideje, az LMWH-nak 2-4 óra.
- **Klinikai alkalmazás – NFH.** Indikációja mélyvénás thrombosis, akut tüdőembolia, artériás embolizáció, AMI, uAP kezelése, postoperatív vénás thrombosisok és visszatérő thromboemboliák profilaxisa.
- A terhesség alatti antikoaguláns terápia választandó szerepe, extrakorporális keringés alvadéghígítása (szívmotor, dialysis gép).
- Profilaktikusan 2-3×5000-7500 NE s.c, vagy 5-7 NE/kg/óra i.v. a dózisa.
- Akut terápiában 5000 NE iv. bolus, majd 1000-1500 NE/óra iv.
- A farmakokinetikája nem megbízható, ezért a hatását monitorozni kell. Cél a kontroll **aPTI 1,5-2,5-szeres** nyújtása.
- **Klinikai alkalmazás – LMWH.** Indikációja azonos az NFH-val. A különböző LMWH készítmények nem azonosak (összetétel, farmakokinetika).
- Profilaktikus dózisa 2500-5000 NE naponta sc.
- Akut kezelésként 175-200 NE/kg sc. naponta 1-szer vagy 2-szer.
- Az LMWH az aPTI-t nem nyújtja meg, így hatásuk ezen a módon nem monitorozható, de erre általában nincs is szükség a megbízhatóbb farmakokinetika miatt. Ha veseelégtelenség miatt mégis szükség van rá, akkor anti-Xa assay módszer jöhet szóba.
- **Nem kívánatos hatások.** Vérzés (súlyosabb 3-6%, letális <1%) előfordulhat.
- A heparin által indukált thrombocytopeniának (HIT) két típusa lehetséges:
 - **I. típus** (5-10%): reverzibilis, általában a kezelés első 4 napján;
 - **II. típus** (0,5-3%): rendkívül veszélyes, antitest mediált vérelemzke aggregáció alakul ki, így paradox módon a thromboembóliás események uralják a klinikai képet.
- Ritka mellékhatások a hajhullás, allergia, enyhe transzamináz emelkedés. Nagyobb adagok esetén csökken az aldosteron szintézis, tartós (3-6 hónap) alkalmazás mellett az osteoporosis gyakorisága nő.
- **Hatás felfüggesztés.** A heparin hatása **protamin-szulfáttal** függeszthető fel. Ez egy erősen bázikus (pozitív töltésű) fehérje, amelyet lazac spermából állítanak elő. A vérben neutralizálja a heparint (az LMWH-t csak nagyobb dózisban).
- **2. Heparinoidok (danaparoid, fondaparinux).**
- A **Danaparoid** heparán-szulfát, dermatán-szulfát és chondroitin-szulfát keveréke. *Elsősorban a Xa faktort inaktíválja*, miközben az antitrombin III hatását fokozza. Csak parenterálisan (s.c.) alkalmazható.
- 100% biológiai hasznosulás jellemző. Felezési ideje 25 óra.
- **II. típusú HIT-ben** alkalmazzuk. Legfontosabb veszélye a vérzés, ami **nem antagonizálható protaminnal!**
- A **Fondaparinux** szintetikus pentasaccharid, a heparin antitrombin III kötő egységének az analógja. *Csak a Xa faktort inaktíválja*. Csak parenterálisan (s.c.) alkalmazható.
- 100% biológiai hasznosulás jellemző. Felezési ideje 15-17 óra.
- Indikációja mélyvénás thrombosis lehet. Nem okoz II. típusú HIT-et, de vérzést okozhat, ami **nem antagonizálható protaminnal**.

▪ **3. Direkt trombin inhibitorok (hirudin, bivaluridin, argatroban, ximelagatran).**

▪ **Hirudin.**

- Az orvosi piócából származik, rekombináns analógjai a **lepirudin** és a **desirudin**.
- Direkt módon a thrombinhoz kötődik, és azt irreverzibilisen inaktíválja.
- Csak parenterálisan alkalmazható, s.c. 100%-ban hasznosul. A vesén keresztül ürül, felezési ideje intakt vese mellett 1-1,5 óra.
- II. típusú HIT esetén heparin helyett adható. Az aPTI-val monitorozható; cél a kontroll 1,5-3-szoros nyújtása.
- Komplikációként vérzés alakulhat ki. Ellenszere nincs.

▪ **Bivalirudin.**

- Szintetikus hirudin-szerű vegyület. Hatása gyorsabban alakul ki, rövidebb ideig tart. Csak iv. alkalmazzuk, eliminációja nagyrészt független a vesétől. PTCA-hoz adjuk.

▪ **Argatroban.**

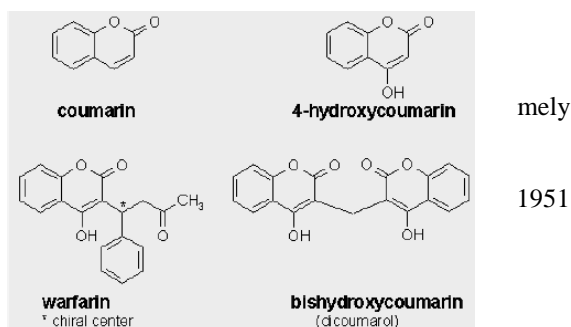
- Szintetikus vegyület. Rövid a felezési ideje, az eliminációja a vese állapotától független, a májától nem. Csak iv. adható, II. típusú HIT esetén adjuk heparin helyett.

▪ **Ximelagatran.**

- Ez az egyetlen olyan trombinantagonista, ami orálisan adva is hatékony. Megbízható, 20%-os biológiai hasznosulás jellemző.
- Prodrug, az aktív metabolit (**melagatran**) argatroban szerű hatásokkal rendelkezik.

➤ **Cumarinok**

- A XIX. században még ismeretlen vegyület helytelenül raktározott silótakarmányokból került szarvasmarhákba, állatokban vérzéses kórképek jelentkeztek.
- 1939-ben azonosították a **dicoumarol**-t, majd 1948-ban warfarin néven patkányirtóként állították forgalomba.óta van jelen a humán gyógyászatban. Négy, egymástól kémiaailag különböző vegyület tartozik a csoportba.



▪ **Hatásmechanizmus.**

- Egyes véralkadási faktorok (II, VII, IX, X és protein C) teljes értékű szintéziséhez egy γ pozícióban történő karboxiláció szükséges, a faktorok glutamát oldalláncán. A γ -karboxi-glutamát (Gla) szükséges a Ca^{2+} -hoz, és azon keresztül a foszfolipidekhez történő kapcsolódáshoz.
- A γ -karboxilációhoz egy másik mozzanat kapcsolódik: a redukált K-vitamin (hidrokinon forma) epoxiddá történő oxidációja.
- A coumarinok gátolják a **K-vitamin epoxid reduktázt**, így nem alakul ki a hidrokinon forma, ami miatt az oxidáció sem. Így elmarad a kapcsolt γ -karboxiláció is.
- Ennek hiányában a faktorok szintézise nem áll le, de funkcionálisan inaktív fehérjék termelődnek.
- Az antikoaguláns hatás 8-12 óra látenciával alakul ki. A hatás K-vitaminnal [Konakion] antagonizálható, de ugyancsak több órás látenciával.

▪ **Farmakokinetika.**

- A bélből közel 100%-ban felszívódik, majd a plazmában 90-99%-a albuminhoz kötődik. A placentán áthaladnak, a warfarin kivételével az anyatejben is megjelennek.
- A májban glukuronid konjugáció után metabolizálódnak, elsősorban a vizelettel ürülnek, kisebb részben az epével.
- A felezési idő jelentős individuális variabilitást mutat:
 - acenocoumarol 9-24 óra;
 - warfarin 25-60 óra (általában 40 körül);
 - phenprocoumon 130-160 óra.

▪ **Klinikai alkalmazás.**

- Jellemzően heparin terápiás folytatásaként, thromboembóliás események profilaxisára használjuk.

▪ Dózis:

- warfarin 2-10 mg;
- acenocoumarol 1-12 mg;
- phenprocoumon 0,75-6 mg.
- A dózist az első néhány napban kétszeres mennyiségekkel vezethetjük be. A hatást az INR-rel kontrolláljuk.

$$INR = \left(\frac{PT_{\text{beteg}}}{PT_{\text{kontroll}}} \right)^{ISI}$$

ISI = International Sensitivity Index

- Terápiás cél az INR 1,5-3 közé állítása, profilaktikus terápiában a kívánatos INR = 1,2.
- **Toxicitás.**
- Vérzés (kisebb vérzés 10-20%, súlyosabb vérzés <5%, halálos vérzés <1%). A vérzés rizikója INR>4 esetében drámaian nő.
- A Gla-fehérjék kialakulásának gátlása miatt fejlődési rendellenességeket okoznak (csontfejlődés), korai terhesség mellett a magzat halálát is okozhatják.
- Subcutan szövetek és a bőr nekrozisa („Syncumar-nekrozis”) érintheti a végtagokat, az emlőt, a zsírszövetet vagy a beleket. Ennek lehetséges oka, hogy a hatás először a protein C-n fejlődik ki, így lokálisan thromboembóliás komplikáció jön létre.
- Egyéb ritkább mellékhatások: allergia, GI bántalom, hajhullás, „purple toe” szindróma.
- A hatás K₁ vitaminnal lassan függeszthető fel, sürgősségi esetben FFP-t, faktorokat kell kapnia a betegnek.
- **Interakciók.**
- Az első és alapvető hatást befolyásoló tényező a vér K-vitamin koncentrációja, ami függ az étrendtől és a bél baktérium flórájának állapotától.
- **Farmakokinetikai interakciók.** A felszívódást gátolják az antacidok, cholestyramin. Az albumin-kötésben kompetíció alakulhat ki NSAID-okkal. A metabolizmust befolyásolják enziminduktorok (barbiturátok, rifampicin, carbamazepin, pheytoin, griseofulvin), és enzim gátlók (phenylbutazon, sulfinyprazon, metronidazol, fluconazol, sulfonamidok, amiodaron, disulfiram, cimetidin).
- **Farmakodinámiás interakciók.** Fokozzák a coumarinok hatását: heparin, aspirin, májbetegség, hyperthyreosis, bizonyos cefalosporinok (cefamandol, cefoperazon). Gátolják a hatást: K-vitamin, hipothyreosis, agresszív diuretikus terápia, kortikoszteroidok.

➤ Vérzéscsillapítók

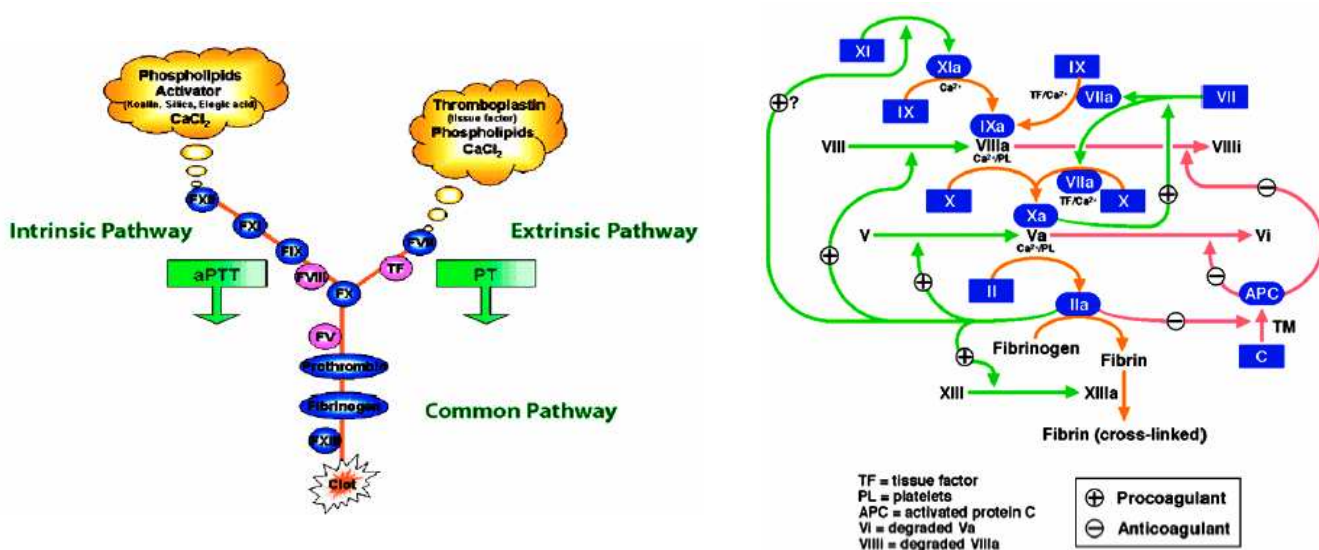
- **Lokális vérzéscsillapítók**
- *Vasokonstriktorok*
 - adrenalin, noradrenalin.
- *Fehérje denaturáló vegyületek*
 - Fe(III)-klorid, K-Al-szulfát (timsó), króm-oxid, hígított hidrogénperoxid
- *Nagy felszínű, nagy molekulák (intrinsic utat aktiválják)*
 - kollagén, zselatin
- **Szisztémás vérzéscsillapítók.**
- *K-vitamin*
- *Fibrinolízis inhibitorok*
 - aminocapronsav, aprotinin
- *Plazma frakciók, faktor koncentrátumok*
- *Desmopressin acetát*
- **1. K-vitamin**
- A **K₁-vitamin** (phytonadion) a táplálékban, zöldségfélékben található.
- A **K₂-vitamin** (menakinon) a bélflóra baktériumai szintetizálják.
- Zsírolédkony vitaminok, felszívódásukhoz epesavakra van szükség. A II, VII, IX, X faktorok, valamint a protein C ún. **Gla-fehérjék**, melyek teljes értékű szintéziséhez, a γ-karboxi-glutamát oldallánc kialakításához K-vitaminra van szükség.
- Hatásuk 6 óra alatt kezd kialakulni, egy nap után lesz teljes mértékű. Iv vagy per os adhatók. Az iv. beadásnak [Konakion] nagyon lassúnak kell lennie, mert dyspnoet, mellkasi fájdalmat okozhat, extrém esetben halált is.
- Az újszülöttek, különösen a koraszülöttek rutinszerűen kapják. Az orális antikoagulánsok (coumarinok) antagonistái.
- **2. Fibrinolízis inhibitorok.**
- **Szintetikus ω-aminokarbonsav származékok.**
- Ilyen vegyületek: ε-aminocapronsav, p-amino-methylbenzoészav, tranexamsav.
- Ezek orálisan hatékony vegyületek. Szerkezeti hasonlóságot mutatnak a lizinnel, így a plazminogén lizin kötőhelyének kompetitív antagonistái.

- *Indikációk:*
 - fibrinolitikus terápia következtében fellépő vérzés;
 - sebészi beavatkozás utáni vérzés (pl. fül-orr-gégészet, fogászat, urológia);
 - haemophilia kiegészítő gyógyszere;
 - intracranialis aneurizmából eredő vérzés secunder profilaxisa.
- *Mellékhatások:*
 - thrombosis, vérnyomásesés, myopathia, hasi diszkomfort, hasmenés.
- **Aprotinin.**
- Szerin proteáz inhibitor, borjú tüdőből izolálták. Nem csak a plazmint, hanem a tripszint, kallikreint, kimotripszint is gátolja.
- A bélből nem szívódik fel, így parenterálisan alkalmazzuk. Felezési ideje 40-100 perc.
- *Indikációk:*
 - fibrinolitikus terápia következtében fellépő vérzés;
 - extracorporális keringés a szívsebészetben, májtranszplantáció esetén;
- *Mellékhatások:*
 - anaphylaxia – tesztadaggal kell kezdeni;
 - reverzibilis transzamináz és kreatinin melkedés.
- **3. Plazma frakciók, faktor koncentrátumok.**
- Az alvadási faktorok hiánya, csökkent szintje vérzést okoz (pl. haemophilia A és B). A vérzés akkor lép fel, ha a faktor aktivitása a normál 5-10%-a. A pótlásra adható faktor koncentrátumok lehetnek:
 - plazma-eredetű, hővel vagy detergenssel kezelt készítmény (fertőzött lehet!);
 - rekombináns készítmény.
- **Cryoprecipitátum.**
- Teljes vérből kapott plazma fehérje készítmény, mely nincs vírus ellen kezelve.
- **Desmopressin (arginin-vazopressin).**
- FVIII aktivitását fokozza. Enyhe haemophilia A vagy vWF-hiány esetén alkalmas.

30. Vérlemezkegátlók, fibrinolitikumok

➤ Véralvadás

- Vérzés akkor keletkezik, ha az érfal megsérül. Az érfal sérülése a következő eseménysort váltja ki:
 - vasospasmus;
 - thrombocytá-adhézió és aggregáció → fehér thrombus;
 - koaguláció → vörös thrombus
 - fibrinolysis;
 - sejtproliferáció, repair.
- A nyugalomban keringő thrombocyták kis, korong alakú, sejtmag nélküli sejtek. Aktivációjuk az érfal sérülésére következik be, amikor is a kollagén, mint idegen felszín jelenik meg.
- A thrombocyták aktivációja a következő utakon történhet meg:
 - kollagén kontaktus;
 - felszíni G-protein kapcsolt receptorok agonistái:
 - » thrombin;
 - » ADP;
 - » szerotonin;
 - » adrenalin (α_2 -receptoron).
- A thrombocyták aktivációjának eredménye a TXA₂-termelés, ami a vérlemezke aggregátum kialakulásához szükséges.
- A felszíni GP IIb/IIIa receptorok fibrinogént és egyéb RGD-szekvenciával bíró fehérjéket kötnek, majd ezek hidakat képeznek a thrombocyták között.
- A véralvadási kaszkádban szerinproteázok által katalizált limitált proteolízis zajlik, aminek a végeredménye a fibrinogén oldhatatlan fibrinné történő alakítása.
- A fibrinolízis lényege, hogy a plazminogén plazminná alakul, majd a fibrint proteolitikusan lebontja.



➤ Véralvadást befolyásoló szerek

- A véralvadás –az aktuális igénynek megfelelően– három helyen befolyásolható:
 - **véralvadást gátló készítmények** (antikoagulánsok, antithrombocytá szerek);
 - **véralvadást elősegítő készítmények** (haemostypticumok, vérzéscsillapítók);
 - **alvadékkoldók** (thrombo-/fibrinolitikumok).

➤ Vérlemezkegátló gyógyszerek

- A vérlemezke funkció a következő pontokban gátolható:
 - TXA₂ szintézis gátlása (ASA);
 - felszíni ADP-receptor (P2Y₁₂) antagonizmusa (ticlopidin, clopidogrel);
 - felszíni GP IIa/IIIb receptorok antagonizmusa (abciximab, eptifibatid, tirofiban);
 - foszfodiészteráz gátlás (dipyridamol).

- **1. Acetilszalícilsav (ASA).**
- A NSAID vegyület *nem szelektív COX inhibitor*, mindkét izoenzimmet **irreverzibilisen** gátolja. Ennek következménye, hogy sem TXA₂ nem keletkezik a trombocytákban (COX1), sem pedig prosztaciklin az endotheliumban (COX2).
- Lényeges különbség a két hatás között, hogy mivel a trombocyták nem rendelkeznek sejtmaggal, így az irreverzibilisen gátolt enzim nem pótolható transzkripciósan; a hatás tehát itt kumulálódik. Az endotheliumban azonban az enzim pótolható.
- Az ASA jelentős first pass metabolizmussal bír. Napi 100 mg dózisban nagy koncentráció érhető el a vena portaeban, míg a szisztémás keringésben, így az endothelsejtekben alacsony lesz a koncentráció.
- Kis adagban nagyobb mértékben gátolja a TXA₂ szintézisét, mint a prosztaciklinét, a prosztaciklin/thromboxán A₂ arány a prosztaciklin javára tolódik el.
- A hatás: trombocytá aggregáció gátlása.
- Farmakokinetikailag jó enterális felszívódás, nagyfokú plazmafehérje-kötés, jelentős first pass, majd későbbiekben is májban történő metabolizmus jellemzi.
- **Mellékhatásként** vérzés, gyomorfekély alakulhat ki.
- Indikációja artériás thromboemboliás esemény profilaxisa (kezelése).

- **2. Ticlopidin [Ticlid], Clopidogrel [Plavix].**
- *Non-kompetitív antagonistái az ADP-receptoroknak.*
- Ún. prodrug-ok, a májban alakul ki az aktív metabolit. Jó a felszívódásuk, nagyfokban kötődnek plazmafehérjékhez.
- Kombinálva más vérlemezkegátlókkal additív szinergista hatás érhető el.
- **Mellékhatásaik** hasonlóak az ASA-hoz. A ticlopidin leuko- és trombocytopeniát okozhat, így az alkalmazás első három hónapjában rendszeres vérképellenőrzés szükséges.
- Indikációjuk az ASA-éval megegyező.

- **3. Abciximab.**
- *A IIb/IIIa komplex elleni monoklonális antitest*, amit nagy affinitás és **irreverzibilis** gátlás jellemez.
- Csak iv. hatékony, a metabolikus felezési ideje rövid (30 perc), a biológiai felezési ideje (hatástartama) azonban 18-24 óra.
- Indikációja: PTCA / PCI.
- **Mellékhatásként** vérzés (4%-ban súlyosabb), trombocytopenia (0,5-2%), vérnyomásesés, bradycardia, hányinger, hányás jelentkezhet.

- **4. Eptifibatid, Tirofiban.**
- Szintén *ADP-receptor antagonisták.*
- Csak iv. hatékonyak, rövidebb hatástartam (2-4 óra), szelektívebb hatás jellemző a trombocytákra.
- Az eptifibatid egy heptapeptid, a fibrinogén C-terminális analógja. A tirofiban nem peptid jellegű molekula.

- **5. Dipyridamol.**
- *Foszfodiészteráz gátló, adenozin felvétel gátló.*
- Önmagában nincs kedvező hatása, warfarinnal kombinálva műbillentyű beültetés után a thromboemboliás szövődmények primér profilaxisára esetleg szóba jöhet.
- Angina pectoris esetén kerülendő, esetleges steal jelenség miatt.

➤ **Finrinolytikumok**

- A fibrinolytikumok hatásának lényege, hogy plazminogén aktivátor funkcióval bírnak. Így a plazminogénból plazmin képződik, ami a fibrinhidakat bontja a thrombusban. A fibrinolytikus terápia az akut thromboemboliás esemény első 6 óráján belül hatásos, mivel a plazmin a FXIIIa-val kovalensen kereszt kötött thrombust már nem bontja.

- **1. Streptokinase.**
- A *S. haemolyticus* termeli. Önmagában nincs enzimaktivitása. Plazminogénhez kötődik 1:1 sztöchiometriával, és ez a komplex képes a plazminogén → plazmin átalakításra.
- A keringő plazminogént is plazminná alakítja, a hatás nem lokalizált a thrombusra, így szisztémás fibrinolytikus hatást fejt ki.
- A szervezetben keringő AST (kb. 300.000 E) miatt nagyobb adaggal kell kezdeni a kezelést. Ekkor ismét nagy mennyiségben termelődik AST, ezért a Streptokinase lysist nem ismételjük (hatástalanság, allergia).

- **2. Anistreplase.**
- Plazminogén-streptokinase aktivátor komplex, áizssav blokkolja a katalitikus helyet, de nem befolyásolja a fibrinhez történő kötődést. Kötődés után a fibrin hidrolizálja, az áizssav lehasad.

- Bizonyos szelektivitást mutat a thrombusra, de nem túl nagyot. Nincs szignifikáns előnye a streptokinázzal szemben.
- **3. Staphylokinase.**
- Eredetileg a *S. aureus* baktériumból izolált proteáz. Önmagában nem aktív, 1:1 komplexet képez a plazminogénnel, de még így sem aktív, csak ha a komplexben a plazminogén plazminná alakult.
- A szisztémás plazminogén aktiváció és a hatóanyag elleni antitest termelődés kisebb, mint a streptokinase esetében.
- **4. Urokinase.**
- Szerin proteáz, a plazminogént direkt módon alakítja plazminná. Humán sejtek termelik, vizeletből került izolálásra. Antitest nem termelődik ellene.
- A **prourokinase** (saruplase) és a kis molekulatömegű urokinase kicsit nagyobb szelektivitással rendelkezik a thrombussal szemben.
- Felezési idő: 15 perc.
- **5. Alteplase (rtPA).**
- A tPA-t, (szöveti plazminogén aktivátor) endothelsejtek termelik, mely hatását tekintve egy direkt aktivátor (szerin proteáz). Antitest nem termelődik ellene. Nagyobb az affinitása a fibrinhez kötött plazminogénhez, és kevésbé aktiválja szisztémásan a fibrinolytikus rendszert.
- A keringésben a PAI-1 gyorsan inaktíválja, így a felezési ideje igen rövid. Ezért akut thrombolytikus terápiában már kezdetben is kombinálni kell NFH-val, illetve ezzel kell folytatni a terápiát.
- Az alteplase (rtPA) rekombináns technikával előállított tPA.
- **6. Reteplase.**
- A tPA rekombináns deléciós mutánsa, amely nem tartalmaz egyes dománeket, többek között a nagy affinitású fibrinkötő domént. Így kevésbé fibrin-specifikus.
- Hatékonyabb, és gyorsabban jön létre a hatás az alteplase-hoz képest. A PAI-1 inaktíválja, az alteplase-nál kicsit hosszabb a felezési ideje (15-18 perc) és olcsóbb.
- Nem tartós infúzióban, hanem 2 iv. bólus injekció formájában alkalmazzuk. A két szúrás között 30 perc telik el.
- **7. Tenecteplase.**
- A tPA másik mutánsa. Ez rezisztens a PAI-1-re, így jóval hosszabb a felezési ideje. Egyetlen bólus injekció formájában alkalmazzuk.

➤ A fibrinolytikumok klinikai alkalmazása

- **Indikációk:** tüdőembolia, ischaemiás stroke, centrális mélyvénás thrombosis, akut myocardialis infarktus.
- **Dózis:**
 - *Streptokinase:* 250.000 NE telítő adag, majd 100.000 NE/óra 1-5 napon keresztül iv. infúzióban;
 - *Urikinase:* 300.000 NE telítő adag, majd 300.000 NE/óra 12 órán át iv. infúzióban;
 - *Alteplase:* 60 mg/első óra, majd 20 mg/óra 2 órán át iv. infúzióban;
 - *Reteplase:* 2×10 NE iv. bólus 30 perccel e két injekció között;
 - *Tenecteplase:* 0,5 mg/ttkg egyetlen bólusban.
- **Mellékhatások:** vérzés (gyakoriság 15%, halálos vérzés 0,5). Rövidebb kezelés kevesebb veszéllyel fenyeget. Vérzéses komplikáció esetén a fibrinolízis inhibitorát kell adni (**aminocaprónsav, aprotinin**).
- Streptokinase, anistreplase és staphylokinase esetén hiperszenzitív reakcióval is számolni kell.
- **Kontraindikációk:** aktív vérzés, az elmúlt 3 hónapban történt súlyos GI vagy IC vérzés, zárt koponyatrauma, 10 napon belül történt sebészeti beavatkozás, biopszia, súlyos trauma, súlyos hipertónia, aorta disszekció, akut pericarditis, agytumor, 15 perccel hosszabb ideig történt CPR.

31. Vitaminok, vérképzésre ható gyógyszerek

➤ Haemopoiesis

- A vér alakos elemit a szervezet aktuális igényeinek megfelelően újraképző mechanizmusok összessége. Ez naponta mintegy 2 milliárd sejtet jelent nyugalmi körülmények között is.
- A vérképzés gyógyszerei három nagy csoportba oszthatók:
 1. **növekedési faktorok** (hormonok);
 2. **ásványi anyagok** (fémek);
 3. **vitaminok.**

➤ Növekedési faktorok

- **1. Erythropoetin (EPO).**
- Az erythroid rendszerre hat.
- Képződését a szöveti oxigénnyomás szabályozza. A vese proximális tubulusaiban és az interstitialis sejtekben termelődik. Elégtelen termelődése az oka a veseelégtelenséghez társuló anaemiának. Kismértékben a macrophagok és a májsejtek is termelik. Glikoprotein szerkezet.
- Specifikus receptorokon keresztül fokozza az erythroid előalakok élettartamát, proliferációját ill.érését. Plazmaszintje változó.
- Hiánya elsősorban vesebetegségekben, túlzott képzése hypoxiás környezetben, szívelégtelenségben, ectopiás tumorokban fordul elő.
- Iv vagy sc. injekcióban alkalmazzuk. Előrehaladott vesebetegségekben illetve koraszülöttekben a leghatásosabb, illetve ha a kezelés előtt az EPO szintje alacsony volt. Jó eredményt mutat malignus betegségekhez, RA-hoz társuló anaemiában.
- Tartós adagolása polycythaemiához vezet. Láz, GI tünetek, bőrreakciók a leggyakoribb mellékhatások, illetve néhány esetben növelte a thrombosis hajlamot.
- **2. Kolóniastimuláló faktorok.**
- A fvs-képzést elősegítő hormonok. Mind humán forrásból, rekombináns technika eredményeként készülnek. Hatással vannak mind a megfelelő sejt vonalak szaporodására, mind azérésre, mind pedig az érett sejt működésére.
- A **G-CSF** és az **M-CSF** elkötelezett tényezők, míg az **IL-3** pluripotens.
- Akkor van *terápiás indikációjuk*, ha a granyocytaszám < 0,5 G/L: ilyen lehet az ALL, nagy malignitású NHL, HL, AML. Indokolt lehet adása myelodysplasiás szindrómákban, ha a neutropenia talaján infekció alakul ki.
- *Profilaktikusan* akkor van létjogosultságuk, ha egy adott citosztatikummal való kezelést akarunk kezdeni, s az irodalmi adatok az illető gyógyszerrel kapcsolatban legalább 40% eséllyel neutropeniával fenyegetnek.
- **Mellékhatásként** influenza szerű tünetek jelentkezhetnek.
- **3. Thrombopoetin (TPO).**
- A thrombocytaképződést serkenti. Gyakran kerül alkalmazásra citosztatikus kezelést követően kialakuló thrombocytopenia miatt.
- Multipotens, tehát nemcsak a megakaryopoesisre hat.
- Csontvelő aplasiás esetekben végzett őssejt, illetve progenitor sejt transzplantációja után is szükség lehet TPO kezelésre, mert a thrombocytaképzés csak később indul meg.
- **Mellékhatásként** influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek, illetve elméleti mellékhatása lehet a thrombosis, illetve a sok megakaryocytá által termelt növekedési faktorok miatt kialakuló osteofibrosis, osteosclerosis, illetve a malignus sejtek stimulációja.

