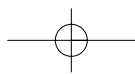
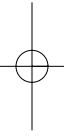


M. J. Neal:

Rövid farmakológia



Rövid farmakológia

M. J. Neal

Professor and Chairman of the
Division of Pharmacology and Toxicology
United Medical and Dental Schools
Of Guy's and St Thomas's Hospitals (UMDS)
Department of Pharmacology
St Thomas's Hospital, London

A 3. átdolgozott, bővített kiadás magyar kiadása



A mű eredeti címe:

„*M. J. Neal: Medical Pharmacology at a Glance, 3rd edition. This edition is published by arrangement with Blackwell Science Limited, Oxford*”

Az eredeti magyar kiadást, az új kiadás vátoztatásait fordította és a függelékét készítette:

Dr. Laszlovszky István, 2000.

© *Dr. Laszlovszky István, 2000.*

Szakmai és nyelvi lektor: Dr. Jávor Tibor

A függelék szakmai lektora: Dr. Feller Antal

ISBN 963 7746 32 3

ISSN 1586-0922

Minden jog fenntartva. A könyv egészének, vagy bármely részletének másolása, repdorukálása, nyomtatott vagy elektronikus formában való közzététele csak a kiadó engedélyével lehetséges.

© B+V (medical&technical)
Lap- és Könyvkiadó kft., 2000

Felelős kiadó: A B+V Kiadó ügyvezető igazgatója

Főszerkesztő: Dr. Székely Gábor

Szerkesztő: Dr. Jávor Tibor

Műszaki vezető és tipográfia: Császár Andrásné

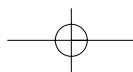
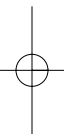
A borítót tervezte: Streicher András

DTP, nyomdai előkészítés: Art-is Kft., Szentendre

Készült a Gyomai Kner Nyomda Rt.-ben,

az alapítás 118. esztendejében

Felelős vezető: Papp Lajos vezérigazgató



Tartalomjegyzék

Előszó	6	22	A központi idegrendszer transzmitterei	50
Köszönetnyilvánítások	6	23	Általános érzéstelenítők	52
Hogyan használjuk a könyvet?	6	24	Anxiolitikumok és hipnotikumok	54
További szakirodalom	6	25	Antiepileptikumok	56
Előszó a magyar nyelvű kiadáshoz	7	26	Antiparkinson szerek	58
1 Bevezetés: A gyógyszerhatásmechanizmus alapjai	8	27	A pszichotikus kórképek gyógyszerei – neuroleptikumok	60
2 Gyógyszer-receptor kölcsönhatás	10	28	A kedélybetegségek gyógyszerei – antidepresszánsok	62
3 Gyógyszerfelszívódás, -megoszlás és -kiválasztás	12	29	Opioid analgetikumok	64
4 Gyógyszermetabolizmus	14	30	Antiemetikumok (Hányás- és szédülés elleni szerek)	66
5 Helyi érzéstelenítők	16	31	Gyógyszervisszaélés és gyógyszerdependencia	68
6 A neuromuscularis junctiora (ideg–izom kapcsolódásra) ható gyógyszerek	18	32	Nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDs-ok)	70
7 A vegetatív idegrendszer	20	33	Kortikoszteroidok	72
8 A kolinerg szinapszisokra ható vegyületek	22	34	A nemi hormonok és nemihormon-tartalmú gyógyszerek	74
9 A szimpatikus idegrendszerre ható gyógyszerek	24	35	Pajzsmirigyműködést befolyásoló szerek	76
10 A szem és betegségeinek farmakológiája	26	36	Antidiabetikumok	78
11 Asthma, rhinitis és anaphylaxiás reakció	28	37	Antibakteriális szerek – nukleinsavszintézis-gátlók: szulfonamidok, trimetoprim, kinolonok és nitro-imidazolok	80
12 A gyomor–bél rendszerre ható gyógyszerek: I. Ulcus pepticum	30	38	Antibakteriális szerek – sejtfallszintézis-gátlók: penicillinek, cefalosporinok és vancomycin	82
13 A gyomor–bél rendszerre ható gyógyszerek: II. A bélmotilitás és epeszekréció befolyásolása	32	39	Antibakteriális szerek – fehérjeszintézis-gátlók: aminoglikozidok, tetraciklinek, makrolidek és chloramphenicol	84
14 A vesére ható gyógyszerek – diuretikumok	34	40	Gomba- és vírusellenes gyógyszerek	86
15 Hypertóniában alkalmazott gyógyszerek	36	41	Parazitaellenes szerek: I. Bélféreg	88
16 Angina pectorisban alkalmazott gyógyszerek	38	42	Parazitaellenes szerek: II. Protozoonok	90
17 Antiarrhythmias gyógyszerek	40	43	A daganatos megbetegedések gyógyszerei	92
18 Szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszerek	42	44	Mérgezők	94
19 Véralvadásra ható szerek	44	45	Nemkívánt gyógyszerhatások	96
20 Lipidcsökkentők	46		Függelék	99
21 Anaemiában alkalmazott gyógyszerek	48		Tárgymutató	147

Ez a könyv elsősorban orvostanhallgatók számára íródott, de hasznos lehet más tudományterületek hallgatói számára is, akik alapfokú és tömör betekintést kívánnak kapni a farmakológiáról.

A könyvben, az ábrák érthetőségéhez a szöveges részt a lehető leg-rövidebbre csökkentettük. Minden egyes fejezetben igyekeztünk a gyógyszerek hatásmechanizmusát elmagyarázni és rávilágítani használatukra.

Ebben a harmadik kiadásban a fejezetek túlnyomó többsége felfrissítésre került és a könyv a lipidcsökkentők, antiemetikumok, bélféregellenes szerek, mérgezések és nemkívánt gyógyszerhatások fejezetekkel bővült.

Köszönetnyilvánítások

A szerző köszönetet mond J. Ritter professzornak és Dr E. Joyesnak akik átolvasták szakterületük fejezeteit és értékes javaslatokat és kritikai megjegyzéseket tettek. Különös hálával tartozom Miss Jean

Plaskettnak a kézirat elkészítéséért, valamint annak a sok hallgatónak, akik méltató levelet írtak és hasznos javaslatokkal láttak el.

Hogyan használjuk a könyvet?

Minden egyes fejezet (a tartalomjegyzéket lásd az 5. oldalon) egy meghatározott területet reprezentál, amely kb. 60 perces egyetemi előadásnak felel meg. A farmakológiában járatlanoknak ajánlom, kezdjék az 1. fejezettel, és először olvassák át néhány fejezet bal oldalán lévő szövegrészét (mely esetenként a jobb oldalon is folytatódhat, egészen az elválasztó vonalig) és az ábrákat csak tájékozódásra használják.

Az alapelemek megértése után, valószínűleg célszerűbb egyenként az ábrákra koncentrálni. Ezek közül néhány meglehetősen összetett és így természetesen első pillantásra nem érthető. Ezért célszerű azokat

alaposan áttanulmányozni és a *megjegyzések* résszel (jobb oldal) együtt feldolgozni. Mivel számos gyógyszer több fejezetben is előfordul, ezért kereszthivatkozásokkal találkozunk. Ahogy fejezetről fejezetre haladunk a könyvben, a kereszthivatkozások használata tudásunk megerősítését és a gyógyszerek hatásának jobb megértését szolgálja. Az ismeretek birtokában, a későbbiekben már elég egy rövid pillantást vetni az ábrákra tudásunk felfrissítéséhez.

Az ábrák erősen vázlatosak (diagramszerűek) és nem méretarányosak.

További szakirodalom

British National Formulary. British Medical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, London (abuot 700 pp). (A BNF évente kétszer kerül frissítésre)

Rang, H.P. & Dale, M.M. (1991) *Pharmacology*, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh (855 pp).

Ritter, J.M., Lewis, L.D. & Mant, G.K. (1995) *Textbook of Clinical Pharmacology*, 3rd edn. Edward Arnold, London (725 pp).

Előszó a magyar nyelvű kiadáshoz

Neal professzor „Rövid farmakológia” című könyve immár negyedik alkalommal jelenik meg magyar nyelven. A eredeti könyv először 1987-ben jelent meg a *Blackwell Science* gondozásában, amelyet 1992-ben és 1997-ben átdolgoztak és kibővítettek. Az első kiadás óta a könyv összesen huszonnégy alkalommal jelent meg (!!). Nyugodtan állíthatjuk tehát, hogy igazi sikerkönyvről van szó. Ezt annak köszönheti, hogy igen tö-

mören, mégis világosan és nem utolsósorban didaktikusan foglalja össze a farmakológia legfontosabb területeit. A könyv negyvenöt fejezetből áll, és felöleli a gyógyszerhatástan minden fontosabb részterületét. A siker Magyarországon sem maradt el, hiszen az 1995-ös első megjelenést 1996-ban további kettő követte. Az újabb, negyedik magyar kiadás az 1997-ben megjelent harmadik kiadás fordítása.

Kiknek ajánljuk ezt a könyvet?

Természetesen azoknak az *orvostan-, fogorvostan- és gyógyszerész-hallgatóknak*, valamint *minden más tudományterület hallgatóinak* is, akik most sajátítják el a farmakológiai alapismereteket, illetve éppen vizsgára készülve, tömör összefoglalóra és tudásuk rendszerezésére van szükségük.

Ugyanilyen haszonnal forgathatják a könyvet azok az orvos és gyógyszerész kollégák, akik *szakvizsgára készülve* farmakológiai ismereteiket frissítik fel.

Végül, de nem utolsósorban szeretném figyelmébe ajánlani e könyvet azoknak a *gyakorló orvosoknak és gyógyszerészeknek*, akik napi munkájuk segítésére szeretnék farmakológiai ismereteiket felfrissíteni, kiegészíteni akár csak egy részterületre vonatkozóan. Tudom, hogy az önképzés a napi munka mellett, illetve után komoly elszánást igényel. Ma – idő hiányában – egy többszáz oldalas könyv áttekintésére csak kevesek vállalkoznak. E könyv éppen ezért nyújt jó lehetőséget, hiszen egy-egy fejezet átolvasása nem igényel többet fél óránál, és az igen szemléletes ábrák többszöri áttekintése is sokat segít az ismeretek megértésében, majd felelevenítésében.

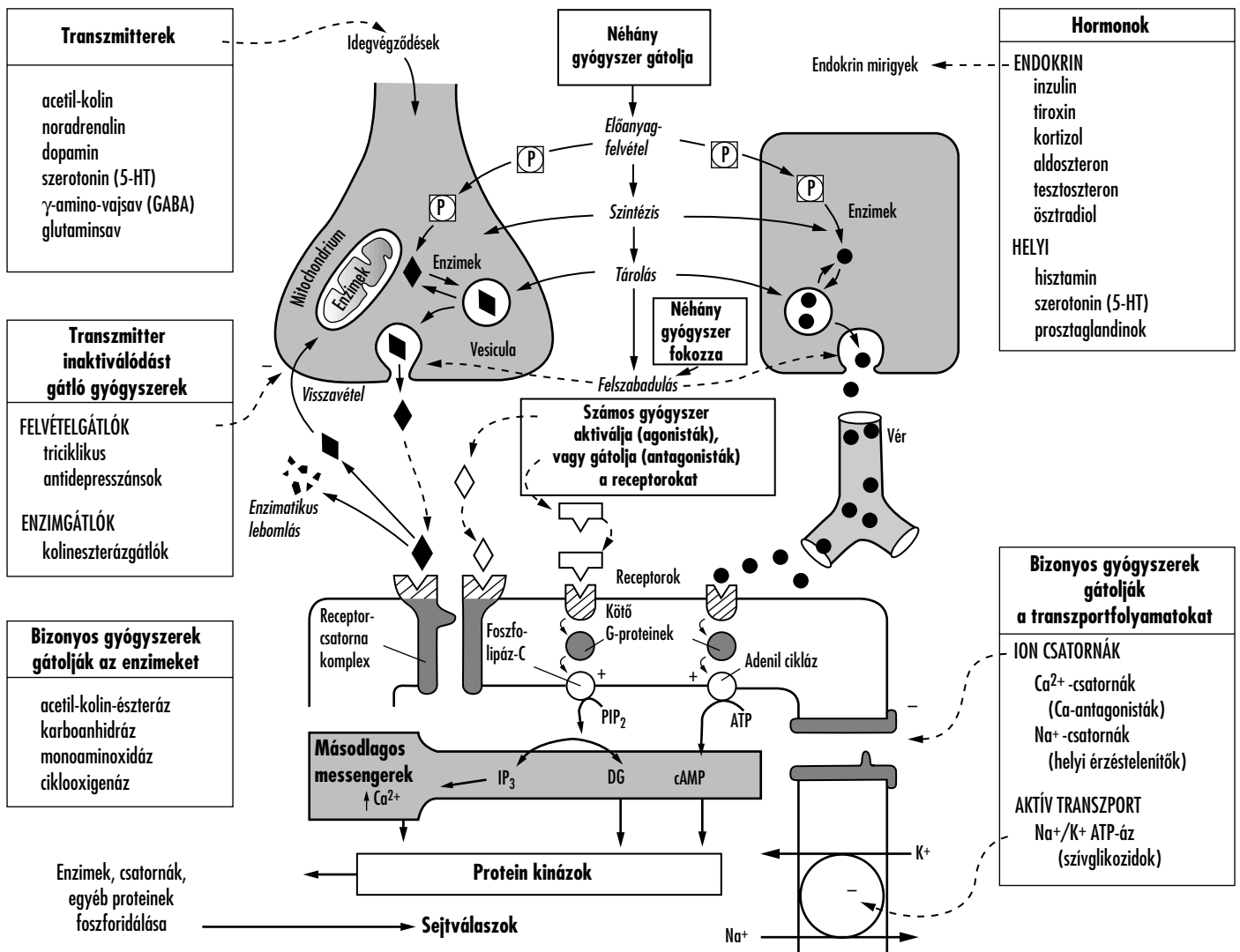
A fordítás során a *betegségek és anatómiai nevek írásában* a Magyar Tudományos Akadémia állásfoglalásait követve a *latin* írásmódot alkalmaztam. A gyógyszernevek írása esetén is általában a *nemzetközi szabadnév* (INN) latin alakját, vagy annak rövidített formáját használtam (pl. lidocain = lidocainum). Néhány vegyület esetében azonban a magyar névhasználat látszott célszerűnek (pl. hisztamin).

A magyar kiadás teljesebbé tétele érdekében a könyv végén, az egyes fejezetekhez csatlakozó összefoglaló táblázatokban tesszük közzé a *Magyarországon törzkönyvezett és forgalmazott gyógyszerkészítmények* néhány főbb adatát. Ezt azért tartottuk e könyvben fontosnak, mivel az egyes fejezetekben a gyógyszerek csak az úgynevezett nemzetközi szabadnéven kerülnek említésre, és a készítményeket a gyakorló kollégák, természetesen specialitásokként alkalmazzák.

Budapest, 2000. április

Dr. Laszlovszky István

1. Bevezetés: a gyógyszerhatásmechanizmus alapjai



A gyógyszerhatástan a kémiai anyagok (a gyógyszerek) és az emberi szervezet kölcsönhatásával foglalkozik. E kölcsönhatások két nagy csoportba sorolhatók:

- **farmakodinámia**, a gyógyszer hatása a szervezetre és
- **farmakokinetika**, a szervezet időbeni hatása a gyógyszerre [azaz felszívódás (abszorpció), megoszlás (disztribúció), metabolizmus és kiválasztás (exkréció)].