➤ Ásványi anyagok

- **1. Vas.**
- A hem tartalmú fehérjék alkotórésze. A felnőtt emberi szervezet vaskészlete **4 gramm**, melynek 80%-a az **aktív vas**, 20%-a a **vasraktárakban (ferritin, hemosziderin)** található és csak 0,1%-a van éppen úton, azaz **transzferrinhez** kötött állapotban (**transzportvas**).
- A vasraktárakban tárolt vas mennyisége és a vas felszívódása között fordított az arányosság. A napi vasvesztés csekély, a vasraktárak 1-2 évig képesek kiszolgálni a szervezetet.
- Legnagyobb igényük a terheseeknek van, a menstruáló nők esetében az igény napi 1,8 mg, a férfiak esetében ennek fele.

- A vashiány oka lehet:
 - csökkent bevitel;
 - csökkent felszívódás (malabszorpció, rövid-bél szindróma);
 - megnőtt szükséglet (terhesség, szoptatás);
 - fokozott veszteség (occult vérzések).
- A felszívódás a duodenumban és a proximális jejunumban történik: a hem-vas 20%-ban, a nem hem-vas 10%-ban szívódik fel. Csak a két vegyértékű (ferro)vas szívódik fel.
- Az emésztés alatt peptidok, aminosavak kelátot képeznek a vassal és ilyen formában jut a bélmucosa sejtjeibe.
- A felszívódott vas egyharmadát az **apoferritin** köti meg, így **transzferrinné** alakul. A célsejtek endocytosisal veszik fel.
- Terápiásan az orálisan könnyen felszívódó két vegyértékű vassókat adjuk. A három vegyértékű vasat parenterálisan komplexben adjuk, pl. citráthoz kötve. Ez utóbbi beadási módot csak súlyos intolerancia vagy vasfelszívódási zavar esetén (pl. IBD) adjuk.
- A vaspótlás dózisa napi 100-200 mg három részre osztva. Addig adjuk, amíg a vasraktárak telítettsége kielégítő nem lesz (plasma ferritin > 50 µg/l; transzferrinszaturáció > 30%).
- **Javallatok:** táplálkozási elégtelenség, krónikus alkoholizmus, tartós haemodialízis, anaemia perniciosa, amikor a B₁₂ hatására hirtelen kell sok vas.
- **Mellékhatásként** GI panaszok, székrekedés jelentkezhet. Parenterálisan vérnyomásesés, láz, görcsök, haemolysis, anaphylaxia alakulhat ki.
- **Tartós adagolása** secunder haemochromatosishoz vezethet, pancreas, szív, máj, vese és endokrin károsodásokkal.
- **2. Réz.**
- A rézhiány igen ritka. Ha egyáltalán anaemiához vezet, akkor az microcytás, valószínűleg a citokrómoxidáz aktivitás csökkenése az elsődleges.
- Terápiásan napi 0,1 mg/ttkg réz-szulfátot adunk.

➤ Vitaminok

- **1. Piridoxin (B6).**
- Sideroblastos anaemiában a vas az erythroid előanyagok perinuclearis mitochondriumaiban dúsul (ring sideroblast), s a hemoglobin szintézise zavart szenved.
- Örökletes formája X-kromoszómához kötött, a szerzett forma többnyire daganatos betegségekhez kötött.
- Terápiásan napi 50-500 mg hatásos lehet.
- **2. Riboflavin.**
- A csontvelőnek az izolált vörösvérsejtképzési zavara hátterében gyakran riboflavinhiány áll.
- **3. B12-vitamin.**
- Porfirinhez hasonló vázrendszerű, cianidot és kobaltiont tartalmazó makromolekula (**cyanocobalamin**). A tiamin és a riboflavin bomlástermékei hamar lebontják, ezért nem része B-vitamin komplexeknek.
- Az élelmiszerek közül a máj tartalmazza a legnagyobb mennyiségben.
- Nélkülözhetetlen a DNS és RNS szintézishez, a C1-törédek anyagcseréjéhez. A nukleotidszintézis egyik enzimének kofaktora a THF. A THF a DHF-reduktáz hatására alakul ki, de még mindig nem aktív. Ahhoz, hogy aktiválódjon, a homocisztin-metiltranszferáz enzimre van szükség. Ennek viszont a B₁₂ a kofaktora. Hiányában csökkent értékű **megaloblastok** keletkeznek
- A B₁₂ a gyomornyálkahártya parietalis sejtjei által termelt **intrinsic faktorral** alkot stabil komplexet; ez esszenciális a felszívódáshoz (vékonybél aboralis része). Innen a **transzkobalamin** viszi a csv-be.
- Hiánya csökkent bevittel vagy csökkent felszívódással hozható összefüggésbe. Tünetek: anaemia, nyálkahártya-atrophia (glossitis, hasmenés, cheilosis) és idegrendszeri demyelinizációs tünetek.
- Terápiásan **anaemia perniciosa**ban adjuk néhány napon át napi 1000 µg dózisban im. Vénába kerülve anaphylaxiás shockot okozhat. Malignus alapbetegséget accelerálhat.
- **4. Folsav.**
- Az ember kizárólag táplálékkal jut hozzá. Hiányának oka lehet csökkent bevitel, csökkent felszívódás, enzimhiány (funkcionális folsav-hiány), gyógyszerkölcsonhatás (pl. barbiturátok, fogamzásgátlók, ASA). Hatásának lényege ugyanaz, mint a B₁₂.

- A duodenumban és az oralis jejunumban szívódik fel, miután a **vékonybél konjugáz** erre alkalmassá tette.
- *Profilaktikusan* adjuk terhességben, szoptatásban, gyógyszer okozta folsavhiány megelőzésére (pl. MTX), malignus betegségekben.
- *Terápiásan* megaloblasztos anaemia az indikáció; ilyenkor B₁₂-vel kombináljuk. Elégséges bevitel esetén a megaloblasztos vérképzés 2-3 nap alatt rendeződik. Adhatjuk haemoglobinopathiák, haemolytikus anaemiák, haemodialízis esetén is.

A gyomor és bél ulceratív betegségeinek gyógyszerterapeúti kezelése.

➤ A fekélybetegség gyógyszeres kezelése

- A fekély gyógyszeres kezelésének alapvető céljai:
 - fájdalom csökkentése;
 - fekély gyógyulásának elősegítése;
 - fekély kiújulásának megelőzése.
- A gyomorsav-szekrécióban szerepet játszó fő mechanizmusok:
 - *idegi mechanizmus*: vagusaktivitás ACh-on keresztül fokozza;
 - *endokrin mechanizmus*: antrális G-sejtekből és hízósejtekből a gasztrin felszabadulását serkenti;
 - *parakrin mechanizmus*: hisztamin szabadul fel az enterokromaffin sejtekből.
- Az acetilkolin gasztrint és hisztamint szabadít fel, melyek H₂-receptorokon keresztül **cAMP**-szintet emelnek. Ezek mellett a gasztrin és az acetilkolin direkt is hat a parietális sejtekre (M_{2/3}), s bennük intracelluláris kalciumjelet indukálnak.
- Az effektormolekula a H⁺/K⁺-ATPáz (**protonpumpa**), ami a lumenális káliumot kicseréli protonnal.
- A gyomor *defenzív tényezője* a **nyákbarrier**, aminek termelése prosztaglandinokhoz kötött.
- A gyomorfekély elsősorban a defenzív faktorok elégtelensége miatt alakul ki, míg a duodenumfekély főleg hyperaciditás következménye.
- **1. H₂-antagonisták.**
- A H₂-blokkolók kompetitív antagonisták, csökkentik a bazális, az étkezéssel stimulált és az éjszakai savszekréciót. Csökken a pepszin és az intrinsic faktor szekréciója is, elősegítik meglévő fekély gyógyulását.
- **Mellékhatásként** hasmenés, bőrkiütés, aluszékonyság, **cimetidin** mellett libidócsökkenés, impotencia alakulhat ki.
- **Indikációjuk**: peptikus fekély, GERD, Zollinger-Ellison-szindróma (gastrinoma), stressz-fekély, sürgősségi műtéteknél savaspiráció megelőzése.
- **Cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin.**
- **2. Muszkarin-antagonisták.**
- Azok a vegyületek jönnek szóba, melyek kis dózisban, jelentős paraszimaptolitikus hatás nélkül is képesek a savszekréciót csökkenteni. A hatás a parietális sejtek M₁-receptorain alakul ki. A savelválasztás csökkentésében kevésbé hatékonyak, mint a H₂-blokkolók, de hatékonyak a refrakter fekélyek és az éjszakai fájdalom kezelésében, valamint a recidiva profilaxisában.
- **Pirenzepin, telezepin.**
- **3. Protonpumpagátlók.**
- A pompa a parietális sejtekben található, a PPI-ok irreverzibilisen bénítják.
- Ritka **mellékhatás** a hányás. Tartós alkalmazásuk (omeprazol) hypergastrinaemiát, gastroenteritist, nosocomialis pneumoniát okozhat, állatkísérletekben carcionid tumor alakult ki.
- A gyomorsav inaktíválja őket, ezért általában kapszula készítmények.
- **Indikációjuk**: súlyos GERD, egyéb szerekre refrakter peptikus fekély, Zollinger-Ellison-szindróma.
- **Omeprazol [Losec], lansoprasol, pantoprazol.**
- **4. Szomatosztatin.**
- Csökkenti a gyomorban a sósav, pepszin és gasztrin termelését, a duodenumban a szekretin elválasztását és a pankreasban az endokrin és exokrin tevékenységet.
- Csökkenti a splanchnikus terület véráramlását anélkül, hogy a szisztémás vérnyomást befolyásolná.
- **Indikációja**: sürgősségi állapotokban a fekély vérzésének csillapítása (**octreotid**).
- **5. Antacidok.**
- Gyenge bázisok, melyek a sósavval sót képeznek, miközben csökken a gyomorsav aciditása. Szintén terápiás hatás, hogy pH 4 fölött a pepszin aktivitása is megszűnik.
- A szerek két csoportra oszthatók:

- szisztémás antacidok (**Na-bikarbonát, Na-citrát**);
- nem szisztémás antacidok (**alumínium-hidroxid, kalcium-karbonát és magnézium-oxid, magnézium-hidroxid**).
- Előbbiek a vízdékonyságuk miatt felszívódnak, és a szervezet sav-bázis egyensúlyát befolyásolják, míg az utóbbiak rosszul oldódó sókat képeznek a bélben, és szisztémás hatást még nagyobb adagokban sem fejtenek ki.
- Főleg duodenalis fekélyben alkalmazzuk, de GERD-ben PPI és H₂-blokker kiegészítésére is jó.
- **6. Gyomornyálkahártya-rezisztencia növelése.**
- A **sucralfat** szulfatált poliszacharid, ami pH 4 alatt intenzíven polimerizálódik és nyálkahártyához tapadó gélt képez. Elektrosztatikusan kötődik a sérült sejtekből származó pozitív töltésű fehérjékhez, tehát affinitása nagyobb a fekélyes területhez.
- Mivel aktivitásához savas közeg kell, nem kombinálható antacidokkal, H₂-blokkolókkal vagy PPI-kal.
- A **kolloidális bizmutvegyületek** a nyálkahártya glikoproteinjeivel képeznek kelátot, elsősorban a fekélyes területen. Ezenkívül gátolják a pepszinaktivitást, fokozzák a prosztaglandinok szintézisét, baktericid hatásúak a *H. pylori* ellen.
- A **prostaglandinok** közül egy PGE₁-analógot, a **misoprostolt** alkalmazzuk terápiásan, főleg NSAID-fekély kezelésében.

➤ **Helicobacter pylori eradikáció**

- Az ureáz-aktív Gram-negatív pálcá oki összefüggésben lehet a gastritis, peptikus fekély, MALT-lymphoma és az adenocarcinoma kialakulásával a gyomorban. A baktériumban gyorsan alakul ki antibiotikum-rezisztencia, ezért indokolt a kombinált kezelés.
- **1. Klasszikus hármasterápia.**
- **Metronidazol + bizmutsók + tetracyclin/amoxicillin.**
- Kiegészítjük PPI-val.
- A kezelés időtartama 14 nap.
- **2. Módosított hármasterápia.**
- **Claritromycin + metronidazol + PPI.**
- Kevesebb mellékhatással jár, a kezelés időtartama 7 nap.
- **3. Alternatív hármasterápia.**
- **Clarytromycin + amoxicillin + PPI.**

➤ **IBD (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) gyógyszeres kezelése**

- A három nagy gyógyszercsoport:
 - **kortikoszteroidok** (prednisolon, hydrokortison);
 - **citosztatikumok** (azathioprim);
 - **szalicilátok.**
- **1. 5-aminosalicilsav.**
- COX-inhibitor, gátolja a leukotriének szintézisét is, és gyökfogó aktivitású. Lokálisan alkalmazva effektív, illetve saválló, kapszulas készítményben.
- **2. Sulphasalazin [salazopyrin].**
- **5-aminosalicilsav** és **sulfapyridin** kombinációja. Rosszul szívódik fel, és a colonban bakteriális bontás hatására az eredeti vegyület, az **5-aminosalicilsav** szabadul fel.
- **Mellékhatásként** hányinger, hányás jelentkezhet, a szulfonamid komponens miatt csontvelő-depresszió.
- **3. Infliximab.**
- TNF α ellenes monoklonális antitest. Crohn betegségben alkalmazzuk, különösen a szteroid-refrakter, fistulaképződéssel járó esetekben.

33.

Hashajtók és hasmenésgátló gyógyszerek.

Emésztést elősegítő szerek, a máj és az epe gyógyszerterana, hánytatók és hányáscsillapítók.

➤ Hashajtók

- Székletürítést gyorsítják és a belek kiürítését megkönnyítik. Állandó használatuk káros, mert megzavarják a bélműködés finom szabályozását, befolyásolják az elektrolitháztartást, fokozódhat az aldosteronszintézis és következményes K^+ -vesztés alakul ki, ami pedig csökkenti a belek tónusát. Ekkor a beteg ismét hashajtóhoz nyúl.
- A hashajtó vegyületek hatásmódjuk alapján az alábbi négy csoportba oszthatók:
 - *székletmennyiség növelése útján hatók;*
 - » növényi rostok, kolloidális hashajtók
 - *ozmotikus hashajtók;*
 - » fel nem szívódó sók és szénhidrátok
 - *széklet puhítása révén hatók;*
 - *bélfal izgatásával hatók.*
- **1. Székletmennyiség növelésével hatók.**
- A **növényi rostok** egyrészt segítenek a funkcionális eredetű obstipáció kivédésében, másrészt hozzájárulnak a vastagbél különböző patológias állapotainak profilaxisához (irritábilis colon syndroma, colondiverticulum, adenocarcinoma coli).
- A laxatív hatás ok, hogy a rostok a bélben nem emésződnek meg, így nem szívódnak fel, azonban vizet vesznek fel a colonban ezzel növelve a térfogatot.
- A **hidrofil kolloidok** vízkötés hatására akár 25-szörösre emelhetik a térfogatukat. Ilyen vegyületek: **metilcellulóz, carboxi-metilcellulóz-Na.**
- Nem szabad adni ezeket a szereket bélszűkület, bélösszenövészek esetén. Alkalmazásukkor bőséges folyadékbevitel javasolt.
- **2. Ozmotikus hashajtók.**
- Minimális felszívódás és nagy ozmotikus aktivitás jellemzi.
- **Sós hashajtók:** hipertóniás sóoldatot készíthetünk **natrium sulfuricumot** (*Glaubersó*), **magnesium sulfuricumot** (*Keserűsó*), **kalium natrium tartaricumot** (*Seignette-só*), stb.
- A sós hashajtóknak legalább 10-12 óra szükséges ahhoz, hogy olyan mértékű felhígulást okozzanak, hogy a bél kiürülését elősegítsék.
- A mellékhatások a felszívódó kationoknak köszönhetőek: nem javasolt nátrium tartalmú hashajtó szív- és vesebetegség esetén, illetve e a foszfátok befolyásolhatják a kalciumhomeosztázist.
- **Fel nem szívódó szénhidrátok:** a bél enzimek nem hidrolizálják, ezért nem szívódnak fel. A szénhidrátok általában makromolekulák, így ozmotikusan aktívak. Ilyen vegyületek: **laktulóz, glicerol, szorbitol.**
- **3. A széklet puhításával ható vegyületek.**
- A **ducosat** elősegíti a víz beáramlását a vastagbélben haladó székletbe. Hatása 1-3 nap múlva tapasztalható. Oldja a bélsarat, székletköveket puhítja, bélgörcsöket oldja.
- A **paraffinum liquidum** a petróleumdesztilláció maradékából nyert színtelen, szagtalan, íztelen olaj. Csecsemőkben, kisgyermekekben vízvesztés nélkül segíti elő a székürítést.
- **Mellékhatásaként** a mesenterialis nyirokcsomókban kötőszövetes burjánzás alakulhat ki (**paraffinoma**). Csökkenti a zsírban oldódó vitaminok felszívódását. Tartós, esti bevétel esetén éjszakai aspirációt követően lipoid pneumonia alakulhat ki.
- **4. A bélfal izgatásával ható hashajtók.**
- Gátolják a víz és elektrolitok felszívódását, fokozzák a nyálkahártya permeabilitását és a bélmotilitást. Gátolják az intestinális Na^+/K^+ -pumpa működését. A következők tartoznak ide:
 - *természetes anyagok (folium sennae → sennae glikozid);*
 - *szintetikus anyagok (phenolphthalein, bisacodyl);*
 - *bélizgató olajok (oleinum ricini → terhesség alatt nem használható, mert méhkontrakciókat okozhat).*

➤ Hasmenést gátló szerek

- A súlyos akut hasmenés kezelésében három különböző terápiás lehetőség van.
- **1. A víz- és elektrolitháztartás fenntartása (rehidrációs terápia).**
- Az orális rehidrációs terápia lényege glukóz-elektrolit oldat bevitelével: a glukóz és az aminosavak Na-kotranszporterrel keresztül jutnak az epitelsejtekbe. Az oldat összetétele: 20 g glukóz, 3,5 g NaCl, 2,9 g Nacitrát, 1,5g KCl 1000 ml vízben.
- **2. Antimikrobás terápia.**
- Akkor van rá szükség, ha a folyadékvesztést súlyos, masszív mikrobiális eredetű enteritis/enterocolitis okozza.
- **3. Adsorbensek, adstringensek, bélmotilitást gátló vegyületek.**
- Adsorbens hatású a **carbo activatus, caolin, talcum**.
- Adstringens hatással rendelkeznek a cersavtartalmú preparátumok, mint pl. az **bismutum subgallicum** vagy **bismuthum subsalicylicum**.
- A bélmotilitást gátolják az opioid származékok. A μ -receptorokon keresztül csökken a normális perisztaltikus mozgás, nő a pylorus, az ileocecalis és a rectalis sphincter tónusa, csökken a szekréció (δ -hatás is szerepet játszik).
- Ilyen vegyületek: **diphenoxylat**, 25-szörös adagban van morfinszerű hatása is. Gyakran kombinálják atropinnal [Reasec]; **loperamid**, a KIR-be alig penetrál [Imodium].

➤ Emésztést elősegítő szerek

- **1. Pepszin.**
- Savhiány esetén a sósavval együtt pepszint (**pepsinum**) is szoktak adni, bár a HCl önmagában is megindítja a pepszinszekréciót.
- **2. Pankréász enzimek.**
- A pancreasnedv hiányos vagy megszűnt termelése esetén szubsztituálni kell a betegeket enzimekkel. Hiányukban emésztés- és felszívódási zavar alakul ki, súlyos malabsorpciós szindróma tüneteivel.
- A **pancreatin** és **pancrelipáz** tartalmaznak *amilázt, proteázt és lipázt*. Mivel ezeket a sósav és pepszin inaktíválják, ezért viszonylag nagy dózisban kell adni.
- **4. β -galaktosidase.**
- Laktóztolerancia esetén adható, ami a laktózt galaktózra és glukózra bontja; így már a felszívódás lehetséges.

➤ A máj és epe gyógszertana

- A tartós gyógyszerbevitel jelentős mértékben igénybe veszi a máj biotranszformációs kapacitását. Gyakran épp ez vezet májkárosodáshoz. A gyógyszerindukált májkárosodás a következő formákban manifesztálódhat:
 1. **Előre várható, megjósolható és dóziszfüggő károsodás.**
 2. **Idioszinkráziás májkárosodás** akut *májsejtnekrózissal* (halothan, MAO-inhibitorok, antiepileptikumok), *CAH-szel* (methyldopa), *cholestasissal* (chlorpromazin).
 3. **Májfibrosis és májcirrhosis** (alkohol, MTX).
 4. **Benignus daganatok** (szintetikus androgének, anabolikus steroidok).
- **1. Májvédő gyógyszerek.**
- Akut májnekrózis esetén adható a máriatövisből kivont **silibinin, silidianin** és **silicristin**. Főleg CCl₄, phalloid és helvella típusú gombamérgezések esetén adjuk. A vegyületek antioxidáns, szabadgyökfogó és membránstabilizáló hatással rendelkeznek a májban.
- A csökkent detoxikálásra képes májat tehermentesíteni lehet a toxikus anyagokat termelő bélflóra visszaszorításával (**neomycin**). Tartós adagolás esetén nefrotoxikus hatás jelentkezhet.
- A **laktulóz**, gátolja az ammónia és egyéb toxikus anyagok felszívódását.
- A **liponsav** alkalmazható mind akut, mind krónikus májartalomban. Gátolja a CCl₄ károsító hatását, elősegíti a glikogén lerakódását, gátolja a zsírdepozitumok kialakulását.
- **2. Koleretikumok.**
- A terápiásan alkalmazható **kolsav, deoxikolsav** és a fél szintetikus **dehidrokolsav** ún. **hidrokoleretikum** vegyületek, ami azt jelenti, hogy serkentik az epetermelést, méghozzá a normál epénél hígabb, nagyobb víztartalmú epetermelést. Adásuk akkor indokolt, ha az epeútkban fokozni akarjuk az epeáramlást (pl. epékövesség).

- **3. Kolekinetikumok.**
- Az epe kiürülését serkenti az epehólyagból. Ilyenek az olaj-, pepton-, CCK-, gaubersótartalmú szerek
- **4. Epekő feloldására alkalmas szerek.**
- A **chenodiol** a leggyakrabban alkalmazott szer. Részben a koleszterin de novo szintézisét gátolja, másrészt pedig növeli az epében az epesavak arányát. 6-24 hónapos alkalmazás után a betegek 60%-ában várható eredmény.
- **5. Epeadszorbensek.**
- A **cholestyramin-gyanta** meggátolja az epesavak enterohepatikus körforgását. Emiatt a máj rákényszerül az epesavak folyamatos de novo szintézisére, amivel a szervezet nettó koleszterint veszít.
- Hypercholesterinaemiák kezelésében alkalmas. Mellékhatásként staetorrhoea alakulhat ki.

➤ **Hánytatók**

- A hányás patomechanizmusában szerepet játszó transzmitterek az
 - **acetilkolin** (*hányásközpont, vestibuláris magvak, NTS*);
 - **dopamin** (*kemoszenzitív triggerzóna*);
 - **hisztamin** (*vestibuláris magvak, NTS*);
 - **szerootonin** (*kemoszenzitív triggerzóna, viscerális afferensek*).
- **1. Ipecacuanha és emetin.**
- Sürgős esetben jól alkalmazható az **ipecacuanha**, ami **emetin** tartalmaz. Hánytató hatásában perifériás (gyomor) és centrális (kemoszenzitív triggerzóna) komponensek is részt vesznek.
- **2. Apomorphin.**
- Félszintetikus morfin-származék, dopaminreceptor-agonista.

➤ **Antiemetikumok**

- **1. Antihisztaminok (H1-blokkolók).**
- Gyengén hatnak a kemoszenzitív triggerzóna izgalma miatti hányásban, de igen jó a hatásuk a vestibuláris eredetűben (tengeri betegség). Elsősorban profilaktikusan alkalmazva hatásosak.
- A **promethazin** dopamin-antagonista is, míg a **diphenhydramin**, **cyclizin**, és **chlorcyclizin** paraszimpatolitikus aktivitással is rendelkezik.
- **2. D2-antagonisták.**
- A fenotiazin (**chlorpromazin**, **thiethylperazin [Torecan]**) és butirofenon típusú (**haloperidol**, **droperidol**) neuroleptikumok antiemetikus hatással is rendelkeznek.
- A **metoclopramid [Cerucal]** a kemoszenzitív triggerzóna dopaminreceptorait blokkolja, a periférián fokozza a gyomor kiürülését. Nagy dózisban citosztatikumok mellékhatásaként jelentkező hányást is csillapítja (vsz. szerotoninantagonista hatás).
- A **domperidon [Motilium]** hatása a metoclopramiddal egyező, de annál kevésbé jut át a vér-agy gáton, ezért antiemetikus hatása is kisebb, extrapyramidális mellékhatás is kevesebb. Inkább prokinetikus szerként alkalmazzuk.
- **3. Muszkarin-antagonisták.**
- A **scopolamint** használjuk főleg; labirintus, és gyomorizgalom eredetű hányásokat jól csillapítja, de hatástalan a kemoszenzitív triggerzóna izgalma esetén.
- **4. Szerotonin-antagonisták.**
- Különösen a citosztatikumok okozta hányás csillapításában alkalmasak, ezek ugyanis szerotonint szabadítanak fel a bélnyálkahártyában.
- Az **ondansetron** mind a perifériás, mind a centrális 5-HT-receptorokat blokkolja. Érdemes már a kemoterápia előtt elkezdni, majd 5 napig folyamatosan szedni.
- **5. Egyebek.**
- Hányáscsillapító hatása van a **cannabinoid-származékoknak**, egyes **szedatohipnotikumoknak** és a nagy dózisú **kortikoszteroidoknak**.

34.

Ivarszervek gyógyszerterana, fogamzásgátlók

➤ Természetes nemi hormonok

- A természetes nemi hormonokat és a hasonló hatású félszintetikus vegyületeket négy csoportba osztjuk:
 - androgének;
 - ösztrogének;
 - progesztogének;
 - gonadotrop hormonok.
- A hypothalamusból származó GnRH pulzáló jelleggel 1-4 óránként impulzust ad le a hypophysisnek, amivel a gonadotrop hormonok (FSH, LH) szintézisét serkenti.
- A szteroid hormonok a vérben igen kis koncentrációban vannak jelen.

➤ Androgének

- Androgén hormonoknak nevezzük azokat a szteroidokat, amelyek a férfiakra jellemző másodlagos nemi jelleget hozzák létre (és embrionálisan a férfi nemiszervek kialakulását szabályozzák anyai gonadotropinok hatására). A fiziológiai androgén a **tesztoszteron**, amelyet a here Leydig-sejtjei termelnek.
- A tesztoszteron egy része a prosztatában átalakul a tízszer hatékonyabb **dihidrotesztoszteronná**.
- Az androgén hormonok 19 szénatomos szteroidok;
 - prekursorok: **androszténdion, dehidroepiandroszteron**;
 - aktív metabolit: **5- α -dehidro-tesztoszteron**;
 - inaktív metabolitok: **androsteron, eticholanolon**.
- **Terápiás indikációk:**
 - *emlőcarcinoma* (antiösztrogén hatás);
 - *oligospermia* (tartósan csökkenti a negatív feed-back érzékenységet, majd a terápia abbahagyásakor hirtelen nagy mennyiségben nő a spermium-szám);
 - *férfi hypogonadizmus*.
- **Mellékhatásként** nőknél virilizáció, férfiakban feminizáció (ösztrodiometabolit) alakulhat ki. Ezenkívül icterus, tartós használat esetén májadenocarcinoma alakulhat ki.
- **Kontraindikált** adásuk terhességben, prostatacarcinómában és pubertás előtt (epiphysisfugák korai záródása miatt).
- A tesztoszteronnak jelentős a first-pass metabolizmusa, ezért gyógyszerként nem alkalmazható.
- Félszintetikus származékok: **nandrolon decanoat, nandrolon fenilpropionat**.

➤ Antiandrogének

- Ezek a tesztoszteron és dihidrotesztoszteron hatását, illetve receptorhoz való kötődését gátló vegyületek. Antiandrogén hatása van az ösztrogéneknek is, valószínűleg centrálisan fejt ki a tesztoszteron-termelést gátló hatást.
- Klinikai alkalmazásuk *prostatacarcinómában* jelentős.
- Alkalmazott vegyületek:
 - **ciproteron** (receptorkötést gátolja),
 - **flutamid** (nem szteroid szerkezet; a receptorkötést gátolja);
 - **finasterid** (5 α -reduktáz gátló, nem alakul ki a prosztatában az aktív metabolit);
 - **spironolacton** (androgének bioszintézisét gátolja).

➤ Anabolikus szteroidok

- Anabolikus szteroidoknak nevezzük azokat a hormonokat, amelyek pozitív nitrogén-mérleg kialakulásához vezetnek, hatásukra az izomtömeg megnövekszik.
- A szervezet természetes anabolikus szteroidja a **tesztoszteron**. A hormonok hatására fokozódik a szervezetben a fehérjeszintézis, a vizelettel kiválasztott nitrogén, foszfát, kalcium és víz mennyisége csökken.
- Testépítő hatásához elengedhetetlen a megfelelő fehérjebevitel és kellő fizikai terhelés.
- Az adagolás szempontjából két nagy csoportra oszthatók:

- per os hatékony vegyületek;
- parenterálisan hatékony vegyületek.
- Főbb hatások:
 - virilizáció;
 - hosszönbekeedés leállása;
 - nőknél menstruációs zavarok;
 - férfiaknál libidócsökkenés, impotencia, hypospermia, prostata megnagyobbo-dás;
 - májkárosodás (per os hatékony 17-alkil-szteroidok mellett leginkább);
 - » intrahepatikus cholstasis;
 - » malignus- és benignus májdaganatok.
 - immunszupresszió;
 - kardiovaszkuláris hatások;
 - » só- és vízretenció;
 - » korai arteriosclerosis;
 - lipoprotein frakciók arányának rosszirányú befolyásolása;
 - monoaminok koncentrációjának emelése a KIR-ben;
 - » fokozott elszántság;
 - » fáradtságtűrés;
 - » agresszió.
- Felhasználásuk *doppingszerként* a leggyakoribb, de az **osteoporosis** kezelésében használatos a **norandrosztonolon decanoat** olajos injekció, mint csontképzés növelésével ható szer.
- Ezenkívül Addison-kórban is szóba jönnek, mint szubsztitúciós terápia, de ott is főleg a szövődő osteoporosis miatt.

➤ Hipofízis és hipotalamusz hormonok

- **1. Növekedési hormon (GH).**
- A terápiaiban használatos növekedési hormont rekombináns géntechnikával állítják elő, szerkezete egyetlen peptidlánc.
- Hatását a **szomatomedinek**en keresztül fejt ki, melyek **inzulinszerű növekedési faktorok (IGF)**. Ezek legnagyobb mennyiségben a májban termelődnek, negatív feedback módon csökkentik a GH termelést.
- Fokozza az aminosavak beépülését a szövetekbe, elősegíti a szövetlen szöveti elemek retencióját, bonyolult anyagcsere hatásai is vannak. Farmakológiai dózisa kezdetben inzulinszerű hatásokat vált ki, majd néhány órán belül ezzel éppen ellentétes hatások jelentkeznek.
- **Mellékhatásként** a diabetest ronthatja, gyermekekben hypothyreosis alakulhat ki, a szintetikus hormonnal kezelt betegek 30%-ban antitestképződés figyelhető meg.
- **Terápiás indikációk:**
 - GH-hiányos gyermek;
 - különböző katabolikus állapotok (súlyos égés, malabszorpció, stb.)
- **Somatropin, Somatrem.** (Im, sc injekcióban alkalmazzuk).
- **2. GHRH, sermolein.**
- A GH-felzabradulást serkentő hipotalamusz eredetű hormon.
- Kizárólag ez a hatása, diagnosztikus célból a GH-hiányos állapotokban használjuk az eredet tisztázására.
- **3. Szomatostatin (GHRH).**
- A GH-felzabradulását gátló hipotalamikus eredetű hormon, mely a GI traktusban és a pankreaszban is termelődik.
- Receptorai G-protein jelpályával működnek, és valószínűleg intracelluláris tirozin-kinázokat aktiválnak. Nem befolyásolják a GH-termelést, de a kiáramlás időtartamát és amplitúdóját csökkentik. Csökkenti az inzulin- és glukagon kiáramlást is.
- Terápiásan adva GI mellékhatások, átmenetileg csökkent glukóztolerancia jelentkezhet.
- **Indikáció:** a **szomatostatin** carcionoid szindróma, glukagonoma, súlyos felső GI vérzés csillapítása céljából adható, míg a szintetikus **octreotid** acromegáliában is.

- **4. Prolaktin.**
- Nincs hipotalamikus felszabadítást segítő hormonja, de elősegíti a felszabadulását a **TRH**. Negatív hatású hipotalamikus hormonja azonban van: ez a **PRIH**, amiről kiderült, hogy maga a **dopamin**. Jelpályája hasonló a GH-hoz (G-prot, ic. tirozin-kináz).
- Hatása a laktáció elősegítése és fenntartása, túlprodukciónál esetén galactorrhoea és hypogonadizmus alakul ki. Gátolja a normális menstruációs ciklust és infertilitást eredményez.
- A **prolaktinhiányt** nem tudjuk kezelni, magának a PRL-nak nincs terápiás jelentősége.
- A **hyperprolaktinaemia** (adenoma) dopamin-agonistákkal kezelhető:
 - **bromocriptin**
 - » ergot-alkaloidból készült vegyület, ami főleg az adenohipophysis dopaminreceptorait izgatja, kisebb hatással pedig a hypothalamuszban végződő tuberoinfundibuláris dopaminerg pályán keresztül hat;
 - » terápiásan hyperprolaktinaemia, Parkinson-kór kezelésére, illetve szülés után sz.e. a tejelválasztás leállítására használjuk;
 - » mellékhatásként hányinger, hányás, szédülés, neuropszichiátriai tünetek jelenhetnek meg.
 - **quinagolid**
 - » nem ergot-alkaloid, elsősorban a D₂-receptorokon hat;
 - » terápiás indikációja a hyperprolaktinaemia
- **5. Pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH, tireotropin).**
- Az adenohipophysisben termelődő peptid, terápiásan a marha eredetű hormont használjuk, aminek α-lánca 70%-ban, β-lánca 90%-ban egyezik a humán hormon szerkezetével.
- A pajzsmirigyben a hormonszintézis minden lépését serkenti, szintézise a pajzsmirigyhormonok vérbeli koncentrációjától függ.
- Diagnosztikai célból a hypothyreosis primer, sekunder vagy terciar voltának elkülönítésére alkalmazzák.
- Terápiásan jódtizotóp kezelés előtt metastatikus pajzsmirigycarcinómában, amikor is elősegíti a daganatos sejtek ¹³¹J-felvételét 3-7 napos előkezelés hatására.
- **6. Tireotropin-felszabadító hormon (TRH).**
- Főleg a hypothalamuszban, de a KIR más területein is termelődik. Valószínűleg neurotranszmitter.
- Fiziológiásan pulzatilis és cirkadián ritmus jellemzi a felszabadulását. Fokozza a kiáramlást a hideg, nőhet pszichotikus állapotban, míg gátolja a stresszt, a pajzsmirigyhormonok, glukokortikoidok és a szomatostatint.
- **Mellékhatásként** vizeleési inger, fémesszájíz, átmeneti vérnyomásemelkedés jelenhet meg.
- Diagnosztikai célból alkalmazzák pajzsmirigy dysfunkciók eredetének tisztázásában. Újabb eredmények szerint nagy dózisban segíti a részleges gerincvelői laesiók gyógyulását.
- **7. Adenokortikotrop hormon (ACTH).**
- Egláncú polipeptid. Funkciója a mellékvesekéreg glukokortikoid-szintézisének (**kortizol**) fokozása.
- Legkomolyabb mellékhatása a fehérjetermészete miatt az allergizálás, emellett só- és vízretenciót okoz. A szintetikus **tetracosactid** esetében az allergiás reakció veszélye kisebb. Tartós alkalmazás esetén természetesen kortizol-hatásokkal kell számolni.
- Diagnosztikus céllal a mellékvesekéreg működésének vizsgálatára használjuk. Terápiás céllal minden szóba jöhet, ami a glukokortikoidok alkalmazását is indokolja. Különleges indikációs területe a BNS-epilepsia.
- **8. Kortikotropin-felszabadító hormon (CRH).**
- Hipotalamusz eredetű hormon, az ACTH-felszabadulását serkenti. Tekintettel arra, hogy az ACTH közös prekursorból származik az α-MSH-val (POMC) ezért közvetett úton melanocyt-stimuláló hatása is van, illetve β-endorfinok szintézisét is fokozza.
- A hypothalamus-hipophysis-mellékvese-rendszer (HPAA) működése erős centrális irányítás alatt áll. Aktivitásának fokozódása állhat különböző fertőzések, malignus daganatok, csökkent válaszkészsége pedig autoimmun betegségek kialakulásának hátterében.
- Cirkadián ritmus jellemzi a termelődést, így a rendszer végpontján álló **kortizol-szint** a kora reggeli órákban a legmagasabb, napközben csökken, a minimumot éjjeltájban éri el.
- Kizárólag diagnosztikus céllal alkalmazzák a Cushing-kór és a fokozott ACTH-termelés elkülönítésére.

➤ Ösztrogének

- Az ösztrogének és progesztogének egymás hatását kiegészítő női nemi hormonok, a ciklus minden fázisában termelődnek, különböző mértékben. A progeszteron az endometriális szekréciós fázist csak előzetes ösztrogénhatás után tudja kifejteni, az ösztrogén pedig szükséges a progeszteron-receptorok szintéziséhez.
- Az ösztrogének a Graaf-tüszőben termelődnek. Funkciójuk a női másodlagos nemi jelleg kialakítása és fenntartása. Fokozzák az epiphysisfugák záródását, a méh motorikáját, az emlők növekedését, ugyanakkor gátolják a tejelválasztást.
- Terhesség idején nagy mennyiségben termelődnek a placentában, és ürülnek a vizelettel. Szenzibilizálják a méh izomzatát az oxytocinnal szemben.
- Mérsékelten emelik a szérumban a TG-szintet és csökkentik a koleszterin szintet. Fokozzák a HDL- és csökkentik az LDL-szintet. Növelik a szteroidokat és pajzsmirigyhormont kötő plazmafehérjék szintjét → csökkentve ezzel az aktív hormonok jelenlétét.
- **Klinikai indikációk:**
 - fogamzásgátlás;
 - postmenopausában hormonpótlás;
 - osteoporosis;
 - prostatacarcinoma.
- **Mellékhatások:**
 - thromboemboliás szövődmények;
 - epekőbetegség;
 - hányinger, fejfájás, migrain;
 - emlőcarcinoma kialakulásának kockázatát fokozzák.
- Vegyületek: **dienestrol, chlorotrianisen, ethinylestradiol.**

➤ Progesztogének

- A **progeszteront** a corpus luteum sejtjei termelik. Előzetes ösztrogénhatás után a méhben a szekréciós fázist váltja ki, így előkészíti a nyálkahártyát a beágyazódásra. Megtermékenyítés esetén gátolja az ovulációt és fenntartja a terhességet.
- Rontja a glukóztoleranciát (gestatiós diabetes), nagy adagban antiösztrogén és antiandrogén hatása van.
- A **progesztogének** (= **gesztogének**) a progeszteron valamely hatását utánozzák. Lehet ösztrogén- androgén- vagy anabolikus hatásuk is. Mindegyikük hatékony orálisan.
- **Klinikai alkalmazás:**
 - hyper- és dysmenorrhoea;
 - fenyegető vetélés (fenoterollal, indometacinnal és alkohollal kombinálva);
 - antikoncepciós szerek.
- Vegyületek: **norgestrel, levonorgestrel, desogestrel.**

➤ Fogamzásgátlók

- Három gyógyszeres fogamzásgátlási lehetőség van:
 - fertilizáció reverzibilis gátlása;
 - terhesség megszüntetése;
 - férfi megtermékenyítőképeség reverzibilis gátlása.
- Az antikoncepciós hatás elérésére a következő lehetőségek vannak:
 - lokálisan a hüvelybe juttatott spermicid szerek;
 - orálisan a női szervezetbe juttatott szerek, melyek reverzibilisen felfüggesztik az ovulációt vagy meggátolják az implantációt, vagy megszakítják a korai terhességet.
- A reprodukció folyamatok befolyásolható pontjai a női szervezetben:
 - gonadotropintermelés gátlása;
 - gonadotropinhatás gátlása;
 - ovulációgátlás;

- implantációgátlás;
 - spermiumok áthatolhatóságának gátlása a cervicalis nyákon;
 - abortív hatás.
- **1. Ovulációgátlás.**
 - Elsősorban használt módszer. Az ovulációgátlás a következő szerekkel érhető el:
 - ösztrogén + progeszteron kombináció;
 - csak progeszteron;
 - depó-készítmények.
 - Az ösztrogén-progeszteron kombinációk rendkívül hatékonyan gátolják a fogamzást. A hatékonyság 1 nem kívánt terhesség/100 próbaév. A menstruációs ciklus 5. napjától kezdve 20 napig napi 1 tablettát kell szedni. A harmadik generációs készítményeket, melyek progesztogénként ún. „új gonánszármazékokat” (**desogestrel, gestoden, norgestimát**) tartalmaznak, a ciklus 1. napján kell elkezdeni szedni.
 - Az ún. **monofázisos kétkomponensű** készítmények a ciklus teljes hosszában ugyanazokata kombinációkat biztosítják. Az ideális azonban a **trifázisos kétkomponensű** készítmény, amely a proliferációs, ovulációs és luteális szakban különböző mennyiségű ösztrogént és gesztagént tartalmaz. A **kétfázisú kétkomponensű** készítmény csak a lutális és proliferációs fázist különíti el.
 - A szerek gátolják az ovulációt és a gonadotropintermelést.
 - **Mellékhatások:** hányinger, hányás, testsúlyváltozás, cholecystitis, icterus, migrain, depresszió, hangulat-, libidóváltozás, hüvelycandidiasis, csökkent glukóztolerancia, emelkedett thromboemboliás hajlam.
 - **Interakciók:** enzimiduktorok (barbiturátok, phenytoin, rifampicin, phenilbutazon) hatástalanítják a fogamzásgátlót.
 - **Kontraindikált** a pillek használata meglévő, vagy korábbi thromboemboliás esemény mellett.
 - A depokészítmények előnye, hogy a szoptatás ideje alatt is adhatók, azok is tolerálják, akik a szokásos készítményeket az ösztrogéntartalom miatt nem.
 - **2. Implantációgátlás.**
 - A méh üregébe felvezetett spirál (**IUD**) fokozott ureuskontrakciót okoz, a felszínre felvitt progeszteron-vinilacetát 1-2 évig tarthat fenn kontraceptív katást.
 - A postcoitalis fogamzásgátlás szere a **levonogestrel**. A hazai készítményből coitus után 1 órával 1 tablettát kell bevenni, 3 órán belül ismételt coitus esetén még egyet.
 - Alkalmazása elsősorban 20 év alattiakon javasolt, akik kombinált készítményeket nem szedhetnek.
 - Havi 4-6 tablettánál nagyonn bevitel esetén spontán vérzések fokozódnak
 - Hasonló eredmény érhető el **0,25 mg levonogestrel + 0,05 mg ethinyloestradiol** kombinációval [**Fertilan**]: coitust követő 72 órán belül 2 tableta, majd ez után 12 órával a másik kettő.
 - **3. Abortív szerek.**
 - Az **RU-486 (mifepriston)** a progeszteronreceptorokon gyenge agonista és erős kompetitív antagonist. Az első trimeszterben alkalmazva csökkenti a prgeszterontermelést, a receptorok gátlása miatt a deciduasetjek károsodását okozza, aminek következménye blasztocisztakilökődés. Érzékenyebbé teszi a méhet a prosztaglandinokra nézve → uteruskontrakciók.
 - Az esetek 5%-ban orvosi beavatkozást igénylő vérzést okoz.
 - **4. Férfi megtermékenyítőkéesség gátlása.**
 - Progesztogén és androgén kombináció hatásos: a progesztogén gátolja a gonadotropintermelést és a spermioenezist, míg az androgén meggátolja a libidócsökkenést.
 - Szintetikus GnRH-analógok (**gonadorelin**) folyamatosan adva épp ellene vannak a fiziológiás pulzatis felszabadulást követő hatásoknak, így paradox módon gátolja a gonadotrop hormonok felszabadulását a GnRH-receptorok deszenzibilizációja miatt.
 - Mellékhatásként hypogonadizmus, fejfájás, hóhullámok, szexuális dysfunkciók és erectiós zavarok léphetnek fel.

➤ **Antiösztrogének**

- Ösztrogénhatást gátló vegyületek.
- **1. Clomifen.**
- Meddőség kezelésében használatos. Selektíven gátolja a hypothalamusban az ösztadiol kötődését, így a negatív feedback hatást felfüggeszti, aminek a következménye **ovariumstimuláció**.
- Az esetek 70%-ában okoz ovulációt, 30%-ban terhességet. Növeli az ikerszülések számát. Nagy adagban ovariumhypertophia és/vagy cysta képződhet.
- **2. Tamoxifen.**
- Az ösztradiol kompetitív antagonistája, ER+ emlőkarcinoma kezelésében használjuk.

➤ **Méhmotilitásra ható szerek**

- Két nagy csoportra oszthatjuk ezeket a szereket:
 - uterotonikumok (oxytocin, ergot-alkaloidok [ergometrin]);
 - tocolyticumok (β_2 -izgatók [fenoterol, hexoprenalin]).
- **1. Oxytocin.**
- A tágulási szakban csak ritmikus összehúzódást eredményez, míg a placentáris szakban az atóniás vérzés leküzdésére tetanus uterit hoz létre.
- A vasopressinhez hasonló hypothalamicus magvakban, a nucleus supraopticusban (NSO) és a nucleus paraventricularisban (NPV) termelődik, majd a hypophysis hátsó lebenyébe jutva ott raktározódik.
- Az oxytocin és a vazopresszin egymással szoros kapcsolatban áll: az egyik felszabadulását serkentő inger mindig felszabadít valamennyit a másiktól is, ráadásul kémiai szerkezetükben is csak 2 AS az eltérés.
- Hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de az biztos, hogy a méh myocytáiban emeli a kalciumszintet.
- Infúzióban adjuk (lassan!). Szülés megindítására 2-3 NE (1-1,5 mg) adható, esetleg megismételve. Az adag kitolási szakban növelhető, lepényi szakban atóniás vérzés kezelésére 5-10 NE vagy még több is adható.
- Császármetszés esetén közvetlenül a méhizomzatba injektálják.
- **2. Ergometrin.**
- Tartós és erős méhösszehúzódást vált ki, ezért mind a korai, mind a késői gyermekágyi vérzésekben, továbbá vetélések befejezése után a méh kellő összehúzódására a leghatékonyabb anyag.
- Nem használható szülésmegindítására és fájástevékenységek erősítésére, mert nem ritmikus összehúzódást okoz.

Csontműködésre és a szervezet Ca-háztartására ható szerek

➤ Ca-anyagcsere zavarai

▪ 1. Hypocalcaemia.

- Akkor beszélünk hypocalcaemiáról, ha a vérben mért **össz-kalcium < 2,1 mM**, **ionos kalcium < 0,95 mM**. A lassan kialakuló hypocalcaemia sokáig lehet tünetmentes is. A legjellemzőbb tünet a tetániás görcs.
- A hypocalcaemia leggyakoribb okai:
 - *hypoparathyreosis* (ha pajzsmirigy rezekció során eltávolítják);
 - *felszívódási zavar* (általában magnéziumhiánnyal társul, ami csökkenti a mellékpajzsmirigyek hormontermelő képességét; hypalbuminaemia is gyakori → ionizált kalciumot kell mérni, mert az össz-kalcium lehet kisebb a normálisnál.);
 - *krónikus veseelégtelenség*;
 - *osteomalacia*;
 - *akut pancreatitis* (szappanképződés).
- **Kezelés:**
 - osteoporosisban **kalcium tablettá**;
 - osteomalaciában **cholecalciferol** (D-vitamin) kiegészítve **kalciummal**;
 - hypoparathyreosisban **dihydrotachysterol** (D-vitamin származék);
 - tetániás rohamban **calcium chloratum** vagy **calcium gluconicum**.
- Kalcium iv. adása indokolt extrém **hyperkalaemiában** is, ilyenkor a kálium cardiotoxikus hatását ellensúlyozza.

▪ 2. Hyperkalcaemia.

- Hyperkalcaemiáról beszélünk, ha az **összkalcium > 2,65 mM**, az **ionizált kalcium > 1,25 mM**.
- Okai általában:
 - *hyperparathyreosis*;
 - *bizonyos malignus daganatok* (laphám, vese, emlő);
 - *osteolyticus csontmetasthasis*;
 - *myeloma multiplex*;
 - *exsiccosis, thiazid diuretikumok* (csökkent GFR-hez vezet mindkettő);
 - *vesetranszplantáció utáni állapot*;
 - *hypocalcuriás hypercalcaemia*;
 - *D-vitamin intoxikáció, lithium kezelés*;
 - *Paget-kór*.
- **Kezelés:**
 - Enyhe állapotokat nem kezelünk gyógyszeresen, ilyenkor a kiváltó okot keressük.
 - Súlyosabb esetben folyadékbevitellel rendezzük az exsiccosist: **4-8 liter izotoniás infúzió**. Utána, és csakis utána **furosemid** (a kacsdiuretikumok általában ürítenek kalciumot is.)
 - **Kalcitonin** gyorsan, de nem nagymértékben csökkenti a kalciumszintet az osteoclastok bénítása miatt.
 - **Biszfoszfónátok** iv. alkalmazva 1-2 nap alatt hatásosak. Itt is osteoclast gátlás a lényeg. (**Etidronát, clodronát, pamidronát**).
 - **Glukokortikoidok** a tumoros eredetű hypercalcaemiában hatásosak.
 - **Foszfátok** hatékonyak, de iv. adásuk kockázatos → megnövelve az oldási szorzatot az erekben és a parenchymás szervekben oldhatatlan csapadékot képez. Ezért **per os** adjuk.

➤ Foszfor

- Felnőtt ember szervezete kb. 600 g foszfort tartalmaz, ennek 85%-a a csontban, a maradék 15% foszfát-észterek formájában főleg extracellulárisan. Az a kis rész, ami intracellulárisan található, foszforilált intermedierekben szerepel.
- A bélből aktív transzporttal szívódik fel, a legfontosabb szabályozó a **D-vitamin aktív metabolitja**.
- A vesében filtrálódik, majd kb. 80%-a reabszorbeálódik a proximális tubulusokban. A visszaszívás a **PTH** szabályozása alatt áll (a T_m értéket csökkenti, így a visszavételt gátolja).
- A foszforanyagcsere-zavar ritka. Depléciója **rachitist** okoz.
- **Alacsony** lehet a plazmaszint *hyperparathyreosisban, tartós mesterséges táplálás során*.
- **Magas** a foszfátszint *uraemiában, hypoparathyreosisban, D-vitamin intoxikációban és acromegáliában*.
- Gyógyszerként ritán alkalmazzuk, de ha kell, akkor **natrium phosphoricum** formájában adjuk.

➤ Parathormon (PTH)

- A mellékpajzsmirigyek endokrin terméke. Szintézisének legfontosabb szabályozója a plazma ionizált kalciumszintje. Ha ez csökken, a PTH-termelés fokozódik.
- Hatásának végeredménye a plazma foszfátkoncentrációjának csökkenése valamint a kalciumszint emelése. Ezt a következőkkel éri el:
 - osteoclast aktiválás;
 - a vesében a Ca-visszaszívás fokozása;
 - a bélben a Ca-felszívás fokozása;
 - a vesében a PO_4^{3-} visszaszívás gátlása.
- **Hypoparathyreosisban** a PTH-szint alacsony. A PTH-szubsztitúció a magas költség miatt nem járható. Ilyenkor **D-vitamin**, **dihydrotachysterol** és **tiazid diuretikum** (gátolják a kalciumkiválasztást) adása jön szóba.
- **Hyperparathyreosis**
 - amennyiben *primér* állapotról van szó, természetesen műtét a megoldás. Ha ez nem lehetséges, akkor **ösztrogének** (PTH-antagonista hatásuk van), **biszfosfonátok** (csontresorpciót gátolják) adása jön szóba;
 - veseelégtelenség okozta *secunder* formában hypokalcaemia ellen dolgozik túlprodukción van a mellékpajzsmirigy. Itt a kalcium-szintet rendezzük: **D-vitaminok** kiegészítve **kalcium-karbonáttal**;
 - az állandósult *secunder* forma autonóm adenoma kialakulásához vezethet, mely állapotot *terciernek* tekintjük. Ilyenkor a megoldás műtét és a Ca-háztartás rendezése.

➤ D-vitamin rendszer

- A D-vitamin valódi szteroid hormon. Előanyaga a **7-dehidrokolekalciferol**, ami a bőrben alakul át UV sugárzás hatására **kalciferollá**, majd ez a májban **25-hidroxi-kalciferollá**. Ez a legnagyobb mennyiségben keringőmetabolit, de még nem aktív hormon.
- A vesében alakul tovább az aktuális szükségletnek megfelelő mennyiségben **1,25-dihidrokkolekalciferollá**, ami már az aktív hormon.
- Élettani hatása:
 - a kalcium és foszfor felszívódásának serkentése a proximális vékonybélben;
 - a csontban nélkülözhetetlen a megfelelő mineralizációhoz;
 - a vesében csökkenti a foszfor- és kalciumkiválasztást;
 - egyes sejtek differenciálódását és növekedését serkenti (pl. epidermis).
- A szervezetben az 1,25 DHCC féléletideje 3-4 nap, főleg az epén keresztül eliminálódik.
- **Klinikai felhasználás.**
- Újszülöttek és csecsemők **rachitis-prevencióként** napi 400-800 E D-vitamint kapnak. Szintén profilaktikusan kapják az idősek napi 800 E dózisban.
- Terápiás céllal *rachitis* vagy *osteomalacia* esetén adjuk. Nagy adagokkal kezdjük s lassan állítjuk be a fenntartó szintet. A hatás több hónap után jelentkezik.
- *Tetania-szindrómában* **dihydrotachysterolt** adunk, ez effektívebb a D-vitaminnál. Aktív D-vitamin-metabolitok még: **alfacalcidiol** és **calcitriol**. Ezek jók *hypocalcaemia kezelésére*, de főleg *uraemiás* állapotokban adjuk.
- Adjuk még *involutiós osteoporosis* és *psoriasis* eseteiben is (ez utóbbiban gátolja a keratin proliferációját; szokták is napoztatni illetve UV-kezelésben részesíteni a psoriasisos betegeket.)

➤ Kalcitonin

- A pajzsmirigy parafollicularis C-sejtjeinek terméke. Szintézisének szabályozója a plazma ionizált kalciumszintje: épp reciprok módon a PTH-val. Ha a kalciumszint emelkedik, fokozódik a kalcitonin-elválasztás.
- Élettani funkciója ismert: a kalciumszintet csökkenti az osteoclastok reverzibilis gátlásával, de jelentősége még nem tisztázott: sem totál pajzsmirigyeltávolítás, sem pedig parafolliculáris carcinoma nem változtatja jelentősen a kalciumszintet.
- Korábban *osteoporosis* kezelésére használták injekciós formában hosszú időn át, szüneteket iktatva a kezelésbe. Ma már orrspray formájában is hozzáférhető.
- Alkalmazása szóba jön hypercalcaemiák (tumoros, osteolytikus formák) kezelésében is.

➤ Osteoporosis

- A csontszövetnek olyan jellegű destrukciója, melyben a szerves és szervetlen állomány egyaránt megfogyatkozik, tehát a kettőjük aránya igazából nem változik. Lehet **primer** (involutio) vagy **secunder** (endokrin zavar vagy tartós szteroid terápia). Predispozíciót jelent az örökletes hajlam, táplálkozási hibák, mozgásszegény életmód. Legnagyobb jelentősége a postmenopausának van: elmarad az ösztrogének PTH-t gátló hatása, így érvényre jut az osteoclast aktiváció.
- Jellegzetes tünetei a különböző törések: csigolya, combnyak, egyéb csípőtáji.

- **Kezelés.**
- Megfelelő mennyiségű kalciumbevitel a táplálékkal. Megelőzése a megfelelő csúcscsonttömeg elérése (táplálkozás, mozgás).
- Alapkezelése a **kalciumbevitel**. Ez szükséges a csontfelépítéshez, a PTH visszaszorításához. *Ellenjavallata* a recidiváló kalciumkő a vesében.
- A gyógyszereket két nagy csoportra oszthatjuk:
 - **csontresorpciót gátlók;**
 - » *hormonpótló kezelés* (ösztrogének, progeszteronok);
 - » *szelektív ösztrogénreceptor modulátorok (SERM);*
 - » *kalcitonin;*
 - » *biszfoszfónátok;*
 - » *kalcium;*
 - » *anabolikus szteroidok;*
 - » *stroncium;*
 - » *thiazid diuretikumok.*
 - **csontképzést serkentők;**
 - » *fluorid;*
 - » *PTH;*
 - » *anabolikus szteroidok;*
 - » *stroncium.*

- **1. Hormonkezelés.**
- Az alapja az, hogy az ösztrogének minden életkorban gátolják a csontvesztést.

- **1. Folyamatos ösztrogénkezelés.**
- Itt **β-ösztradiolt** (Európa; transdermalis tapasz) illetve **konjugált lóösztrogént** (USA) alkalmazunk.
- Fontos, hogy csak és kizárólag olyan nőknél lehet ezt a monoterápiát alkalmazni, akiknek az uterusát eltávolították, mert a gestagénnel nem opponált kezelés sokszorosára növeli az endometriumcarinoma kialakulásának kockázatát.

- **2. Folyamatos ösztrogén – intermittáló gesztagén kezelés.**
- Ekkor legalább 12-14 napra gesztagénnel egészítjük ki a kezelést. Ez a rosszul felszívódó **progeszteron** és származékai: **medroxyprogeszteron acetát, didrogeszteron.**
- Az endometriumrák kockázata csökken ugyan, de a ciklikus gesztagénszerű kezelés megvonásos vérzések jelentkezéséhez vezethet.

- **3. Folyamatos ösztrogén – folyamatos gesztagén kezelés.**
- A ményhálkahártya hosszabb idő után atrophizál, így vérzés nem jelentkezik.
- A **tibolon** szintetikus vegyület ösztrogénszerű, gyenge gesztagénszerű valamint androgénszerű hatásokkal.

- A hormonpótló kezelés kedvező mellékhatása a kardiovaszkuláris rizikó csökkenése: lokális érhatások, koleszterinprofil.
- Nemkívánatos hatása azonban az emlőrák kockázatának fokozása, azonban ez csak 10 évnél hosszabb ideig folytatott kezelés esetén tűnik szignifikánsnak. További kellemetlen mellékhatás az epekövesség.