Az ábra a gyógyszerek leggyakoribb hatásmódjait mutatja be. Bizonyos gyógyszerek (pl. általános érzéstelenítők, ozmotikus diuretikumok) fiziko-kémiai tulajdonságuk révén hatnak, ezt **nem-specifikus** gyógyszerhatásnak nevezzük. Mások, bizonyos **transzportrendszerek** (lent jobbra) vagy **enzimek** (lent balra) hibás szubsztrátjaiként, illetve gátlószereiként fejtik ki hatásukat. A legtöbb gyógyszer azonban specifikus – rendszerint a sejtmembránban elhelyezkedő – fehérjemolekulákon keresztül hat. Ezeket a fehérjéket **receptoroknak** (☞) nevezzük, és normál körülmények között a szervezet endogén anyagaina reagálnak. Az endogén kémiai anyagok szinaptikus **transzmitterek** (fent balra, ◆), vagy **hormonok** (fent jobbra, ●) lehetnek. Ilyen transzmitter például a motoros idegvégződésekből felszabaduló acetyl-kolin, mely a vázizomban lévő receptorokat aktiválva izomösszehúzódást eredményez.

Azokat a vegyületeket (pl. acetyl-kolin), vagy gyógyszereket, amelyek a receptort aktiválva hozzák létre a választ, **agonistáknak** (☞) nevezzük. Azokat a gyógyszermolekulákat, amelyek kapcsolódnak ugyan a receptorhoz, de nem aktiválják azt, **antagonistáknak** (☐) hívjuk. Az antagonisták csökkentik a transzmitterek (vagy más agonisták) receptorkötődési esélyeit, és ezzel csökkentik vagy meggátolják azok hatásait.

A receptorok agonistával vagy hormonnal történő aktiválása olyan transzdukciós folyamat (*alsó ábrarész*), ahol a fiziológiai vagy biokémiai válasz létrejöttéhez gyakran (de nem minden esetben) **másodlagos messenger** (■) molekulák szükségesek.

A gyógyszer és a receptorkötőhely közötti kölcsönhatás a két molekula egymást kiegészítő „illeszkedésétől” függ. Minél jobb az illeszkedés és minél nagyobb a (rendszerint nem kovalens) kötések száma, annál erősebb a kötődés és a molekula **affinitása** a receptorhoz. A **specifitás** a gyógyszernek az a sajátossága, hogy egy bizonyos receptorhoz kapcsolódik. Egyetlen gyógyszer sem igazán specifikus, de számos relatív **szelektivitású** egy adott receptortípuson.

A gyógyszereket terápiás céllal rendelik, mégis gyakran okoznak nemkívánt **mellékhatásokat** is (45. fejezet), amelyek a jelentéktelenektől (pl. gyenge hányás), a végzetesekig (pl. anaemia aplastica) terjedhetnek.

A receptorok fehérjemolekulák, amelyeket általában transzmitterek vagy hormonok aktiválnak. Napjainkra számos receptort sikerült klónozással előállítani, és aminosav-szekvenciájukat meghatározni. A receptorok négy fő csoportja a következő:

1. Az agonistafüggő receptorok alegységekből épülnek fel, amelyek központi ioncsatornát hoznak létre (pl. nikotinreceptor, 6. fejezet; γ -amino-vajsav (GABA) receptor, 24. fejezet).
2. Külön receptorcsaládot alkotnak a hét membránátívelő-hurokkal rendelkező és G-proteinhez kötött receptorok (lásd alább). Ezek másodlagos messengerek révén kötődtek a fiziológiai válaszhhoz.
3. A szteroid (34. fejezet) és tiroid hormonok (35. fejezet) receptorai a sejtmagban találhatóak és a transzkripciót és ezen keresztül a fehérje szintézist szabályozzák.
4. Az inzulinreceptorok közvetlenül a tirozin-kinázhoz kötődtek (36. fejezet).

A **transzmitterek** olyan vegyületek, amelyek az idegvégződésekből szabadulnak fel és a szinaptikus résen átdiffundálva hozzákötődnek a receptorokhoz. Ez, elsősorban konformációjuk megváltoztatásával aktiválja a receptorokat és elindítja a posztzinaptikus változások sorozatát, mely például izomösszehúzódot vagy mirigyszekréciót vált ki. A transzmitter, felszabadulását követően (ábra bal oldala) vagy enzimatis lebontással (pl. acetyl-kolin), vagy visszavétellel (pl. noradrenalin, γ -amino-vajsav) inaktiválódnak. Számos gyógyszer a szinaptikus transzmisszió csökkentése vagy növelése révén hat.

A **hormonok**, felszabadulásukat követően a véráramba jutnak és fiziológiai hatásukat a megfelelő, hormon-specifikus receptort tartalmazó szöveten fejtik ki. A gyógyszer és az endokrin rendszer kölcsönhatásaként a hormon felszabadulása gátlódhat (pl. antitiroid gyógyszerek, 35. fejezet) vagy fokozódhat (pl. orális antidiabetikumok, 36. fejezet). A gyógyszerek egy másik csoportja a hormonreceptorokkal lép kölcsönhatásba és aktiválja (pl. szteroid gyulladáscsökkentők, 33. fejezet), vagy gátolja (pl. ösztrogén-antagonisták, 34. fejezet) azokat. A helyi hatású hormonok (autacoidok), mint például a hisztamin, szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT), kininek és prosztaglandinok, patológias körülmények között szabadulnak fel. Így, például a hisztamin hatását bizonyos esetekben antihisztaminokkal (11. fejezet) lehet gátolni, míg a prosztaglandinszintézis-gátlókat (pl. acetyl-szalicilsav), mint gyulladáscsökkentőket alkalmazzák széles körben (32. fejezet).

TRANSPORT RENDSZEREK

A hidrofíl molekulák sejtbe történő be- vagy kijutása számára a lipid sejtmembrán jelenti a gátat.

Az **ioncsatornák** a sejtmembrán szelektív pórusai, amelyek az ionok elektrokémiai erősségének sorrendjében biztosítják azok gyors átjutását a membránon. A csatornák nyitott-zárt állapota, vagy a membránpotenciál (feszültségfüggő csatornák), vagy a transzmitterek (ligandfüggő csatornák) kontrolja alatt áll. Bizonyos csatornák (pl. a szív Ca^{2+} -csatorná) egyaránt feszültség- és transzmitterfüggők. A nátrium, kálium és kalcium feszültségfüggő csatornáit ugyanazzal az alap szerkezettel rendelkeznek (5. fejezet) és az egyes csatornáknak külön altípusa van. A feszültségfüggő csatornára ható gyógyszerek fontos képviselői a *kalciumantagonisták* (16. fejezet), amelyek a vaszkuláris simaizmokban és a szívben az L-típusú kalcium-csatornákat gátolják, valamint a *helyi*

érzéstelenítők (5. fejezet), amelyek az idegekben a nátrium-csatornákat gátolják. Néhány *antikonzulzív* (25. fejezet) és *antiarrhythmias* szer (17. fejezet) szintén Na^{+} -csatorna gátló. Elsődlegesen egyetlen klinikailag hasznos szer sem hat a feszültségfüggő K^{+} -csatornákra, bár az *orális antidiabetikumok* hatnak egy eltérő típusú K^{+} -csatornára, amelyet intracelluláris adenosin-trifoszfát (ATP, 36. fejezet) szabályoz.

Az **aktív transzport** a vegyületek koncentrációgradiens ellenében történő áttűntetését szolgálja. Ehhez speciális átvívó- (carrier-) molekulákat mozgósítanak a membránban, valamint metabolikus energia is szükséges. Két példa erre:

1. *Nátriumpumpa*. Ez a mechanizmus a Na^{+} -ionok kiáramlását jelenti a sejt belsejéből, amelyhez az energiát az ATP szolgáltatja és az adenosin-trifoszfát (ATP-áz) enzim vesz benne részt. Az átvitel a K^{+} -ionok sejtbe juttatásához kötött. A *szívglükozidok* (18. fejezet) a Na^{+}/K^{+} -ATP-áz gátlása révén hatnak. A vesében a Na^{+} és/vagy Cl^{-} -ion-transzportot egyes *diuretikumok* gátolják (14. fejezet).
2. *Noradrenalin-transzport*. A *tricyklikus antidepresszánsok* (28. fejezet) a NA központi idegrendszeri idegvégződésekre történő visszavételének (reuptake) gátlása révén megnövelik annak hatását.