- **2. Szelektív receptormoduláns kezelés.**
- Az ösztrogének helyett az emlőrák kivédése céljából olyan vegyületek alkalmazhatók, melyek igazából *antiösztrogének* de egyben *ösztrogénszerű hatásuk* is van. Ezek a szelektív ösztrogénreceptor modulátorok.
- Az ER+ emlőrákok kezelésében alkalmazzuk a **tamoxifent**, míg osteoporosisban a **raloxifent**.
- Megjegyzendő, hogy a tamoxifen az emlőben ösztrogén-antagonista, ami jó a tumorelles hatásban, de az endometriumban proliferatív hatású.
- A raloxifen a csontokon, ereken és lipoproteineken ösztadiolhoz hasonló hatást vált ki, az emlőben antiösztrogén hatása van, az endometriumra pedig nem hat.

- **3. Biszfoszfonátok.**
- In vivo gátolják az osteoclastok aktiválódását és toborzását. A kémiai és enzimatis hidrolízissel szemben ellenállóak, a kalciumfoszfát-kristályokhoz gyorsan és erőlyesen kötődnek. Itt meggátolják a növekedésüket, aggregációjukat és oldódásukat. Így beavatkoznak a mineralizációba, ami előnytelen is lehet (osteomalacia alakulhat ki).
- Az újabb készítmények a régiekhez képest akár ezerszer erősebben fejtik ki a közvetlen osteoclast-ellenes hatást.
- **Etidronát:** a mineralizációt jelentősen befolyásolja, ezért dozírozása a következő:
 - minden negyedévben 2 hétig napi 400 mg;
 - utána 11 hét szünet;
 - a szünetben napi 500-1000 mg kalcium és 400-800 E D-vitamin;
 - a kezelés 3-4 évig tart.
- A biszfoszfonátok közül egyedül a etidronát növeli a tubuláris foszfát reabszorbcíót. GI mellékhatási lehetnek.
- **Clodronát, tiludronát, alendronát:** újabb biszfoszfonát vegyületek, erősebb direkt osteoclast-gátló, és enyhébb mineralizációt befolyásoló hatással.

- **4. Aktív D-vitamin metabolitok.**
- Osteoporosisban az **alphacalcidolt** használjuk napi 25-50 µg dózisban, amit nem kell kalciummal kiegészíteni.
- **5. Fluorid.**
- A csontállomány felépítését serkentő kezelés része.
- A fluor csonthatása kettős:
 - gátolja az osteoclastokat;
 - osteoblastok mitózisát indukálja.
- Terápiás alkalmazása nehézkes. Egyrészt önmagában a csontállomány növelése nem véd a törések ellen, sőt, a döntően cortikális csontok törékenységet még fokozhatja is. Másrészt a terápiás és toxikus dózis nagyon közel van egymáshoz.
- Az optimális adag napi 30-40 mg. Gyógyszerként **nátrium-fluoridot** vagy **nátrium monofluorofoszfátot** alkalmazunk.
- Mellékhatásként gyomorpanaszok, végtagfájdalmak, csonttörések alakulhatnak ki. Túldozírozás esetén *fluorosis* jelentkezik: csontok torzulnak, vaskossá válnak.

- **6. Anabolikus szteroidok.**
- Mindkét csoportba sorolhatók, de úgy tűnik, hogy döntően osteoblast aktiválók.
- Terápiás alkalmazásnál a következőket kell figyelembe venni:
 - orálisan adható készítmények hosszútávon májkárosító hatásúak;
 - virilizálnak.
- Kitűnően alkalmazhatók azonban az Addison-kóros postmenopausás osteoporosis kezelésében, ahol igazából szubsztitúció.
- A parenterálisan adható **norandrostenolon decanoat** depot injekciót adjuk havonta.

➤ **Paget-kór**

- A csontváz egy vagy gyakran több helyén nagyon felgyorsul a csont remodelling. Fokozott mind az osteoclast-, mind pedig az osteoblast funkció; a végeredmény az embrionálshoz hasonló gazdagon kapillarizált fonott csont, melynek térfogata az eredeténél nagyobb.
- **Kezelése: kalcitonin, biszfoszfonátok** (úgy tűnik, hogy a folyamatot osteoclast-aktiváció indítja el) és egyebekben tüneti.

➤ **Recidiváló kalcium-vesekövesség**

- A vesekövek 75%-a nagy mennyiségben tartalmaz kalciumot. Ebben a kórképben az első kő 20-50 éves kor között jelentkezik, majd gyakran követi több új jelentkezése. Bilaterális, recidiváló esetekben anyagcsere-betegségekre kell gondolni.
- A legjelentősebb rizikófaktor a *hypercalciuria*, ami általában esszenciális, de lehet hyperparathyreosisnak is az eredménye.
- Az elsődleges állapotokat két részre osztjuk:
 - **renalis hypercalciuria** (a reabszorbcíó csökkent a distalis tubulusokban);
 - **abszorbtív hypercalciuria** (szükségesnél nagyobb kalciumbevitel).
- Renális eredet esetén a diéta nem segít: **tiazid diuretikumot** (HCT) adunk káliumvisszatartó diuretikumokkal kombinálva (**amilorid, tiamteren**). Ez utóbbiak önmagukban hatástalanok a kalciumra nézve, de a HCT szinergistái.
- Abszorbtív eredet esetén **diéta** és a bélben a kalciumot megkötő **cellulóz-foszfát** vagy **ortofoszfát** a kezelés.

36.

Pankreáshormonok és antidiabetikumok

➤ Pankreáshormonok

- A pankreasz egyszerre külső- és belső elválasztású szerv. Hormonális központja a szénhidrát-anyagszere szabályozásának. A hasnyálmirigy hormonális egysége a Langerhans-sziget. Ennek hormonjai a következők:
 - **inzulin** (β -sejt);
 - **glukagon** (α -sejt);
 - **somatotatin** (δ -sejt).
- A β -sejtekben az inzulinnal együtt egy amiloid polipeptid, az **amilin** is szintetizálódik, de ennek fiziológiás szerepe még kevésbé tisztázott.

▪ **1. Inzulin.**

- Két diszulfid híddal kapcsolódó peptidláncból, a 21 AS-t tartalmazó A- és a 30 AS-t tartalmazó B-láncból áll.
- A különböző állatfajokban termelődő inzulinnal C-peptidje különböző, de maga az inzulinnal molekula meglehetősen hasonló. A humán inzulinnal előállítására a gyakorlatban két lehetőség áll:
 - **sertés inzulinnal deaminálás** (B-lánc 30. AS: alaninnal-t kell eltávolítani);
 - **rekombináns DNS-technológia.**

▪ **Farmakodinámia.**

- Az inzulinnal funkciója a normális vércukorszint fenntartása, a szövetek glukózellátása.
- Az inzulinnal fő hatásai:
 - serkenti az izom és a zsírszövet glukózfelvételét;
 - fokozza a glikogénszintézist működését, gátolja a glikogén lebontást a májban és az izomban, feltölti a máj glikogénraktárait;
 - gátolja a zsírszövetben a hormon-szenzitív lipáz működését, így magát a lipolízist, a zsírsav mobilizálást;
 - gátolja a glukoneogenezist;
 - elősegíti az aminosavak sejtszintézisét és a proteinképződést;
 - fokozza a máj-, az izom- és a zsírsejtek K^+ - és foszfátfelvételét és sejten belüli akkumulációját, így csökkenti ezek vérszintjét

▪ **Receptorok.**

- Az inzulinnal receptor a sejtfelszínen elhelyezkedő $\alpha_2\beta_2$ komplex, az alegységeket diszulfid hidak kötik össze. A β alegység sejten belül **tirozin-kináz** aktivitással rendelkezik, az α -alegység pedig az inzulinnal kötőhelyet hordozza.
 - Az inzulinnal kötődés hatására intracellulárisan a molekula autofoszforilálódik, majd tovább foszforilálja egy foszforilációs kaszkád rendszer első tagját, az inzulinnal-receptor-szubsztrát-1-et (**IRS-1**).
 - A kötődést követően az inzulinnal-receptor komplex internalizálódik a sejtbe, majd a lizoszómába kerülve degradálódik és recirkulál a membránba. A komplex féléletideje kb. 7 óra.
 - Az IRS rendszer fejti ki a végső hatásokat, melyeket két csoportba oszthatunk:
 - **rövid távú, metabolikus hatás:** GLUT-4 membránba helyezése;
 - **hosszú távú, enzimszintézist vagy sejtreplikációt közvetítő hatás:** hexokináz-aktivitás, glikogén-szintézis aktivitás, intrauterin növekedés.
 - A növekedést elősegítő hatásban szerepe lehet annak, hogy az inzulinnal-receptor és az IGF-1-receptorok meglehetősen hasonlóak, az inzulinnal kisebb affinitással ugyan, de ez utóbbi receptorhoz is kapcsolódik.
 - Az inzulinnal-receptorok száma és az inzulinnal mennyisége között szoros összefüggés van, az arány fordított: az inzulinnal csökkenése a receptorokban up-regulációt idéz elő, a hyperinzulinaemia pedig down-regulációt.
- Az inzulinnal szekréció szignálja **GLUT-2** receptoron közvetítődik a β -sejteken. Ez a glukózzal transzporter a vérben megjelenő glukózzal bejuttatja a sejtbe, ahol a **glukokináz** („glukózzal szenzor”) azonnal glukózzal-6-foszfáttá foszforilálja. A glukokináz a hexokináznak egy máj- és pancreas specifikus izoenzime.
 - A glukózzal gyors metabolizmusának köszönhetően a β -sejtben hamar megemelkedik az ATP-szint, ami az **ATP-függő K^+ -csatornákkal záródásához** vezet, ez pedig a sejtdepolarizációját eredményezi.
 - A depolarizáció hatására feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákkal nyílnak meg, így Ca^{2+} -influx alakul ki. A kalciumjel csak úgy, mint számos más helyen, itt is degranulációhoz, exocytosishoz vezet, így inzulinnal áramlik a sejtéből a vérbe.
- Az inzulinnal szekréciót befolyásolja a vegetatív idegrendszer:
 - szimpatikus izgalom α_2 receptorokon keresztül gátolja, β_2 receptorokon keresztül serkenti a szekréciót;
 - vagusizgalom és kolinomimetikus anyagok növelik az inzulinnal felszabadulást.

▪ **Klinikai alkalmazás.**

- Alapvetően a **diabetes mellitus** kezelésére alkalmazzuk, de alkalmazható a **hyperkalaemia** sürgősségi kezelésére is.

- **Mellékhatások.**
- Leggyakoribb mellékhatás a **hypoglycaemia**. Ez létrejöhet túladagolás, étkezési hiba, alkoholfogyasztás, fizikai munka hatására.
- Régebben a sertésinzulin érában gyakori volt az **allergia**, ma már ritkábban fordul elő valamely szennyező anyag miatt.
- Az **anti-inzulin antitest** termelődése és a kialakuló inzulinrezisztencia komoly gondot jelentő mellékhatás. Általában akkor kell vele számolni, ha a napi inzulin adás meghaladja a 100 NE-t.
- Egyéb mellékhatás a **zsírszövet atrophia**, a **nátrium-retenció** és az **ödéma**, ritkán **homályos látás**.

- **Farmakokinetika.**
- A gyomor-bél csatornában elbomlik, így csak parenterálisan juttatható szervezetbe. A különböző sc. készítmények felszívódásának sebessége igen eltérő. A felszívódás függ a beadás módjától, a beadási hely vérellátásától.
- Egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek az ún. **intenzív inzulinadagolásra**, ami a vércukorszint szoros kontrollja alapján, minél több frakcióra elosztva történik. Ez az adagolási mód alkalmasabb az euglycaemia kialakítására, így a diabetes hosszú távú szövődésményei kialakulásának kockázatát csökkenti.
- Felnőtt ember napi inzulinszekréciója 30-50 NE. Innen először a portális keringésbe, majd a májba jut. Az exogén bejuttatott inzulin ettől eltérő disztribúcióval rendelkezik. A plazma-felezési idő 5-6 perc
- A metabolizmus fő helye a **máj** és a **vese**. Az endogén inzulin esetében a két szerv metabolikus aktivitása kb. 60% : 30% arányban oszlik meg, míg az exogén inzulin esetében ez épp fordított.
- Az inzulinnak mintegy 10%-a változatlan formában ürül a vizelettel; veseelégtelenség esetén az adagot csökkenteni kell.

- **2. Glukagon.**
- Az α -sejtekben termelődik, az inzulinnal épp ellentétes hatásokkal bír. Egláncú, 29 aminosavat tartalmazó polipeptid.
- A glukagon és az inzulin a tápanyag-raktározásban antagonistaként viselkednek, ugyanakkor a glukagon fokozza az inzulinelválasztást. Szénhidrát- és zsírbevitel fokozza az inzulin felszabadulást és csökkenti a glukagonét, míg fehérje bevitel fokozza a glukagon elválasztást és csökkenti az inzulinét.
- A szimpatikus izgalom mindkét hormon felszabadulását serkenti, a szomatosztatin gátolja. Éhezéskor a glukagon van túlsúlyban.

- A glukagon hatására a hepatocytákban aktiválódik a foszforiláz enzim, így fokozódik a glikogén-glukóz átalakulás, a foszfoenolpiruvát-karboxikináz expressziójának fokozása révén pedig no a glukoneogenezis. A lényeg, hogy a glukagon hatása a vércukorszint emelése, a szervezet szubsztrátellátása:
 - máj-glikogén raktárak mobilizálása;
 - glukóz de novo szintézise;
 - lipolízis a hormonszenzitív lipáz aktiválása kapcsán.
- A glukagon nincs hatással a vázizomzat glikogénraktáira. Rendelkezik nem metabolikus hatásokkal is:
 - csökkenti a bélmotilitást;
 - fokozza a szívizom inotropiáját.

- **Receptorok.**
- A glukagon sejtfelszíni, G-proteinhez kapcsolt receptorral rendelkezik, mely emeli a cAMP szintet. Hatásai számos vonatkozásban hasonlítanak a β -adrenerg receptorok hatásaira, azzal a különbséggel, hogy a glukagon metabolikus hatásai sokkal erősebbek.

- **Mellékhatások.**
- Hányinger, hányás.

- **Farmakokinetika.**
- A májban, a vesében a plazmában és a hatás helyén inaktíválódik. Plazma-felezési ideje 3-6 perc.

- **Klinikai alkalmazás.**
- Elsődleges indikációja az inzulin által kiváltott **hypoglycaemia**. Ekkor adagja **0,5-1 mg**. Hatása csak átmeneti (kiürülnek a glikogén raktárak), így a sürgősségi ellátást mindenképpen intravénás glucose adásával kell folytatni.
- A GI rendszert relaxáló hatását röntgen- vagy endoszkóposvizsgálatok előkészítésekor használhatjuk ki.
- Pozitív inotróp hatását szívélgtelenségben nem sikerült kihasználni, de β -szimpatolitikumok (β -blokkolók) túladagolása esetén **10 mg** dózisban segít.

- **Kontraindikációk.**
- Mivel fokozza az inzulin-, adrenalin- és a kalcitoninszekréciót, ezért nem adható:
 - inzulinomában;
 - phaeochromocytomában;

- pajzsmirigy carcinomában.
- E betegségek diagnosztizálásában azonban felhasználható.

▪ **3. Szomatostatatin.**

- A szomatostatatin termelődik a hypothalamusban is, ahol a növekedési hormon termelődését gátolja (GHRH). A pancreasban és bélben termelődő hormon gátolja mind az inzulin, mind pedig a glukagon felszabadulását.
- Klinikai felhasználásra különböző gastroenterohepatikus eredetű endokrin daganatok tüneteinek kezelésében, illetve acromegalia műtét előtti kezelésére kerül.

▪ **4. Amilin.**

- 37 AS-ból álló polipeptid, a β -sejtekben az inzulinnal együtt raktározódik és szekretálódik.
- Gátolja az inzulinfelszabadulást, fokozza a vázizomban a glikogén \rightarrow laktát átalakulást, növeli a plazma laktát- majd glukózkoncentrációját, nagyobb adagban gátolja az inzulin glukózfelvételt növelő hatását.
- Kísérletek folynak kiegészítő szerként történő alkalmazásával hypoglycaemiára hajlamos, 1-es típusú diabetések kezelésében.

➤ **Antidiabetikumok**

- Az antidiabetikumok két nagy csoportra oszthatók:
 - orális antidiabetikumok;
 - inzulinkészítmények.

➤ **Orális antidiabetikumok**

- A 2-es típusú diabetes kezelésében alkalmazott gyógyszerek, melyek további csoportokra oszthatók:

- **hypoglycaemizáló, inzulin-felszabadulást serkentő szerek**
 - szulfanilureák;
 - meglitidinszármazékok;
- **antihyperglycaemizáló, nem az inzulin-felszabadulás serkentő szerek:**
 - biguanidinszármazékok;
 - α -glukozidázgátlók;
 - tiazolidéndiolok.

▪ **1. Első generációs szulfanilureák.**

- Klorid-, metil- vagy acetilcsoporttal szubsztituált vegyületek. Ma már gyakorlatilag nem használják.

▪ **2. Második generációs szulfanilureák.**

▪ **Glibenclamid, glipizid, gliclazid, glimepirid.**

- Az alapvegyület bonyolultabb, többnyire heterociklusos funkciós csoporttal van szubsztituálva.
- Hatásmechanizmusuk lényege, hogy a pancreas β -sejtekben zárják a az ATP-függő K^+ -csatornákat. Így serkentik az inzulin felszabadulását anélkül, hogy az inzulin mennyiségén változtatnának. Hatásuk inzulin jelenlétéhez kötött tehát.
- Egyes vegyületek (**glipizid, glimepirid**) a perifériás szövetek inzulinfelhasználását is serkentik. Ma a leghatékonyabb vegyület a **glimepirid**.
- A vegyületek az érfal hasonló csatornáit is zárják, ami vazokonstriktióhoz, emelkedett TPR-hez és romló mikrocirkulációhoz vezethet.
- A **gliclazid** kedvező vasculáris tulajdonságokkal is bír: csökkenti a thrombocytáaggregációt, serkenti a fibrinolysist); ez lassíthatja a diabeteses érbetegségek progresszióját.

▪ ***Mellékhatások, kontraindikációk.***

- **Hypoglycaemia**, főleg a tartósabb hatású **glibenclamid** esetében. Ilyenkor glukagon adása kontraindikált, mert az is fokozza az inzulinszekréciót.
- **GI panaszok**, bőrtünetek, vérképzőszervi károsodások.
- Több hónap után rezisztenssé válhatnak a betegek, valószínűleg a β -sejtek kimerülése miatt.
- **Terhességben, szoptatás alatt, súlyos máj- és veseelégtelenségben kontraindikált!**

▪ ***Farmakokinetika.***

- A glibenclamid kivételével gyorsan szívódnak fel a GI rendszerből. 90-99%-ban kötődnek plazmafehérjékhez.
- A májban metabolizálódnak elég gyorsan. A glibenclamidból aktív metaboliz képződik, ezért ez hosszabb ideig hat (10-12 óra plazma-felezési idő).
- A metabolitok nagy része a vizelettel ürül, így veseelégtelenségben megnő a hypoglycaemia veszélye.
- Fokozzák a hatását a szulfonamidok, thrimetoprim, chloramphenicol, NSAID-ok, kumarinok, mikonazol.

- **Klinikai alkalmazás.**
- Kizárólag 2-es típusú diabetes mellitus.

- **3. Meglitidin-származékok.**
- **Repaglinid, nateglinid.**
- Szerkezeti alapjukat a glibenclamid nem szulfanil-urea egysége képezi. Hatásuk ugyanaz, mint a szulfanil-uráknak, de más receptoron hatnak, hatásukat ugyanis döntően a posztprandiális inzulinszekrécióra fejtik ki.
- **Mellékhatásként** posztprandiális hypoglycaemia alakulhat ki.
- Gyorsan szívódnak fel, rövid hatású (felezési idő < 1 óra). A májban metabolizálódnak, inaktív metabolitjai főleg az epével ürülnek.
- 2-es típusú diabetesben használjuk.

- **4. Biguanid-származékok.**
- **Buformin, Metformin.**
- Működő β -sejtek hiányában is hatékonyak. Nem fokozzák az inzulinválasztást, ún. **antihyperglycaemiás** szerek. Nem okoznak hypoglycaemiát.
- Fokozzák az inzulin-receptor kapcsolatot, növelik a perifériás inzulinfelhasználást, gátolják a glukoneogenezist. Csökkenti a glukóz felszívódását.
- Csökkenti a plazma LDL- és VLDL-szintjét, a **metformin** növeli a HDL-szintet, egyes vizsgálatok szerint a PAI szintjének csökkentése révén fokozzák a fibrinolysist.
- **Mellékhatások.** Fémes szájíz, GI panaszok, étvágytalanság.
- **Kontraindikációk.** Terhesség, szoptatás, alkoholizmus, máj- és veseelégtelenség. Bármely hypoxiával járó állapot, mivel a gyógyszer hajlamosít tejsavas acidózisra.
- A vegyületek plazma-féléletideje 2-3 óra. A buformin a májban metabolizálódik, a metformin változatlanul ürül a vesével.
- 2-es típusú diabetesben adjuk önmagukban vagy szulfanil-ureákkal kombinálva. Kiegészíthető inzulininterápiával is velük, így csökkenthető az inzulin-igény.
- **Interakciók.** Gátolják a B₁₂ felszívódását. Jódos kontrasztanyaggal 48 órán belül nem adható együtt, mert a kontrasztanyag a kiválasztásukat csökkenti.

- **5. Alfa-glukozidáz gátlók.**
- **Acarbos, Miglitol.**
- Az α -glukozidáz kompetitív antagonistái. A gátlás miatt a bélben csökken a keményítő, a dextrin és a diszacharidok bontása. Felszívódni pedig csak monoszacharidok képesek, így ezek a bélben visszamaradva nem jutnak a keringésbe.
- Szintén antihyperglycaemiás szerek, hypoglycaemiát nem okoznak.
- **Mellékhatásként** hasi diszkomfort, puffadás, ozmotikus hasmenés jelentkezhet, melyek általában a kezelés folytatásával megszűnnek.
- **Kontraindikált** alkalmazásuk bélgyulladás, fekély, passage-zavar esetén.
- Aktív molekula a bélcsatornából összesen 2%-ban szívódik fel. Az **acarbot** emésztőenzimek és baktériumok bontják, aktív metabolitok keletkeznek, melyek 30-35%-a szívódik fel.
- A **miglitol** teljes egészében felszívódik, így kevesebb a GI mellékhatás, azonban a májban metabolizálódva a hepatotoxikus mellékhatások esélye nő meg.
- **Klinikai javaslat.** Elsősorban elhízott 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek adjuk monoterápiában vagy más orális antidiabetikummal. Újabban sikertelen diétás próbálkozás után elsőként választandó gyógyszernek tartják. Adható 1-es típusú diabetesben is az inzulin mellett, főleg a reggeli hyperglycaemiás állapotok kivédésére.
- **Interakciók.** Cholestyramin, antacidok, emésztőenzimek és aktív szén csökkentik a hatást.

- **6. Tiazolidéndionok (inzulin-érzékenyítők).**
- **Troglitazon, roziglitazon, pioglitazon.**
- Kísérleti állatokban a plazma glukóz-, lipid- és inzulinkoncentráció egyaránt csökkentik, fokozzák a perifériás glukózfelvételt és felhasználást, csökkentik a zsírsavszintézist, glikogén lebontást. Mindezt úgy, hogy az inzulináramlást fokozzák.
- A triglicerid- és az LDL-szintet csökkentik, a HDL-szintet emelik.

➤ **Inzulinkészítmények**

- Az inszulinkészítmények eredetük szerint lehetnek **marha** vagy **sertés** hasnyálmirigyéből kivont, szemiszintetikus (deanalízis) előállított termékek, vagy rekombináns DNS technológiával *E. coli*-ban vagy élesztőgombában termetelt készítmények. Ma már ez utóbbi van inkább használatban.
- A pankreaszkivonat szennyezőanyagként mindig tartalmaznak valamennyi **proinzulint** és **C-peptidet**, ami az allelizzáló hatás szempontjából nem hanyagolható el. Azokat a készítményeket, melyek 10 és 25 milliomod részben tartalmaznak proinzulint, **standard** készítményeknek, amelyek pedig 10 milliomod résznél kisebb hányadban, azokat **monokomponensű (MC)** készítményeknek nevezzük.

- A gőnbészeti úton előállított (ge) készítmények mindig nagy tisztaságúak.
- Az inzulín oldásától, illetve szuszpendálásától függően különböző hatáskezdetű, -maximumú és -tartalmú preparátumok állíthatók elő. A készítmények ennek alapján a következő hatástartamokra oszthatók:
- A **reguláris** inzulín az inzulín vizes oldata. Iv. csak ez adható, sürgősségi ellátás kapcsán. A viszonylag új **lispro inzulín** ultragyors hatású, hatáskezdete 20 perc, csúcsa 1 óra.
- Szuszpenziós készítmények csak subcutan alkalmazhatók.

13.3. táblázat ○ Inzulínkészítmények

| | Eredet | Inzulín állapotformája | Zn-tartalom (mg/100 E) | Adalékanyag | Hatás (óra) | | |
|---|---------------------|---|------------------------|---------------|------------------|--------------|----------------|
| | | | | | kezdete | csúcsa | időtartama |
| ultragyors hatású lispro | h | | 0,01–0,04 | – | 0,3 | 1 | 3 |
| gyors hatású reguláris semilente típusú | h, s, m* h, s, m | amorf | 0,01–0,04 0,2–0,25 | – – | 0,3–0,7 0,5–1 | 2–4 2–8 | 5–8 12–16 |
| intermediér hatású isophan# lente típusú | h, s, m h, s, m | kristályos 70% kristályos 30% amorf | 0,016–0,04 0,2–0,25 | protamin – | 1–2 1–2 | 6–12 6–12 | 18–24 18–24 |
| hosszú hatású ultralente típusú | h, s, m | kristályos | 0,2–0,25 | – | 4–6 | 16–18 | 20–36 |

* humán, sertés, marha

más néven NPH (neutral protamine Hagedorn) inzulín

- **Adagolás. Kombinációk.**
- A napi inzulínmennyiség csak egyénileg állítható be. Függ az endogén inzulínmennyiségtől, az életmódtól, a bevitt szénhidrátok mennyiségétől.
- Az inzulínkészítmények ml-enként általában 40 vagy 100 NE inzulínt tartalmaznak. A napi igény 30-40 NE, de ennél jóval többre is szükség lehet.
- Általában különböző hatáskezdetű és hatástartamú készítményeket kombinálva, naponta frakcionáltan alkalmazzuk.
- Ma az inzulínkezelést általában az ún. **intenzív-konzervatív (ICT)** módszerrel végezzük: az alap inzulínszintet lefekvés előtt intermediér vagy elhúzódo hatású készítménnyel (**bázis-inzulín**) állítjuk be, amelyhez a fő étkezések előtt (3-szor vagy 4-szer) gyors hatású készítményeket adagolunk.
- Diabetezes ketoacidózisban, ketoacidotikus kómában nagy folyadékbevitel mellett gyors hatású, reguláris humán inzulínt adunk. Kezdetben iv. bólus formájában, majd a továbbiakban cseppinfúzióban 0,1 NE/tkg dózisban. A kezelés későbbi szakában folyamatos kontroll mellett szükség lehet K⁺-infúzióra a hypoglycaemia megelőzése céljából.

Kortikoszteroidok, ACTH

Thyroid hormonok és antithyroid hatású gyógyszerek

➤ Kortikoszteroidok

- A kortikoszteroidok mellékvesekéregben termelődő hormonok. Két nagy csoportjuk van:
 - glukokortikoidok;
 - mineralokortikoidok.
- A kortikoszteroidok az aktivitás mindkét fajtáját mutatják valamilyen mértékben, és ez a mérték az alkalmazott adaguktól is függ.
- A **glukokortikoidok** természetes képviselője a **hydrocortison** (cortisol), mely a hypothalamus irányítása áll. A hypothalamus **corticotropin releasing hormonja (CRH)** az adenohipophysisben serkenti az **adrenocorticotrop hormon (ACTH)** termelését. Ez a hypothalamo-hipophysealis-adrenalis tengely.
- A **mineralokortikoidok** természetes képviselője az **aldoszteron** amely a renin-angiotenzin-aldoszteron tengely mentén képződik.

➤ Glukokortikoidok

- A célsejt citoplazmájában lévő receptoraikhoz kapcsolódnak, majd a komplex a sejtmagba transzportálódik. A magban a DNS szteroidra érzékeny elemekre hatnak és új fehérjék szintézise indul meg, melynek több hatása is van. A **lipokortikn** pl. gátolja a foszfolipáz A₂-t, ezzel megakadályozza az AA metabolizmusát. Csökken a lipooxigenáz és ciklooxygenáz útvonal, így csökken a gyulladásos mediátorok jelenléte is.
- A glukokortikoidok az élettani stressz alkalmával a szervezet által termelődnek. Ha ez elmarad, akkor a szervezet **Addison-krízis**be kerül, ami hypotenziót, shockot és halált jelent. Ilyen élettani stressz lehet egy infectio.
- A szénhidrát- és fehérjeanyagcserében is fontos szereppel bírnak. Elősegítik a glikogén szintézist a májban és a glukoneogenezist. Hatásukra csökken a glukóz perifériás felhasználása és nő vércukorszint. A fehérjék lebontása fokozódik, az izmok sorvadnak, a csontmátrix szintén.
- **Farmakokinetika.**
- A klinikai hatás megjelenéséhez több órára van szükség. Orálisan adva jól felszívódnak, majd a májban metabolizálódnak.
- **Terápiás alkalmazás.**
- *Substitúciós kezelés:* mellékvese-elégtelenségben alkalmazzuk. Ennek oka lehet autoimmun Addison-kór, a mirigy tönkremenetele, műtéti eltávolítása vagy a hypophysis elégtelensége.
- *Gyulladáscsökkentő kezelés:* igen sok kóros állapotban alkalmazhatók ilyen indikációval (asthma, IBD, ekzema, glomerulonephritis, hyperszenzitivitás, autoimmun kórképek).
- *Kemoterápia:* akut leukémiák és HL-kban a kemoterápiás kezelésbe beletartoznak.
- **1. Hydrocortizon.**
- Orálisan alacsony adagban (20-30 mg/nap) adjuk szubsztitúcióként; magas adagban (400-1200 mg/nap) adjuk parenterálisan súlyos allergiás, asthmás vagy gyulladásos bélbetegségekben.
- Lehet lokálisan is alkalmazni beöntés vagy krémek formájában.
- **2. Prednisolon.**
- Ötször hatékonyabb glukokortikoid és kisebb a mineralokortikoid aktivitása. Orálisan adjuk akut asthmában vagy allergiában napi 40-60 mg dózisban, illetve súlyos szisztémás gyulladásos betegségekben napi 5-10 mg dózisban.
- **3. Methylprednisolon [Depo-Medrol, Solu-Medrol, metypred].**
- A prednisolon parenterálisan is adható származéka. Különösen súlyos esetekben alkalmazzuk: akut allergiás roham, transzplantációs rejectio profilaxisa.
- **4. Dexamethason [Oradexon], Bethamethason.**
- A hydrokortizonnál 20-szor erősebb hatásúak, de szinte egyáltalán nincs mineralokortikoid hatásuk. Orálisan és parenterálisan is alkalmazhatók. Igen hatásos gyulladáscsökkentő szerek, és *agyödémában* mutatnak még kedvező hatást.

- **5. Beclomethason, Budesonid [Aldecin, pulmicort].**
- Erélyesen ható glukokortikoidok, alapvetően helyi használatra, inhalációs készítményekben, az asthma kezelésére, vagy szemcseppben szemészeti gyulladások kezelésére.
- **6. Fluorozott glukokortikoidok.**
- Több ilyen készítmény is van. A fluorozás a szteroidok hatását fokozza. Ezeket a hatóanyagokat bőrgyógyászati készítményekben alkalmazzuk, pl. **fluocinolon** vagy a Flucinar kenőcsben.
- **Dózisekvivalencia.**
- A különböző készítmények glukokortikoid aktivitása nem egyforma. Ezért megállapítottak egy ún. dózisekvivalencia rendszert, ami a különböző szteroid-készítmények azon egyszeri adagját tartalmazza, melyek kb. megfelelnek a cortisol napi fiziológiás mennyiségének. A gyulladáscsökkentő hatások viszonylag kis dózisonál jelentkeznek, immunszuppresszió eléréséhez ennél jóval több kell

| | |
|-------------------|---------|
| cortison | 25 mg |
| prednisolon | 5 mg |
| methylprednisolon | 4 mg |
| triamcinolon | 4 mg |
| dexamethason | 0,75 mg |
| betamethason | 0,75 mg |

➤ **Glukokortikoidok mellékhatásai**

- **1. Cushiongoid, diabetogén hatás.**
- Tartós, nagy dózisok alkalmazása esetén jelentkeznek a hatások. Ha a szteroid kezelés mellett diabetes fennáll, annak állapota romlik, látens diabetes manifesztálódhat.
- **2. Osteoporosis.**
- Nemritkán a csigolyák kompressziós töréséhez vezet. Közvetlenül gátolják az osteoblast tevékenységet, negatív kalciumegyensúlyt hoznak létre és stimulálják a PTH-termelést, aminek az eredménye osteoclast aktiváció.
- **3. Aszeptikus csontnekrózis.**
- Jellegetesen a femurfejen alakul ki.
- **4. Ulcerogén hatás.**
- A prosztaglandinok szintézisének gátlásával van összefüggésbe, mivel a gyomornyálkahártyán a nyákbarrier képzése prosztaglandinok jelenlétéhez kötött.
- **5. Hypokalaemia, hypernatraemia, ödéma.**
- A mineralokortikoid aktivitás következménye. Az együttes hatás **hypertonia** megjelenéséhez vezet.
- **6. Lipidstatus befolyásolása.**
- A trigliceridszintet növelik, az LDL/HDL arányt kedvezőtlenül befolyásolják.
- **7. Központi idegrendszeri hatások.**
- Ingerlékenység, álmatlanság, eufória, pszichotikus viselkedési zavarok, suicid késztetések. A pszichózist, depressziót súlyosbítja. Epilepsziás rohamot provokálhat.
- **8. Szemészeti mellékhatások.**
- A **hátsó subcapsularis cataracta** dózis- és időfüggő komplikáció; a kialakult lencsehomály a szer elhagyása után részben vagy egészben fennmaradhat, esetenként rosszabbodhat is.
- A **glaucoma** kialakulhat, meglévő magas intraoculáris nyomást súlyosbíthat.
- **9. Növekedés visszamaradása.**
- Gyermekeknél tapasztalható több hónapos kezelés után, viszonylag kis dózisok mellett is.
- **10. Fertőzéshajlam, rossz sebgyógyulás, thromboemboliás hajlam.**
- A kortikoszteroidok immunszuppresszív hatásával magyarázható. Asthmásoknál a tartós inhalációs terápia elősegíti a légúti candidiasis kialakulását.
- **11. Atrophia, pozitív nitrogénegyensúly.**
- A szteroidok fehérje-katalízist serkentő hatásának következménye.

➤ **Farmakokinetika**

- Orálisan jól alkalmazhatók a glukokortikoidok, jól és gyorsan felszívódnak. Kisebb mértékben, de a légúti nyálkahártyáról és a conjunctiváról is felszívódnak, nagy mennyiségben vagy nagy felületen alkalmazva a bőrről is.
- A felszívódott szteroid plazmafehérjékhez kapcsolódik (SBP – steroid binding protein), a kortisol plazmafelezési ideje 60-90 perc. A szintetikus szerkezetek nagyobb arányban kötődnek albuminhoz.
- A májban (kisebb mértékben egyéb szervekben) inaktíválódnak. Az exogén bejuttatott kortizon és a szintetikus prednison inaktívak, metabolitjuk rendelkezik biológiai aktivitással: kortisol és prednisolon. A májmetabolizmus miatt ezen vegyületek hatékonysága májelégtelenség esetén csökken.
- Hatástartamuk alapján a glukokortikoidok lehetnek:
 - *Rövid hatástartamúak* (8-12 óra felezési idő): **cortisol, cortison, corticosteron;**
 - *Közepes hatástartamúak* (12-36 óra felezési idő): **prednisolon, prednison, methylprednisolon és triamcinolon;**
 - *Hosszú hatástartamúak* (36-72 óra felezési idő): **dexamethason, betamethason, paramethason.**

➤ **Mineralokortikoidok**

- Az **aldoszteron** a vesében elősegíti a tubuláris sejtek basolaterális membránjában található Na^+/K^+ -pumpa génexpresszióját, növeli továbbá a lumenális membránban nyitott Na^+ és K^+ csatornák számát.
- A mineralokortikoidok elsősorban a só- és vízháztartást befolyásolják a vese distális tubulusaiban és a gyűjtőcsatornák területén. Fokozzák a Na^+ -reabszorpciót, növelik a K^+ és H^+ ürítését. Növelik a sóvisszaszívást a nyál- és verejtékmirigyekben, a pancreasban és a bélmucosában.
- Hatásukra nő a szervezet Na^+ - és víztartalma, hypokalaemiás alkalózis alakul ki.
- **Mellékhatásként** növelik a szövetek hajlamát a gyulladásra, fokozzák a membrán permeabilitását, a fibroblastképzést, a leukocytainfiltrációt, gyorsítják a vérsüllyedést, thymus- és nyálmirigy hyperplasiát okoznak.
- Túladagolásuk nagymértékű só- és vízretenciót okoz: ödémák, vérnyomás-emelkedés. Hyperproteinaemiát, szívmegegyeséget okoznak.
- **1. Aldoszteron.**
- A természetes mineralokortikoid. Orálisan nem szívódik fel, terápiásan nem alkalmazzuk.
- **2. Fludrocortison.**
- Aldoszteron-analóg. Szubsztitúciós kezelésre használjuk. Gyakorlatilag nincs glukokortikoid hatása.

➤ **ACTH**

- Az adenohipophysis basophil sejtjeiben termelődik, a proopiomelanocortinból (POMC) szabadul fel. 39 aminosavat tartalmazó peptid hormon. Termelődése a hypothalamicus CRH által kontrollált.
- Fiziológiai hatása a mellékvesekéreg zona fasciculátájában a kortikoszteroidok (kortison) termelésének serkentése. Az elkötelező lépést katalizáló enzimet, az „oldallánchasító enzim”-et serkenti: koleszterin → pregnenolon.
- Hatását a sejt felületén jelenlévő G-proteinhez kapcsolt receptoron keresztül fejti ki: cAMP-szintet emel.
- Hiányában a mellékvesekéreg elsorvad, túlzott jelenlétében hyperplasia alakul ki.
- **Mellékhatások.**
- Fehérjetermészetéből adódóan allergizálhat. Emellett só- és vízretenciót okoz (glukokortikoidokra is hat), virilizál (szexuáliszteroidokra is hat).
- Tartós alkalmazása során az általános kortikoszteroid mellékhatások megjelenésére lehet számítani.
- **Farmakokinetika.**
- Parenterálisan, általában im. injekcióval juttatjuk a szervezetbe. A felszívódása innen jó. Gyorsan metabolizálódik, plazma-felezési ideje 15-20 perc.
- **Klinikai alkalmazás.**
- *Diagnosztikai célból:* mellékvesekéreg működésének ellenőrzése, hatáskontroll.
- *Terápiás célból:* minden olyan állapotban adható, melyek glukokortikoidokra reagálnak. Csak parenterálisan adhatók a készítmények, több a mellékhatásuk, és hatékonyságuk függ a mellékvesekéreg állapotától.
- **1. Tetracosactid.**
- 1-24 AS-t tartalmazó szintetikus humán ACTH.

- **2. Cosactid.**
- Szintetikus készítmény, humán ACTH 1-28 AS-t tartalmazza.
- **3. Sertés-ACTH.**
- Ma már nem alkalmazzuk.

➤ Thyroid hormonok

- A pajzsmirigyhormonok egy speciális glikoprotein, a tireoglobulin szintézise közben képződnek. A tireoglobulin a pajzsmirigy folliculusainak kolloidjában tárolódik.
- A pajzsmirigyben **tirozin** aminosavhoz kapcsolódik a peroxidáz enzim jelenlétében oxidálódott **jód**, így előbb **MIT** majd **DIT** képződik. A **tiroxin (T₄)** két DIT molekula összekapcsolódásából keletkezik, illetve negyed ekkora mennyiségben **T₃** is keletkezik egy DIT és egy MIT asszociációjából.
- A hormonok a kolloidból a tireoglobulinnal együtt endocytózissal jutnak a folliculussejtekbe, ahol a fehérje teljes degradációja során szabadulnak fel. A vérkeringésbe **T₃** és **T₄** jut csak ki.
- A biológiailag aktív hormon a **trijódtironin (T₃)**, ami egyrészt közvetlenül a pajzsmirigyből, másrészt pedig a **T₄** célszervekben történő dejodinációjából származik az **5'-dejodináz** hatására. Ez az átalakulás csupán 30-35%-a az összes **T₄**-nek, a fennmaradó rész inaktív **rT₃**-má alakul.
- A pajzsmirigyhormonok szintézisét a hypophysealis **TSH** szabályozza az alábbi pontokon:
 - jódfelvétel serkentése;
 - jódbeépülés serkentése;
 - endocytosis serkentése;
 - proteolízis serkentése.
- A hormonok **magi receptorokkal** rendelkeznek, hatásukat transzkripciós szinten fejtik ki. A hormon-receptor komplex a DNS THRE részéhez kapcsolódva fejt ki a hatását.
- Jelentős szerepet játszanak a növekedésben, fejlődésben, különösen az idegrendszer plaszticitásának kialakulásában. Részt vesznek a testhőmérséklet szabályozásában, elősegítik a koleszterin → epesav átalakulást, növelik a catecholamin-érzékenységet, fokozzák a szervezet metabolizmusát, az idegrendszerben stimulálns hatással vannak.
- A hormonok nagy része a tiroxin-kötő globulinhoz (**TBG**) kapcsolódva kering, de hormonális hatásokat csak szabad formában képesek kialakítani. A **T₄** affinitása a globulinhoz lényegesen nagyobb, épp ezért a kívülről bevitt hormonok **T₃**-nak alakulnak ki hamarabb a hatásai. A hormon-TBG így magát a biológiai hatást is egyes gyógyszerek illetve betegségek mindkét irányban befolyásolni tudják.
- A metabolizmus során a **T₃** és **rT₃** a májban glukuronsavval szulfonsavval konjugálódnak, majd az epével ürülnek. Részt vesznek az enterohepatikus körforgásban.

| Kötődést növelik | Kötődést csökkentik |
|---|--|
| <i>gyógyszerek</i> | |
| ösztrógenek, fogamzásgátlók tamoxifen methadon, heroin 5-fluorouracil clofibrat | glukokortikoidok androgének szalicilátok phenytoin, carbamazepin furosemid |
| <i>betegségek</i> | |
| májbetegedések HIV-fertőzés porphyria | különböző akut és krónikus megbetegedések |

közül a kötést,

vagy

➤ Hypothyreosis

- **1. Levothyroxin, Liothyronin.**
- Az orális szubsztituensek a vékonybélből szívódnak fel, ami épp súlyos myxoedémás állapotban jelentősen csökkent. Nagyon erősen kötődnek plazmafehérjékhez.
- A levothyroxin hatása lassan alakul ki, előbb aktív hormonná kell dejodinálnia, féléletideje 7 nap. A liothyronin hatása gyors, felezési ideje 1 nap.
- Terápiás indikációjuk a hypothyreosis különböző formái, a betegek rendszerint egy életen át szubsztitúcióra szorulnak; ma szinte csak a levothyroxint alkalmazzuk per os. Liothyronint adagolása azokban a ritka esetekben jön szóba, amikor a gyors hatás elérése a cél: myxoedémás kóma vagy ¹³¹J-kezelés előtt.
- **Mellékhatásként** kardiális panaszok, illetve hyperthyreosisra jellemző egyéb tünetek jelenhetnek meg. Tiroxin adása gyorsíthatja az osteoporosis progresszióját.
- **Interakcióként** növelhetik az antidiabeticumok és innulin igényét, fokozzák az orális antikoagulánsok hatását, az ösztrogének (fogamzásgátlók) a pajzsmirigyhormonok hatékonyságát csökkentik.
- **2. Jód.**
- A hypothyreosis oka lehet az elégtelen jódbevitel, aminek napi szükséglete 0,1 mg. Ezt általában a táplálék vagy a jódozott só fedezi.
- Strumaprofilaxisra illetve normo- vagy hypofunkciós golyva kezelésére napi 0,05-0,15 mg jód adható.

➤ **Hyperthyreosis**

- A kórkép leggyakoribb oka a Graves-Basedow-kór, de a háttérben toxikus adenoma, multinoduláris golyva, különböző etiológiájú thyreoiditis és megnövekedett TSH-elválasztás is állhat.
- Antithyreoid hatás a következő képen érhető el:
 - pajzsmirigyhormonok bioszintézisének gátlásával;
 - pajzsmirigy sugárdestrukciójával
- **1. Jód.**
- A jód pajzsmirigyre kifejtett hatása függ a bejuttatott mennyiségtől, a bejutás időtartamától és a pajzsmirigy állapotától. Nagy adagban alkalmazott jód kezdeti hatása a hormonszintézis visszaszorítása: a szintézis minden lépését gátolja, legjobban a glikoprotein proteolízisét.
- A jód hatására a pajzsmirigy megkisebbedik, vaszkularizációja csökken, a hyperthyreosis jeleni mérséklődnek. A hatás átmeneti, a hatásmaximum 10-15 napon belül beáll, majd csökkenni kezd.
- Terápiás indikációja a thyreotoxikus krízis kezelése. Akut esetben **isopropanol diüdat** adható, míg krízis megelőzésére, műtéti előkészítésre a **Lugol-oldatot** használjuk per os.
- **2. Tioamidok.**
- A tioamid vegyületek kémiai szerkezetük alapján két csoportba sorolhatók:
 - *tiouracil származékok (propylthiouracil);*
 - *merkaptimidazol származékok (metimazol).*
- Meggátolják a pajzsmirigybe felvett jód beépülését a tirozinba, és gátolják így a hormonszintézist. Legvalószínűbb magyarázat a peroxidáz enzim gátlása. Hatásukra csökken a tireoglobulin-, T₄- és T₃-szintézis, de ennek klinikai jelei csak 3-4 hét után jelennek meg, mert eddig kitart a pajzsmirigy glikoprotein-tartaléka.
- A propylthiouracil a periférián is gátolja a T₄ → T₃ átalakulást és serkenti a T₄ → rT₃ dejodinációt.
- A vegyületeknek immunszuppresszív hatása is van, Graves-Basedow-kórban nemcsak a tünetek csökkennek, de a thyreodea-stimuláló immunglobulinok mennyisége is.
- **Mellékhatásként** struma kialakulhat, a fokozott TSH termelés miatt, de a legveszélyesebb mellékhatás a csontvelőkárosítás. Ez általában leukopenia esetleg thrombocytopenia képében jelentkezik, de kialakulhat agranulocytosis és aplastikus anaemia is. Ilyenkor a kezelés azonnal abba kell hagyni.
- A gyógyszerek átjutnak a placentán, magzai golyvát okozhatnak, ezért terhesség alatt csak a szükséges legminimálisabb dózis adható.
- **3. Lítium-karbonát**
- Csökkenti a pajzsmirigy hormonok kiáramlását és a T₄ → T₃ átalakulást. Ritkán és rövid ideig adják.
- **4. Perklorát.**
- Gátolja a Na⁺:J⁻-szimportert, így a jódfelvételt a pajzsmirigybe.
- **5. Sugárdestrukció (¹³¹J).**
- A pajzsmirigy az izotópot a nem radioaktív jódhoz hasonlóan felveszi és koncentrálja. Az izotóp elsősorban β-sugárzó, penetrálóképessége 0,5 mm, a pajzsmirigyen kívül nem okoz károsodást.
- A kezelés előtt a beteget propylthiouracillal euthyreoid állapotba kell hozni, majd 2 hétig 300-500 mg jódot kap.
- Az izotóp kezelés hatása kb. 3 hónap alatt teljeseedik ki. A kezelés után a tünetek mérséklődéséig egyéb antithyreoid kezelést kell folytatni (**metimazol, β-blokkerek**).
- Nem adható izotópkezelés terhesség és szoptatás alatt!

38.

Az antimikrobás kezelés alapelvei. Mycobakterium ellenes szerek

➤ Az antimikrobás kezelés alapelvei

▪ **1. Szelektív toxicitás.**

- Az antibiotikumok javarésze **szelektív toxicitással** jellemezhető: az eukaryota gazdaszervezet sejtjeire nézve nincs káros hatásuk, míg a prokariota baktériumokat elpusztítják:
 - vagy alkotórészre fejtik ki a hatásukat, ami az emberi sejtben nincs (pl. sejtfal);
 - vagy olyan anyagcsereúttal interferál, ami az eukaryóta sejtben nincs, vagy nem így zajlik (pl. fehérjészintézis).
- Az antibiotikumok eredetileg mikroorganizmusok által termelt antimikrobás anyagok, míg a vegyi úton előállított szerek kemoterapeutikumok.
- A korrekt antibiotikum-kezelés feltétele, hogy helyes indikáció alapján, a legalkalmasabb antibiotikummal, kellő adagban, a megfelelő ideig végezzük.

▪ **2. Alkalmazás.**

- Antibiotikumot adhatunk **terápiás** és **profilaktikus** céllal.
- **Terápiás alkalmazás** akkor jön szóba, ha a beteg bizonyítottan vagy feltételezetten bakteriális fertőzésben szenved. Ha a fertőzés bizonyított, és mikrobiológiai lelet van a kezünkben, akkor lehetőségünk van **célzott kezelést** folytatni az antibiotikum-érzékenységi vizsgálat eredménye alapján.
- Ha nincs konkrétan meghatározott baktériumunk, de a klinikai tünetek alapján megítélhető, hogy mi a legvalószínűbb kórokozó, akkor ún. **empirikus terápiát** folytatunk. Ezt lehetőség szerint a terápia bevezetése után érdemes megerősíteni mikrobiológiai vizsgálattal.
- **Profilaktikus alkalmazás** akkor jön szóba, ha közvetlenül fenyegető fertőzést akarunk kivédeni.

- Az antibiotikum kiválasztásakor az a szempont, hogy adott betegségben melyik szer a leghatékonyabb, illetve a legkevésbé toxikus. A hatékonyság két tényezőn alapszik:
 - antimikrobás aktivitás (jó-e egyáltalán a mikroba ellen);
 - farmakokinetika (eljut-e a gócba).
- Az antibiotikumok **hatásspektruma** alatt azt értjük, hogy az adott szer melyik kórokozó ellen hatékony; az **aktivitás** ennek számszerű kifejezése: milyen töménység szükséges a kórokozó gátlására, illetve elölésére (**MIC, MBC**).

▪ **4. Antibiotikum-rezisztencia.**

- Az egyes baktériumfajok különböző mértékben érzékenyek az antibiotikumok iránt, de azonos speciesen belül a különböző törzsek, sőt egyes baktériumpopuláción belül egyes variánsok antibiotikum-érzékenysége is különbözhet.
- A baktériumok antibiotikum-rezisztenciája lehet:
 - **természetes rezisztencia:** genetikusan determinált, maradandó tulajdonság (*P. aeruginosa* és a benzylpenicillin);
 - **primer rezisztencia:** azonos speciesen belüli egyes törzsek érzékenyek az adott szerre, míg mások nem (*E. coli* és a tetracyclinek);
 - **secunder rezisztencia:** létrejöhet mutáció hatására, majd a mutáns antibiotikus kezelés hatására elszaporodik, míg az antibiotikum-érzékeny egyedek elpusztulnak. Kialakulhat plazmid átadásával is a rezisztencia, akár különböző speciestek között is.

▪ **5. Adagolás.**

- A cél az, hogy a beteg szérumában és a fertőzés helyén az adagolási időköz legnagyobb részében a kórokozó elleni MIC-értéket meghaladó koncentráció alakuljon ki. Az antibiotikumok **farmakodinámiás** tulajdonságai a következő paraméterekkel határozhatók meg:
 - **C_{max}/MIC:** a csúcskoncentráció és a MIC hányadosa akkor lényeges, ha a szer hatékonysága koncentrációfüggő (*aminoglikozidok*);
 - **AUC/MIC (AUC):** az antibakteriális hatás a szérumkoncentráci és az időtengely által bezárt terület (AUC) és a MIC hányadosa. Az effektus elsősorban a csúcskoncentrációtól függ, de a rezisztens mutánsok szelektivitásához kell a MIC fölötti tartós koncentráció (*fluorokinolonok*).

- $T_{>MIC}$: az antibiotikum hatása attól függ, hogy szérumszintje az adagolási időközön belül mennyire tartósan haladja meg a MIC-t; az effektushoz legalább 40-60% szükséges (*β*-laktámok, *glikopeptidek*, *makrolidek*).
- Az individuális dózis meghatározásánál figyelembe kell venni:
 - életkor;
 - máj- és vesefunkció;
 - testtömeg, testmagasság;
 - terhesség (extracelluláris folyadéktér megnő).
- **6. Kombinált antibiotikum-terápia.**
- Különböző antibiotikumok kombinációja a következő esetekben indokolt:
 - polimikrobás kórképek (pl. secunder peritonitis);
 - életveszélyes sepsis;
 - kimutatható szinergizmus (pl. *β*-laktámok és aminoglikozidok *P. aeruginosa* ellen);
 - mellékhatás csökkenthető ezzel.
- Vannak előnytelen, sőt kifejezetten káros kombinációk is. Bakteriosztatikus és baktericid antibiotikum kombinációja általában ellenjavallt, egyetlen kivétel a **brucellosis** (tetraciklin + gentamycin).

➤ **Antibiotikumok hatásmódja**

▪ **1. Sejtfalszintézist gátló antibiotikumok.**

- **Béta-laktámok.**
- A sejtfalszintézis (peptidoglikán) utolsó lépését, a transzpeptidációt gátolják, mert kötődnek a D-alanin transzpeptidáz enzimhez, ami nem más, mint a penicillin-kötő fehérje (**PBP**). Hatásuk baktericid.
 - » penicillinek;
 - » cephalosporinok
 - » karbapenemek;
 - » monobaktámok.
- **Glikopeptidek.**
- Korábbi szakaszban gátolják a sejtfalszintézist: megakadályozzák a hordozólipidhez kötött sejtfalintermedierek beépülését a lineáris peptidoglikán molekulába.
 - » vancomycin;
 - » teicoplanin;

▪ **2. Fehérjeshintézist gátló antibiotikumok.**

- **Aminoglikozidok.**
- A bakteriális riboszóma 30S alegységéhez kötődve a translációt akadályozzák meg. Hatásuk baktericid.
 - » gentamycin;
 - » tobramycin;
 - » streptomycin;
 - » kanamycin;
 - » neomycin.
- **Tetraciklinek.**
- Szintén a 30S alegységhez kötődnek, jók anaerobok és intracellulárisok ellen is, de hatásuk csak bakteriosztatikus.
 - » doxycyclin;
 - » oxytetracyclin.
- **Makrolidek.**
- A bakteriális riboszóma 50S alegységéhez kötődnek és gátolják a transzpeptidációt vagy a translációt.
 - » erythromycin;

- » spiramycin;
- » roxithromycin;
- » clarythromycin;
- » azithromycin;
- » josamycin.

- **Lincosaminok.**

- Szintén az 50S alegységhez kötődnek.
 - » clindamycin.

- **Chloramphenicol.**

- Az 50S alegységhez kötődő, széles spektrumú, igen toxikus vegyület. Alkalmos Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok, aerobok és anaerobok, valamint intracelluláris kórokozók elleni kezelésre.

- **Rifampicin.**

- Az RNS-polimeráz gátolja. Jellegzetesen antituberkulotikum.

- **3. Bakteriális DNS-re ható antibiotikumok.**

- **Girzáz gátlók.**

- Megakadályozzák a DNS hélixének kitekerését, így a duplikációt végző komplexek számára hozzáférhetetlen a génállomány.
 - » kinolonok;
 - » fluorokinolonok.

- **Antimetabolitok.**

- PABA-analógok, a folsav szintézissel interferálnak, megakadályozzák a C1 töredékek metabolizmusát, így a nukleotidok szintézisét.
 - » szulfonamidok.

- **Bakteriális DNS-roncsolók.**

- Anaerobokra ható szerek, mert bennük toxikus nitrozo vegyületek keletkeznek.
 - » metronidazol.

- **4. Egyéb: izoniazid (INH), pyrozinamid.**

- Jelenlétükben nem szintetizálódnak meg a nikotinsav-származék makromolekulák (NAD), így számos metabolikus út kerül blokkolás alá.
- Antituberkulotikumok.