ENZIMEK

Az enzimek olyan katalitikus fehérjék, melyek a szervezetben lezajló kémiai **reakciók sebességét** fokozzák. Enzimgátlás révén ható gyógyszerek a: *kolinesteráz-gátlók*, melyek az acetyl-kolin hatását fokozzák (6. és 8. fejezet), a *karboanhidráz-gátló* diuretikumok (fokozott diuresis, 14. fejezet), az antidepresszáns (28. fejezet) *monoaminoxidáz-gátlók* és a *ciklooxigenáz-gátlók* (pl. acetyl-szalicilsav, 32. fejezet).

MÁSODLAGOS MESSENGEREK

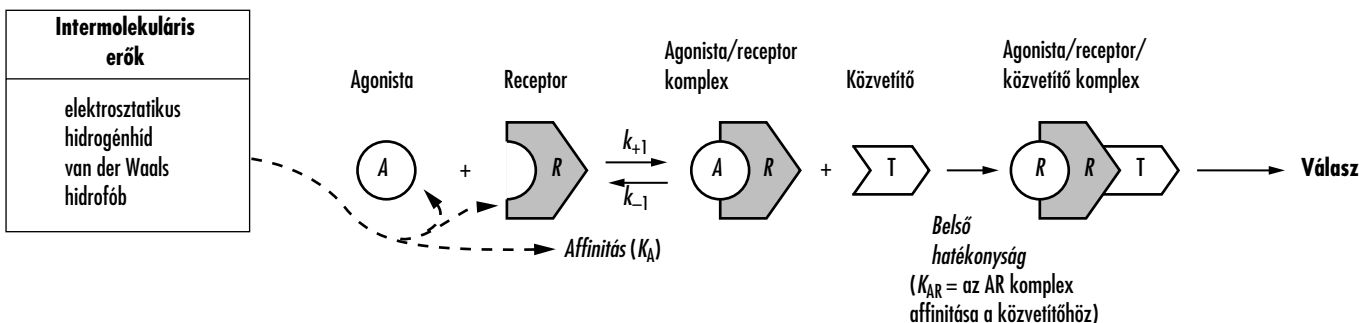
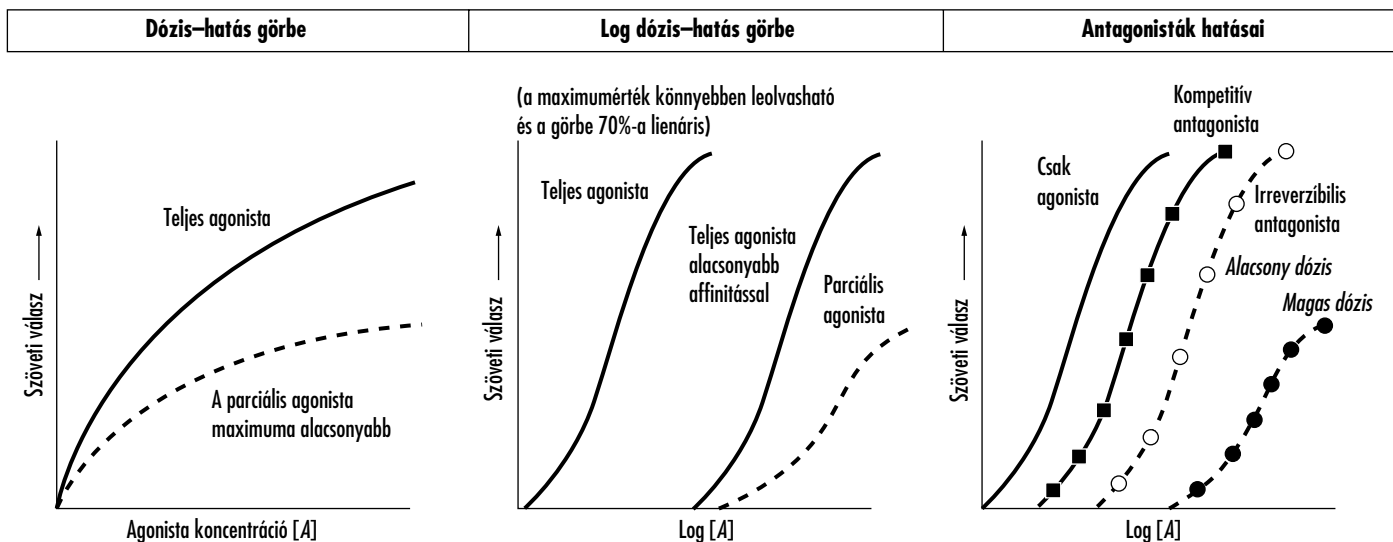
Az agonisták receptoraktiváló hatására bizonyos kémiai anyagok intracelluláris koncentrációja megemelkedik, vagy sokkal ritkább esetben lecsökken és ez végül sejtválaszt eredményező folyamatokhoz vezet. A legtöbbet tanulmányozott másodlagos messengerek: a Ca^{2+} -ion, a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP), az inozitol-1,4,5-trifoszfát ($InsP_3$) és a diacylglicerol (DG).

A cAMP az adenil-cikláz enzim hatására az ATP-ből képződik, például a β -adrenerg receptor stimulálásakor. A cAMP egy enzimet aktivál (proteinkináz-A), mely fehérjét (enzimet vagy ioncsatornát) foszforilálva hozza létre a fiziológias választ.

Az $InsP_3$ és DG a foszfolipáz-C aktivációjával a membrán foszfatidil-inozitol-4,5-bisfoszfátból képződik. Mindkét messenger, hasonlóan a cAMP-hez, kinázokat aktivál, de az $InsP_3$ ezt indirekt módon az intracelluláris kalcium raktárak mobilizálásával teszi. Az acetyl-kolin néhány muskarinszerű hatásánál és az α_1 -adrenerg-receptor hatásánál ez a mechanizmus játszik szerepet (7. fejezet).

G-proteinek. A receptorok aktivációját követő adenil-cikláz és foszfolipáz-C enzimek stimulálása, a szabályozó guanozin-trifoszfátok családjába tartozó (GTP)-kötő proteineken (G-proteinek) keresztül jön létre. A receptor-agonista komplex olyan konformációs változást idéz elő a G-proteinen, hogy annak α -alegysége GTP-t köt meg. Az α -GTP disszociál a G-proteinről és aktiválja (vagy gátolja) az enzimet. Ezzel az enzim számára a jel megszűnik, mivel az α -GTP maga is GTP-áz aktivitású, majd a GTP önmagát inaktiválja és GDP-vé hidrolizál. Az α -GDP ezután újra hozzákapszódik a G-protein $\beta\gamma$ -alegységéhez.

2. Gyógyszer–receptor kölcsönhatás



A szervezet szövetei az agonisták hatására csak néhány alapválasszal (pl. izomösszehúzóds, mirigyszekréció) képesek reagálni. A fiziológiai válasz és az agonisták koncentrációja közötti kvantitatív kölcsönhatás **biológiai értékméréssel** (bioassay módszerekkel) mérhető. A gyógyszer–receptor kölcsönhatás első lépcsője, azaz a gyógyszer kötődése a receptorokhoz a **receptorkötődési** módszerrel izoláltan is tanulmányozható.

Számos szövetre és agonistára igazolták kísérletesen, hogy ha a kiváltott választ a vegyület koncentrációjának függvényében ábrázoljuk, akkor a keletkező görbe rendszerint hiperbola (**dózis–hatás görbe, balra fent**). A gyakorlatban sokkal célszerűbb, ha a hatást az agonista koncentráció logaritmusának függvényében ábrázoljuk (**log dózis–hatás görbe, középen fent**). A gyógyszer (A) és a receptor (R) kölcsönhatásakor a tömeghatás törvényének érvényesülését feltételezve a gyógyszer–receptor (AR) komplex koncentrációja az alábbi módon adható meg:

$$[AR] = \frac{[R_0] [A]}{K_D + [A]}$$

ahol, R_0 = a receptorok összkoncentrációja, A = az agonista koncentrációja, K_D = a disszociációs konstans és AR = a gyógyszer–receptor komplex koncentrációja.