➤ **Antituberkulotikumok**

- A *Mycobacteriumok* tulajdonsága, hogy lassan szaporodnak, ezért hosszú ideig tartó terápia (1/2 - 1 év) szükséges. Mivel a hosszú idő alatt a kórokozó módosulhat, ezért mindig kombinációs terápiát kell alkalmazni.
- Az antituberculoiticumokat két csoportra oszthatjuk:
 - **első vonalbeli szerek:** a *Mycobacterium tuberculosis* kezelésére alkalmazzuk;
 - **második vonalbeli szerek:** alternatív gyógyszerek, illetve atípusos mycobacteriumokra adjuk.

| Antituberkulotikumok | | |
|---|--|--|
| <i>Alcsoport</i> | <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| Első vonalbeli antituberkulotikumok | Izoniazid (INH) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csak a <i>M. tuberculosis</i> ellen hatásos, de ott baktericid. ▪ A nikotinsav szintézisét gátolja. ▪ Orálisan alkalmazható. ▪ Mellékhatásai az egyén metabolikus fenotípusától függenek: gyors acetiláció esetén hosszúpálya tünetek jelentkezhetnek, ami B₆-vitaminnal kezelhető. ▪ Hepatotoxikus vegyület. ▪ A tbc ellenes terápiában mindig adjuk! |
| | Rifampicin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Félszintetikus vegyület, a rifamicin származéka, ami RNS-polimeráz gátló. ▪ Az alapvegyület nem szelektív, de a rifampicin már csak a bakteriális enzimhez kötődik. ▪ Jó más intracelluláris kórokozó ellen is (<i>M. leprae</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>). ▪ Meningococcus kezelésben járvány esetén adjuk profilaktikusan. ▪ Poxvírus (fekete himlő) ellen is jó. ▪ Enziminduktor, más gyógyszer metabolizmusa gyorsul. ▪ Hepatotoxikus vegyület. ▪ Narancssárgára festi a testvéladékokat. ▪ Szintén standard tagja a tbc terápiájának. |
| | Pyrozinamid | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nikotinamid analóg, a kórokozókban nem szintetizálódik meg a NAD. ▪ Orálisan adható, hepatotoxikus vegyület. ▪ Vagy INH és Rifampicin mellé vagy INH helyett alkalmazzuk. |
| | Ethanbutol | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harmadik szerként jön szóba. ▪ Csak a <i>M. tuberculosis</i>ra hat, ismeretlen mechanizmussal. ▪ A nervus opticust károsíthatja. |
| | Streptomycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csak aktív szakban adható, amikor vannak extracellulárisan is kórokozók. ▪ Eléggé toxikus. |
| Antituberkulotikumok (folytatás) | | |
| <i>Alcsoport</i> | <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| Második vonalbeli antituberkulotikumok | Para-amino-salicylsav (PAS) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csak <i>M. tuberculosis</i>ra jó. ▪ Minden szervre toxicus. |
| | Cycloserid Ethionamid Capreomycin Kanamycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atípusos mycobacteriumokra, mint pl. AIDS betegek <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> fertőzései. |
| Lepraellenes szerek | Dapson | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alapvegyület a lepra kezelésében. ▪ Évekig kell alkalmazni, rifampicinnel kombinálva. |
| | Rifampicin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapsonnal kombinálva évekig. |
| | Rifabutín Clofazimin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akkor választjuk ezeket, ha a Dapson + Rifampicin hatástalan. |

39. β-laktám antibiotikumok

➤ Béta-laktám antibiotikumok

- A sejtfalszintézis utolsó lépését a transzpeptidáció kialakulását gátolják, mert kötődnek a D-alanin transzpeptidáz enzimhez, ami nem más, mint a penicillinkötő fehérje (**PBP**).
- Minimális a toxicitásuk, ezért megadózisban is alkalmazhatók.
- **Baktericid** hatásúak, emiatt azonban nem növekvő baktériumpopuláció nem pusztítható el velük.
- A szervezetben nem metabolizálódnak. A vesén keresztül **tubuláris szekréció**val változatlan formában ürülnek.
- Rezisztencia több mechanizmussal is kialakulhat velük szemben: a Gram-negatívok között vannak eleve rezisztensek, létezik genetikai rezisztencia (pl. MRSA) és kialakulhat plazmid szerzés által is, ha az β-laktamáz kódol.

| <i>1. Penicillinek</i> | | |
|---------------------------|---------------------------|---|
| <i>Alcsoport</i> | <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| <i>Bázis penicillinek</i> | Penicillin G | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csak parenterálisan adható, mert a gyomorsav hidrolizálja. ▪ Dóziság egységekben adjuk meg. 1 NE = 0,6 µg, 1 dózis kb. 1.000.000 NE. ▪ Felezési ideje ½ óra, ami sajnos kicsit rövid. ▪ Gram-pozitív coccusokra jó (<i>Streptococcus pyogenes</i>). ▪ Rheumás lázban profilaktikusan hosszú ideig adható. ▪ <i>Streptococcus pneumoniae</i> érzékenysége területenként változó. ▪ Staphylococcusokra ma már gyakorlatilag nem hat, ennek oka a β-laktamáz termelés. Az MRSA transzpozon által vált rezisztenssé az összes β-laktámmal szemben. ▪ <i>Neisseriák</i> kezelhetők, de a neisseria-meningitis nem, mert a vér-agy gáton nem jut át a penicillin. A gonorrhoea egy nagy dózissal kezelhető. ▪ Spirochaeták érzékenyek, ezért mind a syphilis (<i>Treponema pallidum</i>) mind pedig a Lyme-kór (<i>Borellia burgdorferi</i>) illet <i>Leptospirosis</i> kezelhető penicillinnel. ▪ <i>Corynebacterium diphtheriae</i> szintén kezelhető, de az antibiotikum a toxin ellen nem hat, tehát a torokgyík nem gyógyítható, illetve a későbbi szövődmények (cardiomyopathia) nem előzhető meg. ▪ <i>Clostridium</i>okra megint csak jó, de itt is antitoxinnal kombinálva. ▪ <i>Bakteroides fragilis</i>, <i>Bacillusok</i> (anthrax), <i>Actinomyces</i> szintén érzékeny. ▪ <i>Enterobacteriumokra nem hat!!!</i> |
| | Penicillin V | ▪ Orálisan is adható. [Ospen, Vegacillin] |
| | Penamecillin | ▪ Orálisan is adható. [Maripen] |
| | Prokain-Penicillin | ▪ Hosszú hatású im. injekciós készítmény. [Retardillin] |

| 1. Penicillinek (folytatás) | | |
|---|---|--|
| Alcsoport | Vegyület neve | Tulajdonságok |
| Laktamáz-stabil penicillinek (alap + staphylococcus) | Meticillin | <ul style="list-style-type: none"> Vesetoxikus. Ma már csak antibiogramm készítésére használják. |
| | Oxacillin | <ul style="list-style-type: none"> Staphylococcus fertőzésekre adják, az MRSA-ra nem jó! |
| | Cloxacillin Dicloxacillin Flucloxacillin Nafcillin | <ul style="list-style-type: none"> Ugyanaz, MRSA-ra szintén nem jó! |
| | Ampicillin | <ul style="list-style-type: none"> <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>ra nem jó!!! Orálisan is adható. |
| Amino-penicillinek (szélesített spektrumúak) | Amoxicillin | <ul style="list-style-type: none"> Ugyanaz. Ez per os jobban felszívódik. |
| | Carbencillin Azlocillin | <ul style="list-style-type: none"> Minden ugyanaz, plusz ezek adható <i>Pseudomonas aeruginosa</i> fertőzésekben is. Intravénásan adható készítmények. |
| Antipseudomonas penicillinek (szélesített spektrumúak) | Mezlocillin | <ul style="list-style-type: none"> Ugyanaz minden. Az epén keresztül ürül, ezért cholecystitisre kitűnő (ha olyan baktérium okozza, ami a spektrumába tartozik). Intravénásan adható készítmény. |
| | Piperacillin | <ul style="list-style-type: none"> Ugyanaz minden. Kórházi kezelést igénylő súlyos fertőzésekben alkalmazzuk. Intravénásan adható készítmény. |
| | Klavulánsav | <ul style="list-style-type: none"> Amoxicillin + Klavulánsav → [Augmentin Duo] |
| Laktamáz gátlók (kombinációk) | Sulbactam | <ul style="list-style-type: none"> Ampicillin + Sulbactam → [Unasyn] |
| | Tazobactam | <ul style="list-style-type: none"> ? |

| 2. Cephalosporinok | | |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Alcsoport | Vegyület neve | Tulajdonságok |
| I. generációs cephalosporinok | Cephazolin | <ul style="list-style-type: none"> Gram-pozitív: +++ Gram-negatív: +/- Liquorba jutás: - Laktamáz-stabil penicillinekkal egyezik meg a spektruma. Sinusokba és a középfülbe a penicillineknél jobban penetrálnak. Felső légúti infekciókban alkalmazzuk. Iv. alkalmazható speticus műtétek előtti profilaxisban. Parenterálisan alkalmazzuk. [Kefzol; Totacef] |
| | Cephalexin | <ul style="list-style-type: none"> Minden ugyanaz, de ez per os készítmény. [Pyassan] |
| | Cephadoxil | <ul style="list-style-type: none"> Minden ugyanaz. Magyarországon nincs forgalomban. |

| 2. Cephalosporinok (folytatás) | | |
|---|---|--|
| Alcsoport | Vegyület neve | Tulajdonságok |
| II. generációs cephalosporinok | Cefaclor | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram-pozitív: ++ ▪ Gram-negatív: ++ ▪ Liquorba jutás: – ▪ Aminopenicillinekkal egyezik meg a spektruma. ▪ [Ceclor] → per os. |
| | Cefuroxim | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minden ugyanaz. ▪ [Zinacef] → parenterálisan. ▪ [Zinnat] → per os. |
| | Cefamandol | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minden ugyanaz. ▪ Az epében nagy koncentrációt ér el, ezért cholecystitis esetében jól használható. ▪ A májban gátolja az acetaldehid-dehidrogenázt, ezért alkalmazása mellett tilos alkoholt fogyasztani. ▪ Szintén gátolja a K-vitamin-epoxid-reduktázt, ezért alvadászavarok jelentkezhetnek. ▪ Parenterálisan alkalmazzuk. ▪ [Mandokef] |
| | Cefoxitin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minden ugyanaz. ▪ Az egyetlen cephalosporin, ami anaerobokra is hat (pl. bacillusok). ▪ Parenterálisan alkalmazzuk. ▪ [Mefoxin] |
| III. generációs cephalosporinok (parenterális alkalmazással) | Cefotaxim Ceftriaxon | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram-pozitív: + ▪ Gram-negatív: +++ ▪ Liquorba való bejutás: + ▪ Szintén gátolják az acetaldehid-dehidrogenázt és a K-vitamin-epoxid-reduktázt. ▪ <i>Pseudomonas aeruginosára</i> nem alkalmazhatók. ▪ Súlyos Gram-negatív fertőzések esetén adjuk (pl. meningitis, pneumonia, sepsis). ▪ A cefotaxim rövid felezési idejű [Claforan]. ▪ A ceftriaxon hosszú felezési idejű [Rocephin]. |
| | Cefoperazon | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram-pozitív: – ▪ Gram-negatív: +++ ▪ Liquorba való bejutás: + ▪ Enzimblokkoló hatás itt is van. ▪ Ez már <i>Pseudomonas aeruginosára</i> is jó. ▪ [Cefobid] |
| | Ceftazidin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram-pozitív: – ▪ Gram-negatív: +++ ▪ Liquorba való bejutás: – ▪ Enzimblokkoló hatás itt is van. ▪ Ez már <i>Pseudomonas aeruginosára</i> is jó. ▪ [Fortum] |
| III. gen. ceph. (per os alk.) | Ceftibuten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hatásspektrumukat és kinetikájukat tekintve a II. generációs cephalosporinokkal egyeznek meg. ▪ [Cedax] |
| | Cefixim | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz. ▪ Magyarországon nincs forgalomban. |
| | Cefetamet | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz. ▪ [Globocef] |

| 2. Cephalosporinok (folytatás) | | |
|-------------------------------------|--|---|
| Alcsoport | Vegyület neve | Tulajdonságok |
| IV. generációs cephalosporinok | Cefepim | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram-pozitív: – ▪ Gram-negatív: +++ ▪ Liquorba való bejutás: + ▪ Spektruma megegyezik a III. generációs cephalosporinok-kal, illetve ez még az <i>Acinetobacter</i> és <i>Serratia</i> ellen is. |
| | Cefpirom | ▪ Ugyanaz. |
| 3. Karbapenemek | | |
| Vegyület neve | Tulajdonságok | |
| Imipenem Meropenem | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Széles spektrumú antibiotikumok. ▪ Alkalmazhatók Gram-pozitív és Gram-negatívok ellen, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ellen. ▪ Életveszélyes, nozokomiális fertőzésekben alkalmazzuk. ▪ Parenterálisan adhatók. ▪ Ún. posztantibiotikus hatással rendelkeznek: 1 g iv. beadás után 4-5 óra alatt eliminálódik a szervezetben, de a baktériumok még 4-5 órán keresztül sztatikus állapotban vannak. ▪ Ezért 8-12 óránként adható. ▪ Az imipenemnek napi 5 g feletti dózis mellett epileptiform görcsroham lehet a mellékhatása. A meropenemnek nem. | |
| 4. Monobaktámok | | |
| Vegyület neve | Tulajdonságok | |
| Aztreonam | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csak Gram-negatív baktériumok ellen alkalmazható. ▪ Parenterálisan alkalmazzuk. ▪ A tüdőben akkumulálódik, ezért elsősorban Gram-negatív pneumoniákban adjuk. | |

➤ **Folsavszintézist gátló antibiotikumok (antimetabolitok)**

- Ezek a **sulfonamidok**, melyek PABA-analógok.
- A folsav szintézist gátolják, így nem lesz, ami a pirimidin nukleotidok szintézise közben keletkező C1 töredékeket szállítsa.
- Természetesen csak olyan baktériumok ellen jó, amelyek folsavat szintetizálnak.
- Hatásuk önmagukban bakteriosztatikus, de kombinációban baktericid lehet. Leggyakrabban használt kombináció a **sulfomethoxazol + trimethoprim [Summetrolim]**. A trimethoprim DHF-reduktáz gátló, tehát nem alakul ki THF. Így a folsavszintézis több ponton is gátlódik.
- Alternatív szerek *felső légúti infekciókban*. *Recurrent cystitis, prostatitis* az indikáció, illetve AIDS-es betegek *Pneumocystitis pharyngii* fertőzései.

| Sulfonamidok | |
|--|--|
| Vegyület neve | Tulajdonságok |
| Sulfaguanidin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram-negatív enterobacteriumok. ▪ Gram-pozitív coccusok. ▪ Régebben alkalmazták bakteriális enteritis, enterocolitis kezelésére. [Sulfaguanidin] |
| Sulfamethoxazol + Trimethoprim | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Együtt a kettő baktericid. ▪ Allergia jelentkezhet, ami a vesét károsítja és interstitialis nephritist okozhat. ▪ A szelektív toxicitás nem mindig jön be: a trimethoprim igaz 1000-szer affinisabb a prokarióta DHF-reduktázhoz, de kötődhet az eukarióta sejtben is az enzimhez. ▪ [Summetrolim] |
| Sulfadoxin + Pyrimethamin | ▪ Malaria prevenció. |

40.

Fehérjeszintézis gátlására és a DNS szintézisre ható antibiotikumok

➤ Aminoglikozidok

- A bakteriális riboszóma **30S** alegységéhez kötődnek be, így megakadályozzák a translációt (fehérjeszintézis gátlók)
- Nagy koncentrációban irreverzibilisen gátolják az elongációt, így **baktericid** hatásúak. Kisebb koncentrációban a mRNS-hez kötődnek, és abban okoznak torzulást.
- A baktériumokba aktív transzporttal jutnak be, ami hát ugyebár oxidatív foszforilációhoz (ATP-szintézis) kötött, Ennek megfelelően ezek a gyógyszerek *nem nagyon hatnak anaerob* baktériumokon.
- Szintén *nem hatnak az intracelluláris* kórokozókra, mivel az eukarióta sejt nem rendelkezik felvevő rendszerrel.
- Az aminoglikozidokkal szembeni rezisztencia oka mutációs változás vagy plazmid közvetített enzimindukció lehet, ami a vegyületet módosítva inaktíválja azt (ilyen pl. a *Pseudomonas aeruginosa*).
- Általában gyors baktericid hatás jellemzi őket, széles spektrumúak, és lassan alakul ki velük szemben rezisztencia, azonban hátrányuk, hogy eléggé toxikusak (vese- és ototoxikusak).

- A szervezetben nem nagyon metabolizálódnak, a vesén keresztül **glomerulus filtrációval** változatlan formában ürülnek. A vesekéregben bedúsulnak.

- Főleg **Gram-negatív pálcák** okozta fertőzésekben adjuk, így kitűnő aerob enterobacteriumok okozta fertőzésekben és **enterococcusok** okozta UTI-ban.
- Szintén alkalmazhatók **Gram-pozitív coccusok** ellen β -laktámokkal kombinálva (potencírozó szinergizmus).
- Indikációs körét tekintve két csoportra osztjuk a vegyületeket:
 - általános indikációk (UTI, cholecystitis, Gram-negatív endocarditis);
 - specifikus indikációk.

- Ún. **posztantibiotikus hatással** jellemezhetők: miután a szervezetből kiürülnek, a baktériumok még egy ideig sztatikus állapotban vannak. Ez lehetőséget ad a napi egyszeri dozírozásra.
- Jellemzőjük, hogy a baktericid hatás *dózisfüggő*, míg a toxicitás *időfüggő*. A napi egyszeri nagy dózis tehát jó.

| <i>Aminoglikozidok</i> | | |
|------------------------------|----------------------|---|
| <i>Indikációs csoport</i> | <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| <i>Általános indikációk</i> | Gentamycin | ▪ A gentamycin a legtoxikusabb ezek közül. |
| | Tobramycin | ▪ Az amikacin alkalmas <i>Pseudomonas aeruginosa</i> okozta betegségek kezelésére is. |
| | Netilmycin | ▪ Gram-negatív UTI, - cholecystitis, - endocarditis. |
| | Amikacin | ▪ Meningitis egyikkel sem kezelhető, mert nem jutnak át a vér-agy gáton. |
| <i>Specifikus indikációk</i> | Streptomycin | ▪ Antituberculoitikum (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>). ▪ Csak az aktív formában adható, amikor a betegben nagy számban vannak jelen extracelluláris kórokozók. ▪ Az intracellulárisan elhelyezkedő baktériumokra nem hat. ▪ Kifejezetten ototoxikus. |
| | Kanamycin | ▪ Atípusos mycobaktériumok és multirezisztens <i>Mycobacterium tuberculosis</i> okozta betegségek. ▪ Nagyon toxikus. |
| | Neomycin | ▪ Szisztémásan nem adható, csak lokálisan alkalmazzuk szemcsepp formájában. ▪ Egyes esetekben per os adhatjuk, amikor lokálisan a bélben ammóniatermelő baktériumok csíraszámának csökkentése a cél. Ezzel csökkenthető májelégtelenségben az ammóniaterhelés. ▪ A bélből nem szívódik fel. |
| | Spectinomycin | ▪ Penicillin rezisztens <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ellen alkalmazható. |

➤ **Kinolonok, fluorokinolonok**

- DNS-szintézist gátló antibiotikumok. A giráz enzim gátlásával megakadályozzák a DNS-hélix kitekeredését, így a duplikációt végző fehérjék számára hozzáférhetetlen a génállomány.

| Giráz gátlók | | |
|--|----------------------|---|
| <i>Alcsoport</i> | <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| Kinolon szerkezetek | Nalidixsav | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Szűk spektrumúak, csak a Gram-negatív <i>Enterobacteriaceae</i> család tagjai ellen hatásosak. ▪ Hatásuk baktericid. ▪ Nagymértékben dúsulnak a vizeletben, ezért UTI-ban alkalmazzuk. ▪ A giráz négy alegységén összesen egy támadáspontjuk van, ezért mutáció révén viszonylag gyorsan alakulhat ki rezisztencia. |
| | Oxolinsav | |
| Fluorokinolonok | Norfloxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Még mindig csak UTI kezelésére alkalmas. |
| | Ofloxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Főleg a Gram-negatív enterobakteriumok ellen (<i>E. coli</i>, <i>Shigella</i>, <i>Klebsiella</i>). ▪ Átjut a vér-agy gáton. ▪ UTI-n kívül egy-két szisztémás indikáció is felmerül, mint pl. Gram-negatív peritonitis, de ki kell egészíteni más szerrel is, mert anaerobokra nem hat. ▪ A szervezetben nem metabolizálódik, ezért kombinálható más gyógyszerrel. ▪ [Tarivid] |
| | Pefloxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz. ▪ [Péflacine] |
| | Enoxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz. ▪ Kompetitív módon gátolja más gyógyszerek metabolizmusát. ▪ Magyarországon nincs forgalomban. |
| | Ciprofloxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz. ▪ Használható <i>Pseudomonas aeruginosa</i>ra is. ▪ A haemorrhagiás cystitist egyszeri adagja meggyógyítja. ▪ [Ciprobay] |
| Szélesített spektrumú fluorokinolonok | Levofloxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz mint eddig, de ezek már Gram-pozitív kórokozók ellen is használhatók. |
| | Sparfloxacin | |
| | Moxifloxacin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ugyanaz mint eddig, de Gram-pozitívok és anaerobok ellen is alkalmazhatók (<i>Acinetobacter</i> ellen is). ▪ Súlyos nozokomiális infekciókban adjuk. |

➤ **Húgyúti fertőtlenítők**

- **1. Nitrofurantoin.**
- Furánszerű, vizeletben ható antibakteriális szer. Gram-negatív pálcákra, Staphylococcusra hatásos, Pseudomonasra nem. A szérumban és a szövetekben nem ér el terápiás koncentrációt.
- **Mellékhatásai:** allergia, bőrkiütés, GI panaszok, láz, pneumonitis, neuritisek.
- Alsó húgyúti fertőzésekben alkalmazható, de ma már nem kifejezetten modern gyógyszer.

- **2. Kinolonok, fluorokinolonok.**
- A **nalidixsav**nak, az **oxolinsav**nak és a **norfloxacinnak** szinte csak UTI az indikációja, de általában a kinolon- és fluoronokinolon-származékok alkalmasan húgyúti infekciók kezelésére.

➤ Makrolidok

- Fehérjesszintézist gátló antibiotikumok, a bakteriális riboszóma **50S** alegységéhez kapcsolódnak és gátolják a transzpeptidációt vagy a translációt.
- Kémiaileg jellegzetes cukorszármazékokból és nagy, laktonkötést tartalmazó gyűrűkből épülnek fel.
- Mind mutációs, mind plazmid közvetített rezisztencia kialakulhat.
- Széles spektrumúak, sok esetben a penicillinek helyett alkalmazzák penicillin-allergia esetén.
- A mellékhatások tekintetében két csoportra oszthatjuk őket: a *régi típusúak* több mellékhatással (émelygés, hányinger, hányás) rendelkeznek, az *új típusúak* kevesebbel.
- Spektrum:
 - streptococcusok (aerob és anaerob);
 - staphylococcusok (penicillinázt termelők is);
 - intracelluláris kórokozók (chlamydia, mycoplasma, rickettsia);
 - legionellák;
 - haemophylusok;
 - campylobacterok.

| <i>Makrolidok</i> | |
|-----------------------|---|
| <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| Erythromycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4×1 naponta ▪ [Eryc] |
| Spiramycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ A <i>Toxoplasma gondii</i>ra is jó. |
| Roxithromycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2×150 mg naponta ▪ [Rulid] |
| Clarithromycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ A <i>Helicobacter pylori</i> eradikációs terápiájának egyik standard tagja. ▪ [Klacid] |
| Azithromycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Penicillin indikációjával megegyező. ▪ Jól használható atípusos pneumoniákra. ▪ [Sumamed] |
| Josamycin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ [Wilprafen] |

➤ Clindamycin [Dalacin]

- Szintén a fehérjesszintézist gátló „**Lincosaminok**” csoportjába tartozik, az **50S** alegységhez kötődik.
- Kémiaileg nincsen rokonságban a makrolid antibiotikumokkal, de mind a spektruma, mind pedig a hatásmechanizmusa hasonló azokhoz.
- Kinetikája jó, a csontba is penetrál.
- Indikáció:
 - staphylococcus-osteomyelitis;
 - periodontitis;
 - kismencedei tályogok;
 - felső légúti infekciók (nem típusos);
 - acne.
- Csak Gram-pozitív coccusok és egyes Gram-pozitív anaerobok ellen jó, hatása **bakteriosztatikus**.
- Jó kinetikával rendelkezik, jól penetrál majd mindenhol.
- Mellékhatásként tartós alkalmazás esetén (pl. egy osteomyelitis kezelése) *pseudomembranosus colitis* (*Clostridium difficile*) alakulhat ki. Ezt **vancomycinnel** kezeljük.
- Ebbe a gyógyszercsoportba tartozik még a Lincomycin, de ez Magyarországon nincs forgalomban.

➤ ***Vancomycin

- A sejtfallszintézist gátló „**Glikopeptidok**” csoport tagja, a **teicoplaninnal** együtt. Közös jellemzők.
- A sejtfallszintézist egy korábbi stádiumban gátolják, mint a β -laktám szerkezetű antibiotikumok: gátolják a hordozólipidhez kötött sejtfal intermedierek beépülését a lineáris peptidoklinán molekulába.

- Hatásuk általában baktericid, kivéve az *Enterococcus faecalis*.
- Gram-pozitív coccusok ellen alkalmazzuk: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*ok, **MRSA**.
- Ezen kívül a *Corynebacterium* (Gram-pozitív pálca) és a *Clostridium* (Gram-pozitív anaerob pálca) érzékeny rájuk.
- Megjegyzendő, hogy az *Enterococcus faecalis* törzsek között egyre több rezisztens van.
- Szisztémás indikációk esetén alkalmazzuk, általában iv. infúzióban adjuk, mivel a GI-traktusból nem szívódik fel.
- Ennek ellenére van, hogy per os alkalmazzuk, mert kontakt úton a bél lumenben kifejti a hatását.
- A vér-agy gáton nem jut át.
- **Indikáció** közé a Gram-pozitív szisztémás megbetegedések tartoznak, előnyük az MRSA elleni hatásuk.
- Specifikus indikációjuk a *műbillentyű-endocarditis*, ahol is corynebacterium törzsek (CDC-JK) képes vegetálni. Erre csak a **vancomycin** jó a kettő közül.
- Másik specifikus indikáció a *pseudomembranosus colitis*, amit a *Clostridium difficile* okoz, általában hosszantartó clindamycin kezelés után.

➤ **Metronidazol [Klion]**

- Az ún. „**DNS roncsoló**” antibiotikumok közé tartozik. Anaerobokra hat, mert bennük toxikus nitrozo vegyületek keletkeznek. Protozoonokra is adható (*Trichomonas vaginalis*).
- Orálisan alkalmazható, jól penetrál, tályogokba is bejut.
- Anaerob infekciókra (pl. peritonitis) adjuk, kezelhető vele a pseudomembranosus colitis.
- **Mellékhatásként** fémes szájíz, glossitis, neuropathiák jelentkezhetnek.
- Blokkolja az acetaldehid-dehidrogenázt, ezért alkohollal együtt nem alkalmazható.

➤ **Chloramphenicol**

- Önálló csoportot képező vegyület a fehérjeszintézist gátló antibiotikumok között, mely az **50S** alegységhez kötődik a riboszómán.
- Széles spektrumú **bakteriosztatikus** szer.
- Alkalmas *Gram-pozitív és Gram-negatív, aerob és anaerob, valamint intracelluláris* kórokozók elleni terápiára.
- Régebben elég sokszor alkalmazták. A 70-években majdnem minden kórokozó rezisztens volt rá. Aztán hosszú szünet következett be, és lám, ma megint széles spektrummal bír.
- Orálisan 100% felszívódik, mindenhová penetrál, átjut a vér-agy gáton, és penetrál tályogokba is.
- Sajnos nagyon toxikus, főleg a csontvelőre nézve:
 1. 20 g összdózis felett reverzibilis neutropenia alakulhat ki (adagja 4×0,5 g naponta);
 2. dózisfüggetlen csontvelő-killer, akár még szemkenőcs formájában is: aplasticus anaemia alakulhat (idioszinkráziás hatás: mindjárt az első dózissal megjelenhet).
- Mellékhatásként **Gray-baby szindróma** alakulhat ki: a koraszülöttek UDP-glukuronil-transzferáza még nem működik megfelelően, ezért a konjugáció nem tökéletes. A szervezetben akumulálódva a mitokondriumokat mérgezi, és hisztotoxikus hypoxiát okoz.
- [**Chlorocid**].

➤ **Tetracyclinek**

- Szintén fehérjeszintézis-gátlók, a riboszóma **30S** alegységéhez kötődnek.
- A baktériumokba mind aktív, mind pedig passzív transzport útján képesek bejutni, ezért ezek már *jók anaerobok és intracellulárisok ellen is*.
- Hatásuk **bakteriosztatikus**.
- Széles spektrumú gyógyszerek, még egyes protozoonok ellen is hatásosak (*Giardia lamblia*, *Plasmodium*ok).
- Minden tetracyclin kötődik kétértékű kationokkal (Mg^{2+} ; Ca^{2+} ; Fe^{2+}), ezért ezekkel egy időben (4-6 órán belül) nem ajánlott bevenni.
- A fejlődő csontokba beépül, ezért terhes nőknek és kis gyerekeknek nem adjuk.
- Ma a következő indikációkkal használjuk:
 - **cholera** (*Vibrio cholerae*);
 - **zoonozisok (pestis, brucellosis, tularaemia, malleus)**, ezekben az esetekben általában streptomycinnel együtt adjuk, ami kivétel az alól a szabály alól, hogy bakteriosztatikus gyógyszert nem szabad baktericid gyógyszerrel kombinálni;
 - **intracelluláris kórokozók** (*Rickettsiák*, *Mycoplasmák* (pneumonia, NGU), *Chlamydiák*);
 - **STD-k**;
 - **speciális indikációk** (acne, bronchitis chronica).

| <i>Tetracyclinek</i> | |
|-----------------------------|--|
| <i>Vegyület neve</i> | <i>Tulajdonságok</i> |
| Doxycyclin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per os jól felszívódik. ▪ Főleg a vesén keresztül ürül, de kiválasztódik az epébe is, majd enterohepatikus úton valamennyi visszaszívódik a keringésbe. ▪ Épp ezért első nap 2 adag, utána napi 1 adag a dózisa. ▪ Adható veseelégtelenségben is, ekkor a bélbolyhok is képesek kiválasztani. ▪ A kapszula formát sok folyadékkal (nem tejjel) kell bevenni, mert könnyen megakad az oesophagusban és ott akár perforációt is okozhat. ▪ Használata esetén nem lehet napozni, mert photosensitívizálja a bőrt. ▪ [Doxycyclin] |
| Oxytetracyclin | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csak 50%-ban szívódik fel. ▪ Csak a vesén keresztül választódik ki, ha a kiválasztás károsodik, kifejezetten vesetoxikus. ▪ [Tetran] |

41. Vírusellenes szerek

➤ Vírus ellenes szerek

- Célszerű a vírusellenes szereket a támadáspontjuk szerint csoportosítani:
 - vírus penetrációt gátlók (receptor ellenes antitestek);
 - kapszid kinyílását gátlók (*amantadin, rimantadin*);
 - saját RNS-, DNS-polimeráz gátlók (*acyclovir, gancyclovir*);
 - translációgátlás (*interferonok, ribozimok, antisens oligonukleotidok*);
 - proteáz inhibitorok (*saquinavir, ritonavir*);
 - reverz tranzskriptáz gátló (*zalcitabin*).

- **1. Amantadin, rimantadin.**
- Az **influenza-A** vírus ellen hatékony szerek, a **kapszid kinyílását gátolják**. Per os adhatók profilaktikusan olyan személyeknek, akik nem kaphatnak vakcinát. Terápiásan az esetek felében csillapítja a tüneteket.

- **2. Acyclovir.**
- Keskeny spektrum, de jó hatás jellemzi. HSV-1, HSV-2, VZV ellen hatékony, kevésbé hat a herpesvírusok közül az EBV-re és a CMV-re.
- A fertőzött sejtből trifoszfáttá alakul, majd mint **guanozin analóg**, gátolja a vírus DNS-polimerázát, így a vírusreplikációt.
- Szájon át és iv. adható, a liquorban a szérumszint fele mérhető. A vesén át választódik ki filtrációval és szekrécióval.
- Általános mellékhatásai vannak, toxicitásról nem lehet beszélni. Terheseknek is adható, a magzatot nem károsítja. Immunszuprimált betegekben előfordult májfunkciós zavar, csontvelő-depresszió.
- **Klinikai alkalmazás:** *herpes simplex, herpes genitalis* szisztémásan és lokálisan, varicella szövődményként megjelenő *pneumonia, herpes zoster* több dermatomát érintő vagy generalizált esetei, *herpes encephalitis, súlyos mononucleosis*.
- Szervátültetett, illetve kemoterápiában részesülő betegeknek, ha a szérumban HSC-antitest kimutatható, ACV-profilaxis indokolt.

- **3. Gancyclovir.**
- Az ACV-vel azonos mértékben hat a HSV-re és a VZV-re, míg az EBV-re és CMV-re a hatása tízszeres. Hatékony a HSV-6-ra is, ami ACV-rezisztens.
- **Klinikai alkalmazás:** Iv lassú infúzióban adható csökkent immunitású betegek súlyos CMV fertőzéseire (pl. AIDS-esek retinitise, colitise, oesophagitise, stb.). Transzplantációk után profilaktikusan is adhatjuk, szintén CMV ellen.
- **Mellékhatásként** neutropenia, anaemia, thrombocytopenia alakulhat ki, kisebb számban neurológiai tünetek, GI-panaszok.

- **4. Famciclovir és Penciclovir.**
- A famciclovir prodrug, belőle szabadul fel a hatékony penciclovir. Erre azért van így szükség, mert az eleve hatékony penciclovirnek csupán 4%-a szívódik fel. Szerkezete, spektruma, így indikációja az ACV-rel egyezik meg. Ami plusz ahhoz képest, hogy a Hepatitis-B vírus replikációját is gátolja. In vitro nagy koncentrációban mutagén.

- **5. Ribavirin.**
- Szintén **nukleozidanalóg**, a vírusreplikációt gátolja. Spektruma az ACV-nél szélesebb mind az RNS- (influenza A, B, parainfluenza, RSV), mind a DNS- (adeno-, herpes- és hímlő-) vírusokat gátolja. Enterovírusokra hatástalan. KIR-be nem jut be, herpeszes ecephalitisre nem jó.
- **Klinikai alkalmazás:** csecsemők *RSV-fertőzései*. A *Lassa-láz* egyetlen gyógyszere.
- **Mellékhatások:** embriotoxikus, teratogén, mutagén és valószínűleg carcinogén. Normocytar anaemiát okoz, emeli a seBi-t (indirekt). Nagyobb adagban a csontvelőben deprimálja az erythropoiesist. Aeroszolban adva a mellékhatások kevésbé jelentkeznek, de az ellátó személyzet vvt-iben így megjelenik a RV.

- **6. Foscarnet.**
- Hatásos HIV, HSV, HBV ellen. Nefrotoxikus, KIR mellékhatásokat okoz. CMV-fertőzésekben, és ACV-rezisztens HSV- és VZV-fertőzésekben adjuk.

- **7. Azidotimidin, [Zidovudin (ZDV)].**
- AIDS ellenes szer, a **timidinnukleozid analógja**, amit a HIV DNS-láncába a reverz-transzkriptáz enzim beépít. Ennek az lesz az eredménye, hogy a timidin –OH csoportja helyére –azido csoport kerül, ami megakadályozza az elongációt. Hatékony a HIV1, HIV2, HTLV-1 és más retrovirusok, valamint az EBV és HBV ellen is.
- **Mellékhatásként** a csontvelő dózisfüggő károsodása, a betegek egy részében granulocytopenia, másoknál thrombocytosis, ismét másoknál semmi nem alakul ki.
- **Klinikai alkalmazás:** AIDS betegeket kezeljük vele, általában kombinációban **didanosinnal** (purinnukleozid-analóg, ic. dideoxiadenozin-trifoszfáttá alakul és a reverz transzkriptázon keresztül replikációt gátolja) vagy **zalcitabinnal** (citozinnukleozid-analóg, hatása hasonló).

- **8. Stavudin.**
- Szintén HIV ellenes szer, **timidinnukleozid-analóg**. ZDV-rezisztens törzsek esetén, illetve előrehaladott AIDS-ben adjuk. Súlyosan de reverzibilisen károsítja a periférás idegrendszert. Kerülendő együttadása didanosiddal vagy zalcitabinnal.

- **9. Saquinavir, Ritonavir.**
- Virális eredetű **proteáz-inhibitorok**, így a vírus érési folyamatához szüksége pro-fehérjék darabolását gátolja. Nukleozidanalógokkal kombinálva HIV ellen használjuk.

42. Gombaellenes szerek

➤ Gombaellenes szerek

- A gombaellenes szereket a következőképpen csoportosíthatjuk:
 - Lokálisan ható szerek
 - » **antiszeptikumok**
 - × jód;
 - × ecetsav, benzoesav, szalicilsav;
 - × hexachlorophen;
 - × invert szappanok.
 - » **specifikusan gombákra ható szerek**
 - × makrolidok (*nystatin, natamycin, candidicin*);
 - × imidazolok (*clortimazol, miconazol, bifonazol, econazol*);
 - Szisztémás fertőzésben alkalmazott szerek
 - » *amphotericin-B*;
 - » *flucitozin*;
 - » *griseofulvin*;
 - » *terbinafin*
 - » *ketokonazol, fluconazol, itraconazol*.

➤ Lokális gombaellenes szerek

- **1. Makrolidek.**
- A **nystatin** az ergoszterolhoz kötődik, a membránpermeabilitást és transzportot zavarja meg. Rosszul szívódik fel, bőr- és nyálkahártyák candidafertőzéseire adjuk, illetve immunszuprimált állapotban profilaxisként. **Mellékhatásként** étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés jelentkezhet.
- A **natamycin** különösen a szem gombás fertőzéseiben alkalmazható, de hatékony lehet a száj és vagina candidás fertőzéseiben is.
- A **candidint** kizárólag a hüvely candidás fertőzéseiben adjuk helyileg.
- **2. Imidazolok.**
- Az ergoszterol-szintézist gátolják, így a membránszerkezet megváltozik, a membránhoz kötött funkciók sérülnek. Lokálisan bőr- és hüvelyfertőzésekre adjuk, dermatophytonok ellen.
- A **clotrimazol** bőr-, köröm- és hüvelyfertőzésekben alkalmazható, minimálisan szívódik csak fel, az pedig az epével ürül.
- A **miconazol** a stratum corneumba gyorsan penetrál, innen 1%, hüvelyből 3% szívódik fel.
- Az **econazol** lényege ugyanez.

➤ Szisztémás gombaellenes szerek

- **1. Amphotericin B.**
- Koncentrációtól függően –cid vagy –ztatikus. Az ergoszterolhoz kötődik, majd ott porusokat vagy **csatornákat képez a membránon**, ezzel megszüntetve a membrán barrier funkcióját. Egyes candida fajok rezisztensek.
- Orálisan csak a béllumen gombáit öli. Iv alkalmazva átjut a placentán, plazmafehérjékhez erősen kötődik. Az elimináció fontos útja a biliáris exkréció.
- Disszeminált vagy szervi (meningeális, pulmonális, húgyúti, pericardiális) gombás fertőzésben. Gombás meningitisben intrathecalisan kell beadni, mert a vér-agy gáton nehezen penetrál.
- **Mellékhatásként** hidegrázás, láz, GI mellékhatások és maradandó vesekárosodás alakulhat ki.
- **2. Fluorcytozin.**
- A gombában 5-FU keletkezik belőle, majd 5-fluorouracilsav, és 5-fluoruridin-trifoszfát., amely az RNS-be beépülve **gátolja a fehérjeszintézist**.
- Amphotericin B-vel adva szinergisták: a membránkárosodás miatt nő a flucytozin felvétele.
- Per os könnyen felszívódik, a teljes víztérben oszlik meg, a vér-agy gáton átjut. A vesével ürül, veseelégtelenségben toxikus koncentráció alakulhat ki. Főleg amphotericin-B-vel kombináljuk.
- **Mellékhatásként** csontvelő-depresszió alakulhat ki, hányinger, hányás, reverzibilis hepatomegalia, hajhullás.

- **3. Griseofulvin.**
- **Mitózisgátló**, a polimerizált mitotikus orsót bénítja (eltöri).
- Zsíros ételek fogyasztása elősegíti a felszívódását a béltraktusból. Szisztémásan alkalmazzuk bőr- és köröm gombásodásra: a helyet a vér oldala felől közelíti meg, majd a keratin-prekurzor sejtekben halmozódik, és elpusztítja a gombát. Így alulról barriert képez, már csak meg kell várni, amíg a fertőzött szaruréteg lekopik.
- **Mellékhatásként** allergiás reakció, direkt toxicitás (émelygés, hányás, hepatotoxicitás, photodermatitis) keletkezhet, laboratóriumi állatokban carcinogén és mutagén.

- **4. Terbinafin.**
- Széles spektrumú. Az **ergoszterol-szintézist gátolja**. Per os jól felszívódik. Bőr- és körömgombára adjuk.
- **Mellékhatásként** étvágytalanság, hányinger. Terhességben nem adjuk.

- **5. Ketoconazol.**
- Imidazol szerkezet, a lokális imidazolokhoz hasonlóan az **ergoszterol-szintézist gátolja**.
- Savas közeg kell az oldódáshoz, antacidok, H₂-blokkolók a hatást csökkentik. Kifejezetten *histoplasmosisban* jó, hatása lassan alakul ki. Amphotericin-B-vel nem kombinálható.
- **Mellékhatásként** GI-tünetek, diffúz májnekrózis, KIR zavarok, szteroid-anyagcsere zavarok (gynecomastia, alopecia, menstruációs zavar) alakulhat ki.

- **6. Fluconazol.**
- Triazol szerkezet. Ugyanúgy hatnak. Immunszuprimált betegek mucocutan candidiasisának hosszútávú profilaxisára adják, meg is nőtt a rezisztens fajok előfordulásának gyakorisága. A rezisztencia dóziszemeléssel áttörhető.
- Per os és iv is hatékony, a liquorban is magas koncentrációt ér el. Elsősorban a candidiasisok minden formája az indikáció. Kevés a mellékhatása, ezért jól alkalmazható leukocytopeniás betegeken.

- **7. Itraconazol.**
- Triazol szerkezet. Lipofil, vízben rosszul oldódik, iv. nem adható. A liquorban alig jelenik meg. Neutropeniás betegek profilaktikus kezelésére alkalmas, nem súlyos tüdőaspergillosisban lassan kiszorítja az amphotericin B-t.
- Súlyos mellékhatás nem ismert.

43.

A daganatos betegségekben használatos gyógyszerek

➤ Mikrotubulus gátlók

- Ezek a vegyületek a tubulin polimerizációját gátolják a sejten belül, megakadályozva ezzel a mitotikus orsó kialakulását. Ilyen hatásmechanizmussal működnek a következő szerek:
 - **colchicin** (köszvényellenes szer);
 - **griseofulvin** (gombaellenes szer);
 - **vinca-alkaloidok**;
 - **taxánok**.
- **1. Vincristin, Vinblastin.**
- Ezek a vinca-alkaloidok komplex dimér szerkezetek. A késői S-fázisban gátolják a tubulin polimerizációját. Ennek az az eredménye, hogy a sejtek a mitózis metafázisában felhalmozódnak.
- Mindkét szer egyaránt rosszul szívódik fel a GI rendszerből, ezért *parenterálisan* alkalmazzuk. A májban metabolizálódnak, majd konjugált formában az epével ürülnek. A májban történő metabolizmus olyan jelentős, hogy kiterjedt májkárosodás esetén akár 75%-os dózisredukcióra is szükség lehet.
- A **vincristin** fő alkalmazási területe a *gyermekkori leukémiák* induktív terápiája prednisonnal kombinálva, illetve HL és NHL-k. A **vinblastin** elsősorban *metasztázáló heredaganatban* adjuk. Mindkét vegyület *neurotoxikus és csontvelőkárosító*.
- **2. Taxol, Taxoter.**
- Eltérően a vinca-alkaloidoktól ezek nem a polimerizációt gátolják, hanem épp hogy felgyorsítják azt, majd irreverzibilisen fixálják a tubulin-polimereket; így az osztódási folyamat ugyancsak lehetetlenné válik.
- A **taxol** dózisének emelésével aránytalanul magasabbra emelkedik a plazmakoncentráció, ezzel szemben a **taxofer** farmakokinetikája lineáris (nulladrendű). A vér-agy gáton csak a **taxol** jut át. Mindkét szer jól eloszlik (a taxol V_D -je 55-183 l/m²), főként a májban metabolizálódnak. Terápiás indikációjuk a *méh és petefészek előrehaladott stádiumú daganatai*.
- **Mellékhatásként** hiperszenzitivitási reakció léphet fel, ami elkerülhető, ha az infúzió adása előtt 12 és 6 órával 20 mg dexamethasont, majd a kezelés előtt 30 perccel 50 mg diphenhydramint (H₁-antagonista) és H₂-antagonistát adunk. Kései mellékhatás a csontvelőkárosodás, perifériás neuropathia, kopaszság, hányinger.

➤ Antimetabolitok

- Ezek a szerek szerkezetükben a sejt valamely anyagcsereútjának közttermékével nagy hasonlóságot mutatnak, így a sejt ezeket felveszi, átalakítja és beépíti a biopolimerekbe. Azonban ezek a szerek gátolják az adott anyagcsereutat, így a célmolekula szerkezetét és működését megváltoztatják. Az antimetabolitok a fiziológiás szubsztrátokkal a koncentrációjuk arányában képesek versengeni. Ha a célmolekula a sejt életképességében esszenciális funkciót tölt be, akkor a sejt az antimetabolit hatására elpusztul. A szerek a következő csoportokba sorolhatók:
 - **pirimidin-antimetabolitok** (*5-fluorouracil, tegafur, citozin-arabinozid*);
 - **purin-antimetabolitok** (*6-merkaptopurin, 6-tioguanin, pentostatin*);
 - **folsavantagonisták** (*methotrexat, hidroxiurea*).
- **1. 5-fluorouracil (5-FU).**
- Egyrészt gátolja a timidilátszintetáz, másrészt beépül az RNS-be. Mindkét eseményhez át kell alakulnia: foszforilálódnia kell; előző esetben 5-FdUMP, utóbbiban 5-FUTP az aktív vegyület. Az 5-FU felszívódása a bélcsatornából nem tökéletes, ezért főleg iv. alkalmazzuk 10-15 mg/ttkg-os egyszeri dózisban; a kezelés utáni 6. órában a plazmakoncentráció 1 µM alá esik, ami a citotoxikus hatáshoz szükséges koncentráció alsó határértékének felel meg.
- A metabolizmus már a plazmában megkezdődik, majd a májban folytatódik; a szervezetbe jutott 5-FU 90%-a lebomlik, amelyben meghatározó szerepet játszik a dihidouracil-dehidrogenáz enzim, mely némelyekben géndefektus következtében nem működik, így 5-FU kezelés esetén végzetes kimenetelű toxikus állapot alakulhat ki.
- **Klinikai alkalmazása** elsősorban az *emlőrák* kombinált kezelése, illetve kisebb eredményekkel *fej-nyak tumorok, vastagbél-, pancreas-, máj-, petefészek-, szájüreg-, hólyagrák* kezelése. Főleg infúzióban alkalmazzuk (havi 5 napon át 6 hónapig), de alkalmas lokálisan intrahepatikus daganatok, illetve a peritonealis üregben a plazmához képest 100:1 és 1000:1 koncentrációkülönbség tartható fenn.

- **Mellékhatásként** száj- és bélnyálkahártya súlyos károsodása, myeloszuppresszió, körömpedezés, gombás fertőzések alakulhatnak ki.
- **2. Tegafur.**
- Olyan per os is alkalmazható profarmakon, amelyből a nukleozid-foszforiláz hatására lassan szabadul fel az 5-FU. Elsősorban *GI-tumorokban* alkalmazzuk.
- **3. Citozin-arabinóz.**
- Az *AML-s* betegek 50%-ában hoz létre remissziót, ezenkívül a *CML blasztos krízisében* és *ALL-ben* hatásos. A sejten kialakuló aktív vegyület (aracitidin-trifoszfát; Ara-CTP) a DNS-polimeráz gátolja, sejtpusztító hatása az S-fázisban lévő sejtekre irányul, mértéke függ a DNS-szintézis sebességétől. Ezért van a legjobb hatása a gyorsan növekvő akut leukaemiákban. Per os nem adagolható, mert a tápcsatorna hámsejtjeinek és a májnak a citidin-deamináza inaktíválja. Iv. adagolva a vizeletben egyenesen oszlik el, a liquorban a koncentrációja épp a fele, mint a plazmában. **Mellékhatásként** leukocytopenia és thrombocytopenia, hányás, fekélyek, hasmenés alakulhat ki.
- **4. 6-merkaptopurin (6-MP), 6-tioguanin (6-TG), azathioprin.**
- Ezek purin-anyagcsere gátló antimetabolitok. Az **azathioprin** profarmakon, glutation jelenlétében belőle 6-MP szabadul fel.
- Hatásukhoz elengedhetetlen, hogy átalakuljanak a nukleotid formává, monofoszfát alakban a de novo purinszintézist gátolják, míg trifoszfát formában beépülnek az RNS-be és a DNS-be. Mindkét vegyület a purinok megszokott anyagcsereútján metabolizálódik, így a xantin-oxidáz allopurinollal történő gátlása fokozza a szerek toxicitását. A 6-MP jól felszívódik orálisan adagolva, de a 6-TG nem, így az parenterálisan adagolandó.
- **Klinikai alkalmazásuk** a *gyermekkori akut leukaemiák* területén hatásos, illetve a 6-TG citarabinnal kombinálva *felnttkori leukaemiákban* is hatásos.
- **Mellékhatásként** csontvelő-, máj- és immundepresszió jelenhet meg.
- **5. Pentostatin.**
- Az adenozin deamináz gátlása miatt a deoxiadenozin nukleotidok koncentrációja megnő sejten belül, ez pedig a ribonukleotid reduktáz gátlását eredményezi. Ezenkívül az S-adenozil homoszisztein felhalmozódása a lymphocytákat súlyosan károsítja.
- *Hajas sejtes leukaemiában* és *T-sejtes lymfomában* alkalmazzuk iv., kéthetente.
- **6. Methotrexat (MTX).**
- Kis koncentrációban a DHF-reduktáz gátolja, így a folsav-anyagcsere blokkolása miatt károsodik a C1 töredékek szállítása, ezért a purinnukleotidok szintézise zavart szenved. A növekedési frakcióban lévő sejtek mindegyike általában 30 órán belül eljut az S-fázisba és érzékennyé válik a MTX-tal szemben: ezért egyszer nagy adag MTX-ot is képes tolerálni a beteg, de ismételt adáskor vagy tartós infúzió mellett már kis adagok is toxikus tünetekhez vezethetnek.
- Nagy dózisú MTX hatására a sejtek ciklusa leáll, és nem tudnak bejutni az S-fázisba, így a MTX dózisának emelésével bizonyos mértékig korlátozni lehet a sejtpusztító hatást. Jellemző szerre, hogy az adagolás időtartamának növelésével sokkal inkább fokozódik a biológiai hatás, mintsem a dózis emelésével.
- Kisebb dózisok jól felszívódnak a GI-rendszerből, nagyobb dózisokat parenterálisan kell beadni. A vér-agy gáton nehezen jut át, ezért szükség szerint közvetlenül az intrathecalis térbe viszik be.
- **Klinikai alkalmazási területe:** *choriocarcinoma* monoterápiája, *gyermekkori ALL*, *emlődagatok* adjuváns kezelése, *Burkitt-lymphoma*, *osteosarcoma*, *psoriasis*, *RA*.
- **Mellékhatásként** csontvelőkárosodás, és nyálkahártya-laesiók, nagyobb dózisban máj- és vesekárosodás alakulhat ki, a vesetubulusokban kicsapódhat, ezért a beteget nagyobb dózisok mellett hidratálni kell és a vizeletet NaHCO₃-mal alkalinizálni.
- **7. Hidroxiurea.**
- Szerkezetileg nem antimetabolit, de hatása a nukleotid-átalakulás gátlása. Kizárólag azokat a sejteket károsítja, melyek éppen a DNS-t szintetizáló fázisban (S-fázis) vannak. A GI-traktusból jól felszívódik. Egyes vérbézsérvi betegségekben adjuk (*CML*, *PV*), valamint *melanomában* és *fej-nyak tumorokban* bizonyult hatásosnak. Súlyosan károsítja a csontvelőt.

➤ **Hormonhatású vegyületek**

- Ezek a szerek a celluláris szabályozást módosítják. A kezelés celluláris alapja az, hogy a malignus transzformáció után a sejtek megtarthatják specifikus hormonreceptoraikat, vagy éppen a szerkezeti

módosulások kapcsán tesznek szert ezekre. Különösen a hormonfüggést mutató, hámeredetű carcinomák esetében szükséges megítélni a fiziológiás hormonkoncentráció hatását a malignus folyamatokra. **Beatson** 1896-ban írta le, hogy a petefészek eltávolítása a metasztatizáló emlőrákok regresszióját eredményezi. Ez után fejlődött ki a hormonfüggő szervek (emlő, prosztatata, endometrium) daganatainak hormonterápiája.

▪ **1. Medroxyprogesteron-acetát (MPA).**

- Csökkenti az LH- és FSH-termelést, ennek eredménye pedig a petefészek csökkenő ösztrogéntermelése. A plazmakoncentráció azért is lesz alacsonyabb, mert az 5- α -reduktáz serkentésével fokozódik az androgének katabolizmusa, ezért csökken az androgén \rightarrow ösztrogén átalakulás. A szer egyébként még hatással van (1) a receptor-szintézisre, (2) a receptor-ligand kapcsolatra és (3) az ösztradiol intracelluláris koncentrációjára is.
- A végeredmény, hogy zavart szenved az ösztradiolfüggő sejtek DNS- és RNS-szintézise.
- *Metasztatizáló emlőrákban* 7-13 hónapi adjuk: im. injekció 28 napig, majd hetente kétszer. *Endometriumkarcinómában* depo készítményt alkalmazunk.
- Leggyakoribb **mellékhatás** az injekció helyén kialakuló tályog. Ritkán thrombophlebitis, tüdőembolia, szédülés, fáradékonyság, hányinger.

▪ **2. Tamoxifen.**

- Az **ER kompetitív inhibitora**, de affinitása tízszer kisebb, mint az ösztradiolé, ezért ajánlatos az ösztrogénszintet csökkenteni a biológiai hatás eléréséhez.
- A GI-traktusból jól felszívódik. Elsősorban *postmenopausalisan létrejött emlőkarcinómában* alkalmazzuk műtétet követően 5 évig adjuvánsként.
- **Mellékhatásként** hányinger, fejfájás, ödéma, trombocytaszám-csökkenés alakulhat ki.

▪ **3. Lentaron.**

- Szelektív **aromatáz-gátló**, így csak az ösztrogén-szintézis utolsó lépését gátolja, ezért a terápiában nem kell a többi kortikoszteroidot szubsztituálni.
- *Emlőrák előrehaladott stádiumában* adjuk, különösen jó csont- és nycs-áttét esetén.
- **Mellékhatásként** viszketés, granuloma, letargia, szédülés, fejfájás, oedema jelenhet meg.

▪ **4. Goserelin, Buserelin, Triptorelin.**

- Ezek **LH-RH analógok**, melyek nagyobb dózisban csökkenti a gonadotropinok szekrécióját (kis dózisban épp indukálják), így csökkenti a tesztoszteron és az ösztradiol plazmaszintjét.
- *Előrehaladott prostata- és emlőkarcinoma* az indikációs területe.

▪ **5. Ciproteron, Flutamid, Spironolacton.**

- **Antiandrogének**, melyek egyrészt a hormon-receptor kötődést, másrészt a hormonszintézist (spironolacton) gátolják. A ciproteron hátránya, hogy szteroid szerkezetű, így gátolja az LH szintézist is, amit pedig nem kellene.
- *Prostatacarcinómában* adjuk, **mellékhatásként** hányás, hasmenés, gynecomastia jelentkezhet.

➤ **Alkilezőszerek, platina derivátumok**

- Ezek a szerek a megtámadott kompartment nukleofil jellegű részeihez (foszfát, amin, szulfhidril, karboxil és imidazol) **kovalensen** kötődnek. A citototoxikus hatásért a DNS guaninbázisán történő alkilezési reakció a felelős, különös jelentőségük a DNS kettős hélixet alkotó polinukleotidláncok között létrejövő keresztkötések. Ilyet képesek a mustárnitrogén-származékok létrehozni.
- Az alkilezők csoportosíthatók a kémiai szerkezetük alapján vagy aszerint, hogy mennyiben szükséges a citokróm P₄₅₀ működése hatásuk kifejlődéséhez. Ez fontos, mert ezek a szerek lokális kezelésnél nem jöhetnek számításba. A citokróm P₄₅₀ rendszer érintetlensége szükséges a **ciklofoszfamid, procarbazin, dacarbazin** hatásához. A vegyületek bomlékonyak, ezért feloldás után azonnal fel kell őket használni. A DNS mellett egyéb biopolimerek károsodása is hozzájárul a sejtpusztító hatáshoz; fontos a repair folyamatok érzékenysége is.
- A lipofil jellegű vegyületek passzívan diffundálnak a sejtbe, míg az aromás mustárok fiziológiás transzportereket használnak.
- Mindegyik alkilező csontvelő- és bélhámkárosító, alopecia is kialakul. Egyesek a KIR-t is károsítják (**ifoszfamid, chlorambucil**).
- A szerek nagyjából a következő képen csoportosíthatók:
 - **mustárnitrogén-származékok** (*chlorambucil, ciklofoszfamid, ifoszfamid*);
 - **alkilszulfonátok** (*busulphan*);
 - **nitrozoureák** (*streptozocin, carmustin*);
 - **dibrómhexitek** (*mitobromitol, mitolactol*);

- **diazometánok** (*procarbazin, dacarbazin*);
- **platinavegyületek** (*cisplatin, carboplatin, oxiplatin*);
- **antibiotikumok** (*mitomycin*).

▪ 1. Chlroambucil.

- **Mustárnitrogén-származék.** Lassú hatású, a DNS-en kereszt kötéseket hoz létre, gátolja a sejtosztódást. GI-traktusból jól felszívódik.
- **Klinikai alkalmazás:** *lymphomák és Waldenstörn-macroglobulinaemiák* kezelése.
- **Mellékhatások:** átmeneti myeloszuppresszió, bélpanaszok, dermatitis, KIR görcsök, hepatotoxicitás.

▪ 2. Ciklofoszfamid.

- **Mustárnitrogén-származék.** Önmagában inaktív, a sejten belül aktiválódik, és *normustárnitrogén* szabadul fel belőle. A DNS károsításával gátolja a sejtosztódást, tumornövekedést, immuszuppresszív és lymphocytaproliferáció gátló hatású.
- Körülbelül $\frac{3}{4}$ -e szívódik fel per os adagolás mellett, erőteljesen kötődik plazmafehérjékhez. Metabolizmusa citokróm P₄₅₀-hez kötött, működése elengedhetetlen a szer aktiválásához, de a hatás mértékét nem befolyásolja (barbituráttal előkezelt betegekben nem jelentkezett hatásfokozódás).
- Ha a ciklofoszfamid a NAD-függő aldehyd-dehidrogenázok útján alakul át, akkor inaktív metabolit keletkezik. Ez lehet az egyik magyarázata az egyes tumorokban jelentkező rezisztenciának. Ugyanakkor az aldehyd-dehidrogenáz gátlásával a szer toxicitása fokozható.
- **Klinikai alkalmazás:** *Burkitt-lymphoma, gyermekkori ALL, emlőrák adjuváns kezelése (FEC-koktél), immuszuppresszív terápia, csontvelő transzplantáció előkészítése (GVH-profilaxis), RA.*
- **Mellékhatások:** alopecia, hányás, hányinger, tüdőfibrózis, haemorrhagiás cystitis, sterilitás, teratogén hatás.

▪ 3. Ifoszfamid.

- **Mustárnitrogén-származék.** Hatásmechanizmusa a ciklofoszfamidhoz hasonló, de eltérő FK-i tulajdonságai vannak: nem ugyanaz a citokróm P₄₅₀ izoenzim metabolizálja, illetve olyan mennyiségben képződik belőle klór-acetaldehyd, amely KIR-károsodást képes kiváltani.
- **Klinikai alkalmazás:** *gyermekkori daganatok, felnőttkori sarcomák, kissejtes tüdőrák, heretumorok, osteosarcoma.*
- **Mellékhatások:** ugyanaz, mint a ciklofoszfamid.

▪ 4. Busulphan.

- **Alkilszulfonát vegyület.** Kis dózisban szelektíven gátolja a granulocytopoiesist, nagyobb dózisokban pancytopeniát okoz. A tápcsatornából jól felszívódik, majd 2-3 órás felezési idővel a vesén át távozik.
- **Klinikai alkalmazás:** *CML.*
- **Mellékhatások:** leukocytopenia, granulocytopenia, impotencia, gynecomastia, dyspnoe, tüdőfibrózis, köszvényes roham (nagy mértékű sejtpusztulás), vesekárosodás (allopurinolt kell adni).

▪ 5. Streptozocin.

- **Nitrozourea vegyület.** *Streptomyces acromogenes* termeli, így antibiotikumnak is tekinthető. Szelektíven a pancreas Langerhans-szigeteinek β -sejtjeit pusztítja el, ezért diabetogén hatású ugyan, de alkalmatlan inzulinoma kezelésére. Felezési ideje 15 perc, a terápiás plazmaszint fenntartásához tartós infúziós adagolás szükséges.
- **Klinikai alkalmazás:** *inzulinoma* elsőként választandó szere.
- **Mellékhatások:** hypoglycaemia, glucosuria, aminosavürítés, azotemia, enyhébb csontvelőkárosító hatás.

▪ 6. Carmustin.

- **Nitrozourea vegyület.** Kevésbé szelektív szer, a késői csontvelőkárosodást nehéz befolyásolni. Per os jól felszívódik, átmege a vér-agy gáton, a liquorban a plazmakoncentráció harmada mérhető.
- Szoros kontroll alatt kell tartani a perifériás vérképet. Hatetente egy alkalommal adjuk.