Mivel a fenti egyenlet megegyezik a hiperbola egyenletével, ezért a dózis–hatás görbe alakja csak akkor értelmezhető, ha a válasz közvetlenül az $[AR]$ -rel arányos. Természetesen ez az egyszerű elmélet nem ad magyarázatot egy másik kísérleti megfigyelésre. Bizonyos agonisták, az úgynevezett **parciális agonisták**, nem képesek kiváltani a teljes agonistákra jellemző maximális választ, még akkor sem, ha a receptorhoz való affinitásuk azonos (**fent balra és középen, - - -**). Az agonista, amellyel hogy affinitást mutat a receptorhoz rendelkezik egy másik, **belső (intrinsic) hatékonyságnak** nevezett kémiai tulajdonsággal is, amely a receptorhoz kötődő agonista választ kiváltó képessége (**alsó ábra**).

A **kompetitív antagonistáknak** nincs intrinsic hatékonyságuk, és hatásosan csökkentik a receptor koncentrációt. Ez a log dózis–hatás görbe jobbra történő párhuzamos eltolódását eredményezi (**fent jobbra, ■**) úgy, hogy a maximális válasz nem csökken. Ezzel ellentétben, az **irreverzibilis antagonisták** csökkentik a maximális választ (**jobbra fent, ●**). Alacsony koncentrációnál a log dózis–hatás görbe jobbra történő párhuzamos eltolódása a maximális válasz csökkenése nélkül is bekövetkezhet (**fent jobbra, ○**). Mivel az irreverzibilis antagonistá hatása kifejtésekor receptorokat von el a rendszerből, így érthető, hogy a maximális hatáshoz nem szükséges az összes receptor elfoglalása (azaz, létezik egy **receptortartalék**).

A gyógyszermolekulák a receptorok környezetében először viszonylag nagy hatósugarú elektrosztatikus erők vonzásába kerülnek. Ha a molekula megfelelő alakú a receptor kötőhelyébe való szoros illeszkedéshez, akkor a gyógyszert hidrogénhidak és van der Waals-erők kötik szorosan a receptorhoz. Az irreverzibilis antagonisták erős kovalens kötéssel kötődnek a receptorokhoz.

AFFINITÁS

Az affinitás a vegyület receptorhoz való kötődésének mértéke. Ezt, az egyensúlyi disszociációs konstanssal (K_D) jellemzik, amely a vegyület és a receptor közötti disszociációs (k_{-1}) és asszociációs (k_{+1}) reakciók sebességének az aránya. A K_D reciprokát affinitási konstansnak (K_A) hívják és (receptortartalék hiányában, lásd alább) a vegyületnek az a koncentrációja, mely a maximális válasz 50%-át hozza létre.

ANTAGONISTÁK

Az antagonisták olyan vegyületek, amelyek kötődnek a receptorokhoz, de nem aktiválják azokat. Az antagonisták kompetitívek vagy irreverzibilisek lehetnek.

A **kompetitív antagonisták** reverzibilisen kötődnek a receptorokhoz és a szöveti válasz az agonista dózisének növelésével visszaállítható a normális szintre, mivel ily módon az agonista-receptor találkozás valószínűsége megnő az antagonistá-receptor kölcsönhatás terhére. Az agonista hatását felülmúló magasabb agonista dózis a dózis-hatás görbe párhuzamos jobbra tolódását eredményezi és ez egyben a kompetitív antagonizmus bizonyítéka.

Az **irreverzibilis antagonisták** (pl. phenoxybenzamin.) olyan hatással rendelkeznek, mely az agonista koncentrációjának növelésével nem fordítható meg.

RECEPTORTARTALÉK

Számos szövetben az irreverzibilis antagonisták első lépésként, a maximális válasz csökkentése nélkül tolják el jobbra a log dózis-hatás görbét, azaz a maximális válasz nélkül is elérhető, hogy az agonista az összes receptort elfoglalná. A többletreceptorokat „fölösleg” receptoroknak is szokták nevezni, de ez félrevezető elnevezés, mivel azok funkcionális jelentőséggel bírnak. Ezek a receptorok egyaránt növelik a rendszer érzékenységét és sebességét, mivel a gyógyszer-receptor komplex koncentrációja (és ezen keresztül a válasz is) az aktuális agonista-koncentráció és az *összes* receptormennyiség függvénye.

A parciális agonista olyan vegyület, amely nem képes a „teljes” agonistához hasonló maximális választ létrehozni. Ennek oka egyelőre ismeretlen. A jelenséget újabban azzal próbálják magyarázni, hogy az agonistahatás a gyógyszer-receptor komplexnek a *transducer* (közvetítő) molekulához való affinitásától függ (*alsó ábrarész*). Amíg a teljes agonista a közvetítő molekulához nagy affinitással kötődő komplexet hoz létre (pl. kötő G-proteinek, *1. fejezet*) addig a parciális agonista-receptor komplex affinitása kisebb a közvetítő molekulához, és ezért nem tud teljes választ létrehozni.

A parciális agonisták, ha önmagukban hatnak a receptorra, fiziológiai választ hoznak létre, de ugyanakkor a teljes agonisták hatását antagonizálják (pl. néhány β -adrenoceptor-agonista, *15. és 16. fejezet*).

BELSŐ (INTRINSIC) HATÉKONYSÁG

A belső hatékonyság az agonisták receptor-konformációt megváltoztató képessége, amelynek révén kiváltják a választ az adott rendszerben. Ezt más szóval, az agonista-receptor komplex közvetítő molekulához való affinitásaként is definiálhatjuk.

Parciális agonisták és a receptortartalék. Az a vegyület, amely a receptortartalék nélküli szövetben parciális agonistaként viselkedik, teljes agonistaként hathat a sok „fölösleg” receptorral rendelkező szövetben, mivel gyengébb hatékonysága úgy ellensúlyozható, ha a teljes agonisták hatásához szükséges receptormennyiségnél több aktiválódik.

BIOLÓGIAI ÉRTÉKMÉRÉS (BIOASSAY MÓDSZEREK)

A gyógyszer-koncentráció és a fiziológiai válasz mértékének összefüggését biológiai mintákon mérhetjük. Erre a célra rendszerint izolált szövetet alkalmaznak, mivel így a szövet körüli vegyületkoncentráció ellenőrzése egyszerűbb és a reflex válaszok is kizárhatók. A biológiai értékmérés a következő meghatározásokra használható:

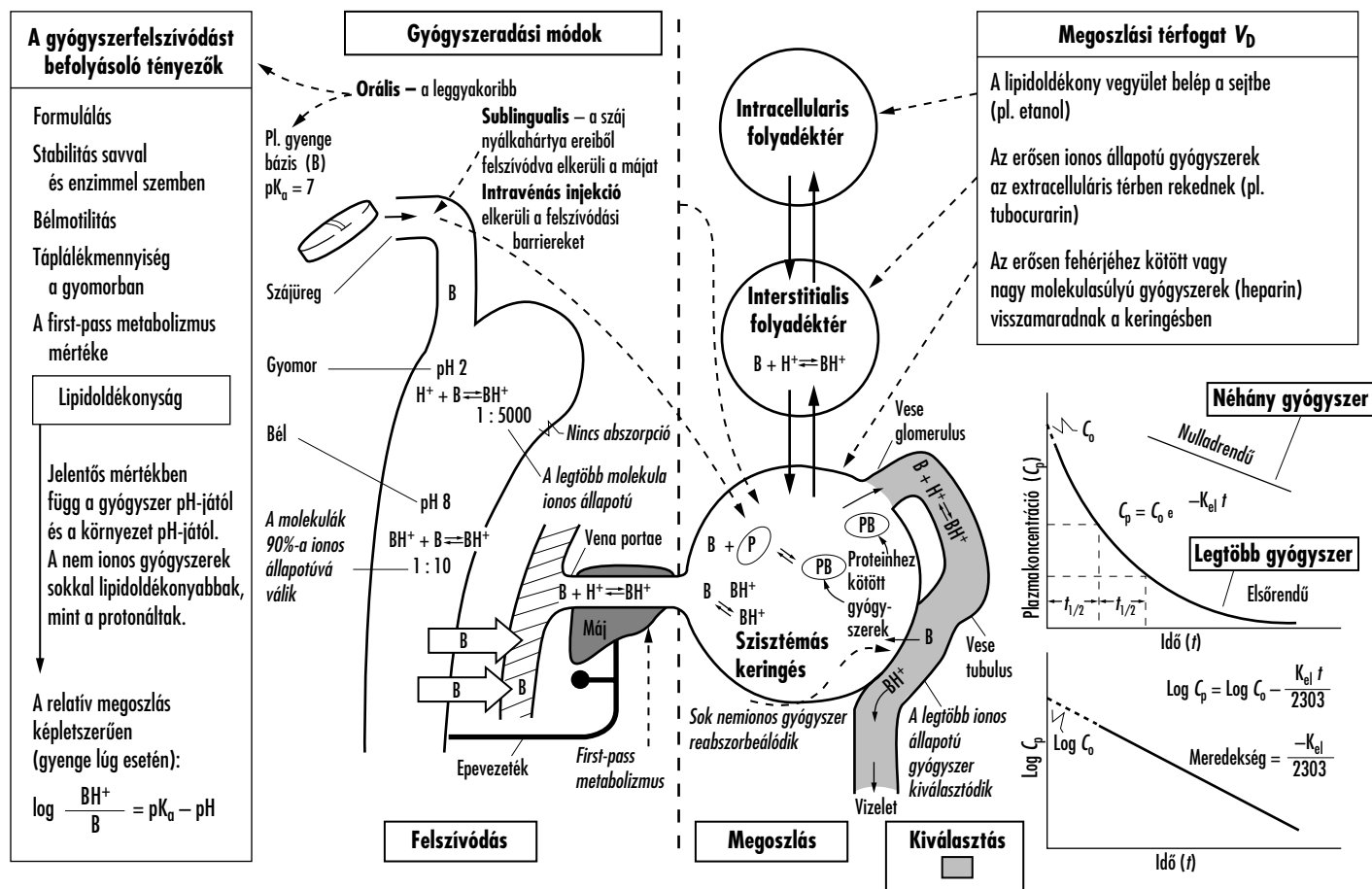
- gyógyszer koncentráció;
- kötődési együttható; vagy
- vegyület relatív hatékonysága egy másik vegyülethez viszonyítva.

A receptorok jellemzésének egyik leggyakoribb módja nagyszámú agonista relatív hatékonyságának meghatározása különböző szövetekben, pl. adrenoceptorok esetében (*7. fejezet*).

RECEPTORKÖTŐDÉSI MÓDSZEREK

A receptorkötődés egyszerű és könnyen alkalmazható módszer. A homogenizált szövetből származó membránfragmenseket a radioaktívan jelölt vegyülettel (rendszerint ^3H) együtt inkubáljuk és szűrővel visszanyerjük. A nem-specifikus kötéssel történő korrekciót követően a receptorhoz kötött ^3H -vegyület mennyiségét meghatározzuk, és a K_A , valamint B_{\max} (kötőhelyek száma) értékeket számítjuk. A receptorkötődési módszereket széles körben alkalmazzák a gyógyszerreceptorok tanulmányozására, de az a hátrányuk, hogy nem a funkcionális választ mérik, valamint a radioaktívan jelzett vegyület gyakran nemcsak egyfajta receptor típusához kötődik.

3. Gyógyszerfelszívódás, -megoszlás és -kiválasztás



A gyógyszerek nagyobbik hányadát orálisan adagolják és ahhoz, hogy a véráramba (az ábra bal oldala, \Rightarrow) kerüljenek, át kell jutniuk a bélfalon. Ezt a **felszívódási** (abszorpciós) folyamatot számos tényező befolyásolja (balra), de rendszerint arányos a gyógyszer **lipidoldékony**ságával. Így a lipofilebb, nemionos molekulák (B) felszívódása jobb, mint az úgynevezett vízburokkal körülvett ionos molekuláké (BH^+). A gyógyszerek zömmel a nagy felületű vékonybélből szívódnak fel. Ez még a gyenge savakra is igaz (pl. acetyl-salicilsav), amelyek a gyomorsavban (HCl) nem-ionos állapotúak. A gyomor-bél traktusból felszívódott gyógyszerek a portális keringésbe jutnak (balra, \Rightarrow) és egyesek, a májon áthaladva jelentősen metabolizálódnak (first-pass metabolizmus).

Azok a gyógyszerek, amelyek kellően lipidoldékonyak a könnyű orális felszívódáshoz, gyorsan megoszlának a szervezet vizeitereiben (\circ). Számos gyógyszer gyengén hozzákötődik a plazma albuminokhoz és a plazmában a kötött (PB) és a szabad (B) gyógyszermolekulák között egyensúly alakul ki. A plazmaproteinekhez kötött gyógyszer a keringésben marad és ezért nem képes farmakológiai hatását kifejteni.

Az **intravénás injekcióban** adott gyógyszer azonnal a vérbe kerül és gyorsan megoszlak a szövetekben. Ismételt vérmintavétellel a gyógyszer plazmakoncentráció csökkenését mérhetjük az idő függvényében

(azaz a gyógyszer eliminációs [kiürülési] sebességét; jobbra, a felső grafikon). Sok esetben a koncentráció először gyorsan csökken, majd ennek sebessége fokozatosan mérséklődik. Az ilyen görbét **exponenciális** függvénynek nevezzük, amely azt jelenti, hogy bármely időpillanatban a jelenlévő gyógyszer **konstans hányada** eliminálódik időegység alatt. Számos gyógyszer plazmakoncentrációja exponenciális csökkenést mutat, mivel az eliminációs folyamatok sebessége rendszerint maga is arányos a gyógyszer plazmakoncentrációjával. Ilyen folyamatok:

1. Glomerulus filtráción keresztüli elimináció a vizeletben (jobbra, \square)
2. Metabolizmus, rendszerint a májban.
3. Felvétel a májba és ezt követő elimináció az epével (a májtól kiinduló folyamatos vonal).

Elsőrendűnek nevezzük azt a folyamatot, amely bármely időpillanatban a gyógyszer koncentrációjától függ, és a legtöbb gyógyszer elsőrendű eliminációs kinetikát mutat. Ha a gyógyszer metabolizmusáért felelős, bármelyik enzimszisztéma **telítődik**, akkor az eliminációs kinetika **nulladrendűvé** válik, azaz az elimináció állandó sebesség mellett megy végbe és a gyógyszer növekvő koncentrációja nem befolyásolja azt (pl. etanol, phenytoin.).

A gyógyszerek orálisan, vagy parenterálisan (azaz nem gastrointestinalisan) adhatók.

Orális alkalmazás. A legtöbb gyógyszer orálisan szívódik fel, és kényelmessége miatt ez a leggyakoribb adásmód. Néhány gyógyszer (pl. benzilpenicillin, inzulin) azonban, sav vagy enzimek hatására a bélben bomlik, ezért ezeket parenterálisan kell adni.

Az **intravénás injekció** a gyógyszert közvetlenül a keringésbe juttatja és ezáltal kikerüli a felszívódási barriereket (gátakat). Azokban az esetekben alkalmazzák, ha

- gyors hatás elérése szükséges (pl. furosemid tüdőödémában);
- folyamatos adagolás esetén (infúzió);
- nagy térfogat beadásakor; és
- olyan gyógyszereknél, amelyek más adásmód esetén helyi szövetkárosodást okoznak (pl. citotoxikus szerek).

Intramuscularis és subcutan injekció. A gyógyszerek vizes oldatokból rendszerint meglehetősen gyorsan felszívódnak, de az abszorpció lassítható, ha a gyógyszer észter formáját adjuk (pl. a neuroleptikumok depokészítményei, lásd 27. fejezet).

Az **egyéb adagolási módok** az *inhalációs* (pl. az illékony anesztetikumok, néhány asztmában használatos gyógyszer) és a *lokális* adásmódok (pl. kenőcsök). A *sublingualis* és *rectalis* adásmódok révén a portális keringés kikerülhető, és a sublingualis készítmények különösképpen akkor értékesek, ha a beadott gyógyszer nagyfokú first-pass metabolizmussal rendelkezik.

MEGOSZLÁS ÉS KIVÁLASZTÁS

A gyógyszer megoszlása a szervezetben a keringésbe jutással kezdődik. Ezt követően a hatás kifejtéséhez a szövetekbe kell jutnia.

A $t_{1/2}$ (felezési idő) az az idő, amely alatt a gyógyszer koncentrációja a vérben a kiindulási érték felére csökken (*jobbra, felső grafikon*). A $t_{1/2}$ meghatározása lehetővé teszi az *eliminációs sebességi állandó* (K_{el}) számítását az alábbi képlettel:

$$K_{el} = \frac{0,69}{t_{1/2}}$$

K_{el} az a gyógyszer mennyiség – bármely időpillanatban – amely időegység alatt eliminálódni képes (azaz $K_{el}=0,02 \text{ perc}^{-1}$ azt jelenti, hogy 1 perc alatt a jelenlévő gyógyszer 2%-a eliminálódik).

A plazmakoncentráció (C_p) exponenciális görbéje az idő függvényében az alábbi módon írható le:

$$C_p = C_0 e^{-K_{el} t}$$

ahol C_0 = a kezdeti látszólagos plazmakoncentráció. Ha a függvényt logaritmáljuk, akkor az exponenciális görbe a sokkal kezelhetőbb egyenessé alakul (*jobbra, alsó grafikon*), melyből C_0 és $t_{1/2}$ azonnal meghatározható.

Megoszlási térfogat (V_D). Ez az a látszólagos térfogat, melyben a gyógyszer megoszlzik. Intravénás injekció adását követően a

$$V_D = \frac{\text{ dózis }}{C_0}$$

A $V_D < 5 \text{ l}$ érték azt jelenti, hogy a gyógyszer a keringésben marad. A $V_D < 15 \text{ l}$ érték arra utal, hogy a gyógyszer megoszlása az extracelluláris térre korlátozódik, míg nagy megoszlási térfogatérték ($V_D > 15 \text{ l}$)

azt jelenti, hogy a megoszlás az összvízterben következik be, vagy bizonyos szövetben koncentrálódik. A megoszlási térfogat értéket felhasználhatjuk a gyógyszer *clearance*-ének kiszámítására.

A **clearance** fontos fogalom a gyógyszerkinetikában. Ez az a vér- vagy plazmatérfogat, amelyből időegység alatt a gyógyszer eltűnik. A plazma clearance (Cl_p) az alábbi egyenlettel adható meg:

$$Cl_p = V_D K_{el}$$

Az elimináció sebessége = $Cl_p \times C_p$. A clearance az individuális clearance-értékek összege. Így, $Cl_p = Cl_m$ (metabolikus clearance) + Cl_r (renalis [vese] kiválasztás). A clearance igen, míg a $t_{1/2}$ nem ad felvilágosítást a máj és a vese gyógyszert elimináló képességéről.

Gyógyszeradagolás. A clearance értéket felhasználhatjuk az adagolási rend kialakítására. Ideális gyógyszereléshez, az ismert terápiás tartományon belül, egyensúlyi (steady state) plazmakoncentráció ($Cl_{p,ss}$) szükséges. Az egyensúly akkor érhető el, ha a gyógyszer szisztémás keringésbe jutásának sebessége (adagolási sebesség) megegyezik az elimináció sebességével. Így az adagolás sebessége = $Cl \times C_{p,ss}$. Ezt a képletet intravénás infúzió adásakor lehet alkalmazni, mivel ott a teljes dózis bekerül a keringésbe, és ismert sebességgel. Orális adagolás esetén a képlet a következőképpen alakul:

$$\frac{F \times \text{ dózis }}{\text{ adagolási intervallum }} = Cl_p \times C_p, \text{ átlag}$$

ahol F = a gyógyszer *biológiai hasznosíthatósága*. A gyógyszer $t_{1/2}$ értékét eredményesen használhatjuk ahhoz, hogy olyan adagolási intervallumot válasszunk, amely esetén nem jön létre túlságosan magas csúcskoncentráció (toxikus szint) és túlságosan alacsony minimális koncentráció (hatástalan szint).

A **biológiai hasznosíthatóság (bioavailability)** az a fogalom, amelyet a beadott gyógyszer szisztémás keringésbe jutó részének jellemzésére használunk. Intravénás injekciót követően a biológiai hasznosíthatóság 100% ($F=1$), de a gyógyszereket általában orálisan adják, így a szisztémás keringést elérő mennyiség gyógyszerrel gyógyszerre és betegről betegre változik. A nagymértékű first-pass metabolizmuson áteső gyógyszerek, orálisan szinte teljesen inaktívak lehetnek (pl. nitroglicerin, lidocain).

KIVÁLASZTÁS

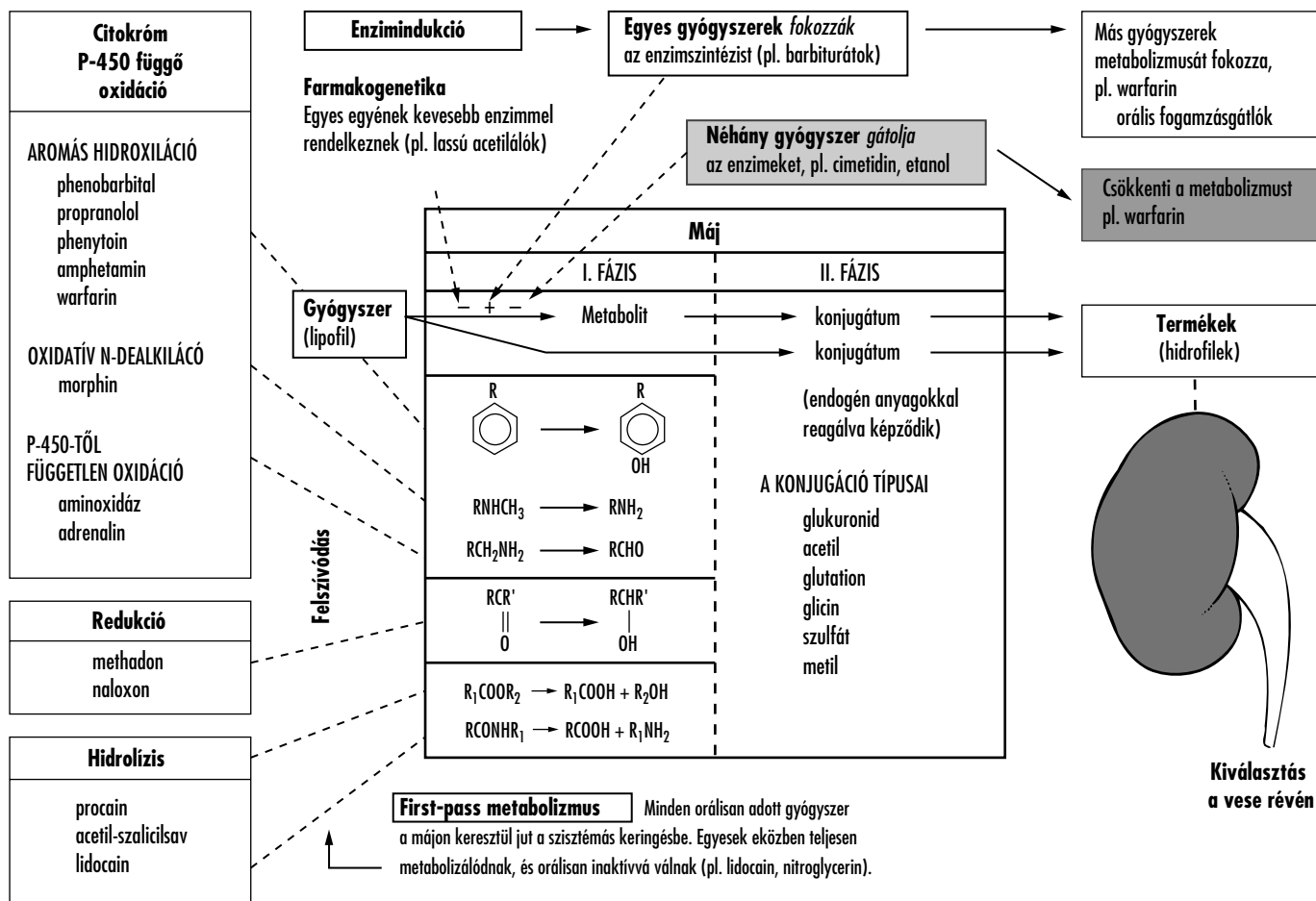
A legtöbb gyógyszer eliminációjáért végülis a **renalis exkréció** felelős. A gyógyszer megjelenik a glomerulusfiltrátumban, de ha az lipidoldékony, akkor passzív diffúzió révén azonnal reabszorbeálódik a vese tubulusokban. A gyógyszerek metabolizmusa gyakran kevésbé lipidoldékony terméket eredményez, elősegítve ezzel a renalis exkréciót (4. fejezet).