▪ 7. Mitobromitol.

- **Dibrómhexit vegyület.** Magyar fejlesztés. Igen jelentős sejtproliferáció gátló a vérképzőrendszerben, agydaganatokban, laphámrákokban.
- **Klinikai alkalmazás:** *CML, csontvelő transzplantáció előkészítése.*

▪ 8. Mitolactol.

- **Dibrómhexit vegyület.** A DNS és a kromatinfehérjék alkilezését végzi, egészséges szövetek közül csak a csontvelők károsítja, így a daganatok szempontjából magas terápiás indexet lehet elérni. Per os jól felszívódik, lipofil tulajdonsága miatt könnyen penetrál a vér-agy gáton, a liquorból lassabban távozik, mint a vérplazmából.

- **Klinikai alkalmazás:** *melanoma, cervix carcinoma, emlőrák, agydaganatok, CML blasztos krízis, szájüregi laphámrákok.*
 - **Mellékhatások:** csontvelőkárosodás.
- **9. Procarbazin.**
- **Diazometán vegyület.** MAO-gátló vegyületek kutatása során ismerték fel daganatgátló hatását, a DNS-t metilezi. Per os jól felszívódik, a plazmában és a liquorban azonos koncentráció alakul ki. A citokróm P₄₅₀ és a MAO közreműködésével keletkezik több lépésben az aktív alkilező metabolit.
 - **Klinikai alkalmazás:** kombinációban adjuk mustárnitrogénnel, vincristinnel és prednisolonnal (MOPP-koktél) *NHL-k, HL, agydaganatok, myeloma multiplex és tüdőrák* kezelésére, immunszuppresszív *csontvelő-transzplantációban, SLE-ben.*
 - **Mellékhatás:** sajtreakció, MAO-inhibitorok potencírozása, aldehyd-dehidrogenáz gátló hatása miatt alkohol nem fogyasztható mellé, neurotikus tünetek, hosszú ideig tartó kezelés után carcinogén.
- **10. Dacarbazin.**
- **Diazometán vegyület.** A DNS-károsításán keresztül gátolja az RNS- és a fehérjeszintézist, és a tumorsejtek szaporodását. Máj- vagy vesebetegség esetén meghosszabbodik a keringési ideje, közel fele változatlan formában ürül a vesén keresztül, aktív szekréció útján. Az alkilezésre képes aktív metabolit kialakulása citokróm P₄₅₀ dependens folyamat.
 - **Klinikai alkalmazás:** *malignus melanoma.*
 - **Mellékhatások:** hányás, hidegrázás, láz, izomfájdalom, alopecia.
- **11. Cisplatin.**
- **Platinaszármazék.** Vízben oldódó, platinatartalmú komplex, vízben oldva pozitív töltésű reaktív gyökké alakul. A folyamat szolvólízis, tehát nem enzim-függő. A reakciót a környezet kloridion-koncentrációja jelentősen visszaszoríthatja. Ez magyarázza, hogy a vérplazmában inkább az inaktív forma, míg intracellulárisan az aktív forma jelenléte dominál.
 - Több biopolimerhez is kötődik, de a daganatpusztító hatásban a DNS a legfontosabb, a keresztkötések a gémmállományt károsítják; a fehérjékhez való kötődés inkább a toxikus tünetekért felelős.
 - Per os nem hatásos, iv. adjuk! Több, mint 90%-a kötődik plazmafehérjékhez, diffúzió útján jut be a sejtekbe, vesében, májban, bélfalban, herében halmozódik fel.
 - **Klinikai alkalmazás:** *testicularis carcinoma, ovariumcarcinoma, hólyagrák, fej-nyak daganatok.* Kezelés előtt a beteget hidratálni kell. Alkalmazásakor alumíniumot tartalmazó eszközöket (pl. tű) nem szabad használni, mert az a platinával reakcióba lép.
 - **Mellékhatások:** hányás, tubuluskárosodás, elektroliháztartás zavarai (hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia), enyhe csontvelőkárosodás, ototoxicitás, perifériás neuropathiák, hypotensio, tachycardia, bronchusspasmus, anaphylaxia.
- **12. Carboplatin.**
- **Platinaszármazék.** Szolvólitikus sajátossága lassabb, mint a cisplatiné. Hatásmechanizmusa ugyanaz, de FK-ja és toxicitása jelentősen eltérő.
 - Sokkal kevésbé kötődik plazmafehérjékhez, hosszabb szolvólitikus ideje miatt nem annyira reaktív, mint a cisplatin.
 - **Klinikai alkalmazás:** *előrehaladott ovariumcarcinomák.*
 - **Mellékhatások:** ugyanaz, de a toxikus hatások lényegesen enyhébbek.
- **13. Oxaliplatin.**
- **Új generációs platinavegyület.** Hatásos a cisplatin-rezisztens tumorok tumorok kezelésében, a vérplazmában jóval rövidebb ideig tartózkodik, előrehaladott vastagbélrákban is alkalmazható parenterálisan.
- **14. Mitomycin.**
- **Antibiotikum.** *Streptomyces caespitosus* termeli. Alkilező funkciója hatásosabb hypoxiás sejtekben. A DNS replikációját és a sejtosztódást gátolja. Rosszul szívódik fel a GI traktusból, ezért iv. alkalmazzuk.
 - **Klinikai alkalmazás:** *gyomorcarcinoma* (5-FU-al kombináva).
 - **Mellékhatások:** myeloszuppresszió. Hosszan hat, kumulálódik, a mellékhatás a szer abbaahagyását követően 6-8 hét múlva kezd csak rendeződni.

➤ Topoizomeráz gátlók

- A DNS fiziológias működéséhez (replikáció, transzkripció) elengedhetetlen, hogy a többszörösen felcsavarodott szerkezete időszakosan és meghatározott helyen fellazuljon, illetve átrendeződjön, amelyet a topoizomerázok

tesznek lehetővé. A *podofillotoxinok* a *Podophyllum peltatum* kivonatai, melyet a népi gyógyászatban féregűzőként használtak. Két félszintetikus termék, az **etopozid** és a **tenipozid** kevésbé toxikus vegyületek.

- Ide sorolhatók az *antraciklinek* is, de nem használjuk őket.

- **1. Etopozid.**
- A topoizomeráz II aktivitását felfüggesztve lánc-törtéseket hoz létre a DNS-ben. Lipofil, vízben alig oldódik.
- Per os adva zselatin alapanyagú kapszulából jól felszívódik, rövid plazmafelezési idővel és jelentős szöveti penetrációval jellemezhető. Harmada a vesén keresztül távozik 24 óra alatt.
- **Klinikai alkalmazás:** *testicularis carcinoma, kissejtes tüdőrák, HL, NHL-k, emlőrák, Kaposi-sarcoma.*
- **Mellékhatások:** leukocytopenia, alopecia, hányás, stomatitis, hasmenés, perifériás neuropathia.

Az immunrendszert befolyásoló szerek

➤ Az immunrendszert befolyásoló szerek

- Az immunrendszer működését befolyásoló szereket a hatásuk alapján két nagy csoportba oszthatjuk:
 - **immunszuppresszorok;**
 - **immunmodulátorok.**

15.25. táblázat

| IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZEREK | |
|-------------------------------|---|
| → | CITOSZTATIKUMOK |
| → | Antimetabolitok |
| → | purin antimetabolitok |
| → | azathioprin |
| → | mycophenolat mofetil |
| → | mizoribin |
| → | pirimidin antimetabolitok |
| → | leflunomid |
| → | brequinar |
| → | fólsav-antagonisták |
| → | methotrexat |
| → | Alkilálók |
| → | cyclophosphamid |
| → | KORTIKOSZTEROIDOK |
| → | LYMPHOCYTA-ANTIGÉNEK ELLENI ANTITESTEK |
| → | antithymocyt-globulin (ATG) |
| → | muromonab-CD3 |
| → | IL-2R elleni antitestek |
| → | basiliximab |
| → | daclizumab |
| → | CAMPATH-1 ellenanyagok |
| → | anti-CD5-T lymphocyt immuntoxin |
| → | CITOKIN-GÉNEK EXPRESSZIÓJÁT GÁTLÓK |
| → | cyclosporin |
| → | tacrolimus (FK506) |
| → | EGYÉB |
| → | sirolimus (rapamycin) |
| → | gusperimus (15-deoxyspergualin) |
| → | glatiramer (copolymer-1) |

15.26. táblázat

| IMMUNMODULÁTOROK | |
|------------------|--|
| → | TERMÉSZETES EREDETŰEK |
| → | Endogén regulátorok és származékaik |
| → | Citokinek és anti-citokinek* |
| → | Interferonok |
| → | IFN α |
| → | IFN β |
| → | IFN γ |
| → | Kolóniasztimuláló faktorok (CSF-ek) |
| → | G-CSF |
| → | filgrastim |
| → | lenograstim |
| → | GM-CSF |
| → | molgramostim |
| → | sargramostim |
| → | Interleukinek |
| → | IL-1 |
| → | IL-2 (aldesleukin) |
| → | IL-4 |
| → | IL-10 |
| → | IL-11 (oprelvekin) |
| → | Egyéb citokinek |
| → | TNF α |
| → | Anti-citokinek |
| → | IL-1Ra (IL-1 receptor-antagonista) |
| → | TNF α -gátlók |
| → | infliximab |
| → | etanercept |
| → | Egyéb endogén regulátorok |
| → | thymopentin (TP-5) |
| → | thymosin- α -1 |
| → | thymostimulin |
| → | Mikrobiális és növényi eredetűek |
| → | BCG |
| → | picibanil |
| → | Broncho-Vaxom, Uro-Vaxom |
| → | IRS-19 |
| → | lentinan |
| → | SZINTETIKUSAK |
| → | levamisol |
| → | inosiplex |
| → | imiquimod |

➤ Citosztatikumok

- Az immun szuppresszív hatás azon alapszik, hogy a citosztatikumok elsősorban a proliferatív sejteket károsítják. Ha az antigénnel való első találkozáskor (pl. transzplantáció) vagy közvetlenül utána, a primer immunválasz kialakulásának idején alkalmazzuk, akkor elsősorban az antigén hatására proliferálódó sejteket károsítja.
- Természetesen a citosztatikumoknak nem csak mint daganatellenes szereknek, hanem mint immunszuppresszoroknak is vannak akut (csontvelő károsodás) és késői (carcinogenitás) káros hatásai.
- **1. Azathioprin.**
- **Purin antimetabolit.** Főleg leukémiák kezelésére használatos. Prodrug, a belőle in vivo keletkező 6-merkaptopurin a felelős a biológiai hatásért.
- A nukleinsav-anyagcsere megzavarásával gátolja az immunoblastok proliferációját, elsősorban a **celluláris immunitásra** hat, de gátolja a humorális hatásokat is.
- A xantin-oxidázt gátló *allopurinol* [Milurit] jelentősen fokozza a hatását.

- **2. Mycophenolat mofetil.**
- **Purin antimetabolit.** Az anyagot a *Penicillium* törzsekből izolálták. In vivo mikofenolsav szabadul fel a vegyületből, ami sejten belül *gátolja a GMP de novo szintézisét*. Hatásának alapja az, hogy a leukocyták eltérően a többi proliferatív sejttől, kevésbé képesek a purin-nukleotidokat a „salvage” reakciókkal menteni, ezért a de novo gátlásra különösen érzékenyek.
- A lymphocyták proliferációját, a B-sejtek immunglobulin-termelését és a leukocyták lobos akkumulációját gátolja.
- **3. Leflunomid.**
- **Pirimidin antimetabolit.** Prodrug, a hatásáért az egyik aktív metabolitja felelős, ami a *pirimidin nukleotidok de novo szintézisét gátolja* kisebb koncentrációban, míg nagyobb adagokkal a jelátviteli rendszer *tirozin kinázait is*.
- A két hatás együttes eredménye a T-sejtek aktivációjának és proliferációjának gátlása.
- *Rheumatoid arthritis*ben alkalmazzuk, mint DMARD vegyület.
- **4. Methotrexat (MTX).**
- **Folsav antagonist.** A DHF-reduktázt gátolva nem alakul ki a folsav szintézis nélkülözhetetlen intermediere, a THF, így a C₁-törredékek szállítása zavart szenved. Végeredményben a DNS-szintézis válik akadályozottá.
- **5. Cyclophosphamid.**
- **Alkilező szer, nitrogénmustár származék.** Az in vivo kialakuló termékek makromolekulákat alkileznek; főleg a DNS-ben, így keresztkötéseket alakítanak ki a DNS-láncok között.
- Gátolja az immunválaszt a proliferáció gátlásával illetve az antigén hatására proliferálódó sejtek elpusztításával.

➤ Kortikoszteroidok

- **1. Prednisolon, Prednison, Metilprednisolon.**
- Immunszuppresszív szerként főleg ezek a vegyületek használatosak, mind a transzplantációs rejectio profilaxisában, mind pedig autoimmun kórképek kezelésében.
- Hatásukra a keringő lymphocyták (főleg a T-sejtek), monocyták, eosinophilek és basophilek száma csökken, a neutrophileké pedig emelkedik.
- Intracelluláris receptoraik vannak, a DNS-ben transzkripció szinten gátolják a proinflammatorikus-reaktív cytokinek (IL-1, IL-2, IL-6, INF- α , TNF- α) transzkripcióját.
- Hosszabb idő után gyorsítják az IgG katabolizmusát, így annak vérszintjét csökkentik.

➤ Lymphocyta-antigének elleni antitestek

- **1. Antilymphocyta-globulin (ALG), Antithymocyta-globulin (ATG).**
- Emberi lymphocytákkal immunizált állatok savójából származó antitestek (koncentrált, tisztított, poliklonális IgG).
- Az ATG a keringő lymphocytákhoz kötődve vagy inaktíválja azokat, vagy elpusztításukat iniciálja. Csökken a recirkuláló és a folliculusokban lévő T-sejtek száma.
- *Transzplantációs rejectio* és *graft versus host* (csv. transzplant) kezelésében használatos.
- **2. Muromonab-CD3.**
- Humán T-sejtek CD3 antigénje ellen termeltetett IgG.
- A CD3-nak a TCR és antigén kapcsolatban, majd a beinduló jelátvitelben van fontos szerepe.
- Iv. injekcióban alkalmazzuk.
- **3. CAMPATH-1 ellenanyagok.**
- A humán lymphocytákkal (CDw52 antigénnel) reagáló patkány eredetű IgG2b vagy humanizált IgG1 monoklonális antitestek.
- A vér perifériás mononukleáris sejtjeinek (T-sejt, B-sejt, monocyta) 95%-ával reagálnak, humán komplementet kötnek és annak közvetítésével sejtlyízist okoznak.
- Csontvelő károsodás kis számban, de súlyos mértékben jelentkezhet.
- **4. Anti-CD5 T-sejt immuntoxin.**
- Ha az antigénre toxint kötünk, akkor ellene antitoxin nyerhető, ami igenszelektív lehet.

- A szer szelektíven gátolja a CD5+ t-sejtek fehérjeszintézisét, ezzel halálukat okozva. Igen effektívek: transzplantált emberi csontvelőben a T-sejtek számát ex vivo 98%-kal képes csökkenteni a vérképző progenitor sejtek károsítása nélkül.

➤ Cytokinek expresszióját gátló szerek

▪ 1. Cyclosporin-A.

- A transzplantáció rejekció megelőzésében a többi immunszuppresszív szernél specifikusabb, az immunrendszer többi funkcióját kevésbé zavarja meg. Újabban az autoimmun betegségek kezelésében is használatossá vált. Egy talajban élő gomba termeli. Lipofil, erősen hidrofób karakterű.
- Azt a jelátviteli utat gátolja, amelyiket a TCR-antigén kapcsolódás indít meg, s amely a T-sejtek aktivációjához szükséges géntranszkripcióhoz vezet (többek közt IL-2). Gátolja a macrophagok INF- γ termelését is, így közvetve az antigénprezentációt is. Nem gátolja azonban a már aktivált citotoxikus T-sejteket.
- Orálisan és iv is adható. Biológiai hozzáférhetőségét csökkenti, hogy a vitokróm P450 izoenzimek már a bélnyálkahártyában elkezdik a biotranszformációt.
- Lipofil karakterének köszönhetően látszólagos megoszlási térfogata (V_D) nagy: 3,5-15 liter. A máj, pancreas, zsírszövet és vese nagyobb koncentrációban tartalmazza, mint a plazma, de az agyban csak nagyon kicsi koncentrációt ér el.
- 99%-a metabolizálódik, majd főleg a vesével ürül.

▪ 2. Tacrolimus (FK506).

- Szintén talajban élő gomba terméke, de szerkezetében eltér a cyclosporintól. Nem ciklikus peptid, hanem **makrolid antibiotikum**.
- Hatásmechanizmusa megegyezik a cyclosporinével.

➤ Anti-Rh₀(D) immunglobulin

- Indikációja jelentősen eltér a többi immunszuppresszív szertől, de hatását tekintve mégiscsak immunválaszt gátló anyag.
- Anya és magzata közötti Rh-inkompatibilitás esetén a szüléskor az anya szenibilizálódik, ami a következő inkompatibilis terhességben a magzat vvt-inek pusztulását okozhatja: *morbus haemolyticus neonatorum*.
- Ez megelőzhető, ha a szülés vagy vetélés után 72 órán belül az Rh-negatív anyának Rh₀(D) immunglobulint adnak im. Ez a vvt-k D-antigénjével szembeni antitesteket magas titerben tartalmazó humán IgG-oldat.
- Felezési ideje 26-28 nap; az anyatejbe kiválasztódik, de a csecsemő béltraktusából nem szívódik fel.

➤ Immunszuppresszív gyógyszerek klinikai alkalmazása

▪ 1. Transzplantációs rejekció profilaxisa.

- Leggyakrabban az **azathioprin + kortikoszteroid + cyclosporin** kombinációt alkalmazzuk.
- Ha a rejekció kockázata különösen nagy, a terápiát kiegészítjük **muromab-CD3**-mal.
- Ha a profilaxis ellenére *akut rejectio* lépne fel, akkor nagy dóziszú **metilprednisolon**, mellett **ATG** és **muromonab-CD3** jön szóba.

▪ 2. Graft versus host betegség (GVHD).

- Hatékony megelőzése a T-sejtek *ex vivo* eltávolítása a graftból pl. **CAMPATH-1 ellenanyagokkal**. Azonban sajnos ez a túlélést nem javítja, mert a GVHD-től ily módon megóvott betegeknél nagy a leukaemia relapszusa.
- Kialakul GVHD esetén **kortikoszteroid, cyclosporin, MTX** és **ATG** adható.

▪ 3. Autoimmun betegségek.

- Leggyakoribb autoimmun betegségek a Hashimoto-thyreoiditis, Graves-Basedow-betegség, 1-es típusú diabetes, myasthenia gravis, SLE és az AA-ák egy része.
- A **kortikoszteroidok**at a az immunszuppresszív hatás mellett az antiinflammatorikus effektus is kifejezetten kívánatosá teszi az ilyen betegségek kezelésében.
- A **citosztatikumok** (azathioprin, cyclophosphamid, MTX, vincristin) eredményesek lehetnek *SLE, CAH (krónikus aktív hepatitis), RA* szteroidra nem reagáló eseteiben.
- A **leflunomid** az RA kezelésében mint **DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drug)** használatos.
- A gyermekekben jelentkező *1-es típusú diabetesben* más kis dóziszú **cyclosporin** kezelés után csökken az inzulinigény.

➤ Immunszuppresszív terápia mellékhatásai, kontraindikációi

- A leggyakoribb mellékhatások:
 - **fertőzések;**
 - **hám- és csv-károsodás** (hasmenés, felszívódási zavar, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia; azathioprin főleg);
 - **allergia** (antitestkezeléskor);
 - **cytokinfelszabadulási szindróma** (muromonab-CD3 indukálhatja → influenzaszerű tünetek, hányás, hányinger);
 - **vese- és májtoxicitás.**
- Kontraindikált a kezelés a szer ellen mutatott allergia és terhesség esetén.

➤ Természetes immunmodulátorok

- **1. Természetes eredetű cytokinek.**
- Ebbe a csoportba tartoznak:
 - **Interferonok** (IFN α , IFN β , IFN γ);
 - **kolóniastimuláló faktorok** (G-CSF, GM-CSF);
 - **interleukinok** (IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-11);
 - **egyéb cytokinek** (TNF α);
 - **anti-cytokinek** (IL-1Ra, TNF α -gátlók).
- **Klinikai alkalmazás.**
- IFN α → vírusos, malignus betegségek kezelése.
- IFN β → sclerosis multiplex.
- IFN γ → króniku granulomás megbetegedések.
- TNF α -gátlók
 - **infiximab** → Crohn-betegség;
 - **etanercept** → RA;
- CSF-ok → citosztakikus kezelés miatt kialakuló neutropenia, csv-transplant utáni regeneráció, AA, myelodysplasiák, zidovudinnal kiegészítve AIDS.
- **2. Mikrobiális eredetű anyagok**
- A **Broncho-vaxom** légúti fertőzések, az **Uro-vaxom** húgyúti fertőzések kórokozóinak liofilezett lizátumát tartalmazza. Orálisan adva a megfelelő szervrendszer infekcióinak adjuváns kezelésére alkalmazhatók.

➤ Szintetikus immunmodulátorok

- **1. Levamisol.**
- Féreghajtó gyógyszer, a T-sejtek immunfunkciói, így pl. a késői hyperszenzitivitást segíti. Egyetlen tumorelles indikációja az *adenocarcinoma coli in. stad. Dukes C* (nycs. meth.) műtete után **5-FU**-val kiegészítve.
- RA-ban hatékony, de a kialakuló agranulocytózis miatt csak más gyógyszerekre nem reagáló (pl. arany sók, penicillamin) esetekben indokolt adni.
- **2. Inosiplex.**
- Orálisan adva erősíti a celluláris immunitást, így jó az **antivirális funkciók** serkentésére.
- Immunhiányos állapotokban, AIDS-ben adjuk.

45. Protozoon és féreg ellenes szerek.

➤ Protozoon ellenes szerek

- A protozoonok patogén egysejtűek. A legfontosabb protozoon okozta szisztémás megbetegedések:
 - malária;
 - tripanosomiasis (álomkór, Chaga-kór);
 - leishmaniasis (kala-azar, trópusi fekély, espundia).
- Számos protozoon a tápcsatornában él és okoz megbetegedést, így pl.:
 - *Entamoeba histolytica*;
 - *Balantidium coli*;
 - *Giardia lamblia*.
- A hüvelynyálkahártya gyulladását okozza a *Trichomonas vaginalis*.
- A legfontosabb antiprotozoon szerek a következő csoportokba sorolhatók:
 - malária ellenes szerek;
 - antiamebás hatóanyagok;
 - leishmaniasisban és tripanosomiasisban alkalmazott szerek;
 - trichomonas és giardiasis elleni szerek.

➤ Maláriaellenes szerek

- **1. Chloroquin.**
- Kiváló vérschizontocid hatású szer, a parazitaemia és a láz 24-48 órán belül megszűnik. Alkalmos a *P. falciparum* és a *P. malariae* fertőzésekben, de mivel hatástalan a szekunder szöveti schizontákra, ezért *P. vivax* és *P. ovale* fertőzésekben radikális gyógyulás nem érhető el.
- Gyenge bázis. A sejtek nagy mennyiségben veszik fel, és megváltoztatják az intracelluláris endoszomák és lizoszomák pH-ját, ezzel megakadályozva a paraziták penetrációját.
- A szerek komplexet képeznek a DNS-sel, így az nem képes templátként működni, ezzel a sejt elpusztul. Hatással van az emlőssejtekre is, de azért jó a maláriára, mert a vvt-kben nincs DNS.
- **Mellékhatásként** chinidinszerű szívhatások (I.A-szer), collapsus, túladagolásban légzésleállás alakulhat ki, kisebb dózisban is neurotoxikus.
- Gyorsan és teljesen felszívódik, azokban a szövetekben halmozódik fel, ahol a sejtosztódás és a fehérjeszintézis a legintenzívebb. A máj, lép, vesék, tüdő és a leukocyták a plazmakoncentráció 200-700-szorosát tartalmazhatják, az agy és gerincvelő 10-30-szorosát. A V_D miatt sürgős esetben telítőadagot kell adni.
- Alkalmazható akut maláriában és profilaxisban is. Terhességben kontraindikált, a foetust károsítja.
- **2. Mefloquin.**
- Elsősorban a chloroquinrezisztens *P. falciparum* és *P. vivax* okozta kór megelőzésére és kezelésére szolgál. Hatásmechanizmusa ismeretlen, valószínűleg a parazita vakuolumában hat.
- Csak per os adható, koncentráldik a vvt-kben, a májban metabolizálódik. Lassan ürül ki, eliminációs félléletideje 13-33 nap. A kezelés után még hónapokig kimutatható a vérben.
- **Mellékhatásként** GI-panaszok, fejfájás, izzadás, syncope, ES jelenhet meg, mely hatások dóziszfüggőek. Nem adható epilepsziásoknak, mert a görccskésztséget fokozza.
- **3. Primaquin.**
- A metabolizmus során redox szer keletkezik belőle, ami felelős a methemoglobinaemiáért, haemolysisért és maláriaellenes hatásért. Csak az exoerythrocytás alakokra vannak hatással.
- Visszatérő maláriákban egyedül ezzel érhető el radikális hatás, mert a szöveti alakokra is hat. Oxidatív hatású: G-6-P-DH hiányban (csökken fentőzfoszfátciklus, csökkent kapcsolt glutationredukció) haemolysist okoz, ugyanígy hat a schizontákra is. A bélből teljesen felszívódik, plazmacsúcsát 6 órán belül éri el.
- Az átvitelt megakadályozza, de a vérschizontákra csekély a hatása, ezért az akut maláriás roham megszüntetésére nem alkalmas.
- Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz deficiens betegekben súlyos oxidatív hemolysis alakulhat ki!

- **4. Kinin.**
- Hatásmechanizmusa ismeretlen, a vvt-k által termelt jellegzetes maláriapigmenthez kapcsolódik, és megváltoztatja annak felhalmozódását. Hidrogénkötéssel kapcsolódik a DNS-hez, így azt funkcionálisan inaktíválja; megszűnik a replikáció és transzkripció. Az exoerythrocytás alakokra nem hat.
- Gyorsan felszívódik a vékonybélből. Akut roham kezelésére használták, de a szintetikus szerek egyre inkább kiszorítják.
- **Mellékhatásként** kininizmus (kipirult, verejtékes bőr, homályos látás, halláscsökkenés, szédülés, hányás, hasmenés), gyomornyálkahártya izgalom, PQ- és QT-megnyúlás, haemolízis, veseelégtelenség alakulhat ki.
- **5. Sulfomathoxazol+Trimethoprim.**
- Folsav-szintézist gátló baktericid antibiotikum, chloroquinrezisztens törzsek ellen.
- **6. Sulfadoxin+Pyrimethamin.**
- Chloroquinrezisztens, de a kombinációra érzékeny törzsek endémiás helyein használják profilaxisként.

➤ **Amoebaelenes szerek**

- Szöveti amoebiasis ellen alkalmazandók:
 - **metronidazol, tinidazol, ornidazol** (DNS-roncsoló);
 - **emetin, dehydroemetin** (fehérjészintézist és DNS-dzintézist gátol);
 - **chloroquin** (intracellulárisan alkalizál).
- Béllumenben élő amőbák ellen:
 - **diloxanit furoat** (direkt hatás, ismeretlen mechanizmussal);
 - **jódkinol** (direkt hatás, ismeretlen mechanizmussal);
 - **tetracyclinek, makrolidok (erythromycin)** (indirekt hatás).

➤ **Trypanosoma és Leishmania ellenes szerek**

- **1. Suramin.**
- A Trypanosoma endocytózissal veszi fel, majd a suramin benne számos enzimet gátol, valamint intracelluláris membránstruktúrákat károsít.
- Intravénásan adjuk, mert helyileg irritatív. A KIR-be nem nagyon jut be, így a dél-amerikai álom-kórban nem jó.
- Fáradtság, láz, gyengeség jelentkezhet.
- **2. Sodium stibogluconat.**
- A Leishmaniában gátolja az energiatermelést és raktározást, illetve az –SH csoportokhoz kötődik. Alkalmazható mind a cutan, mind a mucocutan, mind pedig a szisztémás leishmaniasisban.
- Szóba jön még amphotericin B, metronidazol, chloroquin.

➤ **Trichomonas és Giardia ellenes szerek**

- **1. Metronidazol.**
- DNS-roncsoló. Lásd az antibiotikumok között.

➤ **Féreg ellenes szerek**

- **1. Mebendazol, Albendazol, Tiabendazol.**
- Fonalféreg fertőzésre való szerek. A mikrotubulusok β -tubulinjához kötődve gátolják a polimerizációt. Ennek eredménye számos gátlás a nematódáknak: mitokondriális citrát-ciklus, glukóztanszport, oxidatív foszforiláció (intracelluláris transzportok bénulnak).
- A szelektív toxicitás oka, hogy sokkal nagyobb affinitással kötődnek a parazita tubulinjához, mint az emlős sejtéhez.
- **2. Levamisol.**
- Az *Ascaris lumbricoides*ben gátolja a nematoda hanglionszerű képződményét, ezáltal depolarizációs bénulást idézve benne elő. Így a székklettel passzívan ürül.

- Az USA-ban csak daganatellenes kezelésben alkalmazzák 5-FU-val kombinálva.
- **3. Praziquantel.**
- Métélyfertőzésekre való. Kisebb koncentrációkban a férgekben fokozza az izomaktivitást, ezzel spasticus paralyssit okozva. Nagyobb dózisban a féreg membránjának permeabilitását növeli bivalens kationokkal szemben.
- **4. Niclosamid.**
- Szalagféreg fertőzésekre adjuk. Az oxidatív foszforiláció gátlásán keresztül hat. A kezelés alatt és utána egy napig tilos alkoholt fogyasztani.