A gyenge savak és lúgok ionos állapotának mértéke a tubularis folyadék pH-tól függ. A vizelet pH-jának befolyásolása bizonyos esetekben hasznos lehet a renalis exkréció növelésére. Például nátrium-hidrogén-karbonát adása lúgosítja a vizeletet. Hatására az acetyl-szalicilsav ionossá válik, egyben lipidoldékonyága csökken, ugyanakkor exkréciós sebessége növekszik.

Gyenge savak és bázisok aktívan szekretálódnak a proximális tubulusokban. Ilyen módon eliminálódnak a penicillin származékok.

Biliaris exkréció (kiválasztódás az epével). Bizonyos gyógyszerek (pl. stilbestrol) koncentrálódnak az epében és kiválasztódnak a bélbe, ahol reabszorbeálódnak. Ez az enterohepatikus körforgás csökkenti a gyógyszer szervezetből történő kiürülését.

4. Gyógyszermetabolizmus



A metabolizmus a gyógyszerre nézve két fontos hatással jár:

1. A gyógyszer még **hidrofilebbé** válik, ez pedig sierteti a vese útján való kiválasztását (*jobbra, ■*), mivel a kevésbé lipidoldékony metabolit nem képes azonnal reabszorbeálódni a vese tubulusaiban.

2. A metabolitok általában **kevésbé hatékonyak**, mint az anyavegyület. Ez azonban nem mindig igaz, mert a metabolitok időnként ugyanolyan aktívak (vagy még aktívabbak), mint az anyavegyület. Például a diazepam (anxiolitikum) nordiazepammá és oxazepammá metabolizálódik, mely mindkettő aktív. A **prodrugok** (elővegyületek) inaktív vegyületek, melyek a szervezetben metabolizálódnak aktív vegyületté. Például az antiparkinson hatású levodopa (*26. fejezet*) dopaminná, míg a vérnyomáscsökkentő metildopa (*15. fejezet*) α -metil-noradrenalinná metabolizálódik.

A gyógyszer-metabolizmus legfőbb szerve a **máj**, és két általános típusú reakcióban játszik szerepet:

I. fázisú reakciók. Ez a gyógyszer biotranszformációját jelenti a még polárosabb metabolittá (*az ábra bal oldala*), funkciós csoport bevétele, vagy szabaddá tétele révén (pl. -OH, -NH₂, -SH).

A leggyakoribb reakció az **oxidáció**, és ezt az úgynevezett kevert funkciójú oxidázok (**citokróm P-450-ek**) katalizálják. Ennek az enzim-

komplexnek a szubsztrátspecificitása igen alacsony és így oxidálni képes számos, különböző típusú gyógyszert (*példák fent balra*). További I. fázisú reakciók a **redukciók** (*középen balra*) és a **hidrolízisek** (*lent balra*).

II. fázisú reakciók. Azok a gyógyszerek és I. fázisú metabolitok, melyek nem kellően polárosak a vesében történő gyors kiválasztódáshoz, a májban válnak még hidrofilebbé, endogén vegyületekkel **konjugálódva** (*az ábra központi része*).

Bizonyos gyógyszerek (*fent*) ismételt adagolása növeli a citokróm P-450 szintézisét (**enzimindukció**). Ez nemcsak az enziminduktor metabolikus-sebességét fokozza, hanem olyan más gyógyszerekét is, amelyek ugyanezen enzim hatására metabolizálódnak (*fent jobbra*). Ugyanakkor, bizonyos gyógyszerek **gátolják** a microsomális enzimrendszer aktivitását (*fent, □*) és ez az enzim által metabolizált gyógyszerek hatását fokozza (*fent jobbra, ■*).

E gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokon túlmenően a gyógyszer-metabolizmust olyan **genetikai faktorok** (farmakogenetika) is befolyásolhatják, mint az életkor és bizonyos betegségek, különösen azok, amelyek a májat érintik.

Néhány gyógyszer (pl. gallamin, 6. fejezet) igen erősen poláros, mivel fiziológiás pH-n teljesen ionosak. Ezek a gyógyszerek – ha egyáltalán – kevésbé metabolizálódnak, és hatásuk megszűnése elsősorban a renális kiválasztás mértékétől függ. A legtöbb gyógyszer azonban erősen lipofil és gyakran kötődik a plazmafehérjékhez. Mivel a fehérjéhez kötött gyógyszer a vese glomerulusokban nem képes filtrálódni és a szabad gyógyszer-molekulák azonnal visszadiffundálnak a tubulusból a vérbe, azért az ilyen típusú vegyületek igen tartós hatásúak, ha kiürülésük kizárólag a renális kiválasztásra szorítkozik. Általánosságban, a vegyületek még polárosabb vegyületté metabolizálódnak, melyet a vese még könnyebben választ ki.

MÁJ

A gyógyszer-metabolizmus fő szerve a máj, de más szervek, mint például a gyomor–bél traktus és a tüdő is számottevő metabolikus aktivitású. Az orálisan adott gyógyszerek rendszerint a vékonybélből szívódnak fel és a portális keringésen keresztül jutnak a májba, ahol extenzív módon metabolizálódhatnak (pl. lidocain, morphin, propranolol). Ez az úgynevezett *first-pass metabolizmus*, amely azonban nemcsak a máj-metabolizmusra vonatkozik. Például a chlorpromazin jobban metabolizálódik a bélben, mint a májban.

I. FÁZISÚ REAKCIÓK

A leggyakoribb I. fázisú reakció az *oxidáció*. További, viszonylag ritkábban előforduló reakciók a *redukció* és a *hidrolízis*.

Microsomal, kevert funkciójú oxidációs rendszer. Számos, a gyógyszer-metabolizmusban résztvevő enzim a simafelszínű endoplazmás reticulumon helyezkedik el, amely kis vesiculákat képez a szövet homogenizálása után. Ezek a vesiculumok differenciál-centrifugálással izolálhatók, és microsómának nevezzük őket.

A microsomal gyógyszer-oxidációhoz nikotinamid-adenin-dinukleotid foszfát (redukált forma) (NADPH), oxigén és két kulcsenzim szükséges: (i) flavoprotein, NADPH-citokróm P-450 reduktáz; és (ii) haemoprotein, citokróm P-450, ez utóbbi terminális oxidázként hat. A citokróm P-450 enzimnek nagyszámú altípusa (izoenzime) van, amelyek különböző, de gyakran átfedő szubsztrát specifitásúak.

II. FÁZISÚ REAKCIÓK

A II. fázisú reakciók rendszerint a májban zajlanak le és a gyógyszernek, vagy I. fázisú metabolitjának endogén szubsztráttal történő konjugációját jelentik. A konjugátumok szinte kivétel nélkül kevésbé hatékony és poláros molekulák, amelyek azonnal kiválasztódnak a veséből.

A GYÓGYSZER-METABOLIZMUST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Enzimindukció. Bizonyos gyógyszerek (pl. *phenobarbital*, *carbamazepin*, *etanol* és különösen a *rifampicin*) és szennyező anyagok (pl. a *polciklusos aromás szénhidrogének* a cigarettafüstben) fokozzák a gyógyszer-metabolizáló enzimek aktivitását. Ennek mechanizmusa tisztázatlan, de a vegyületek valamilyen módon befolyásolják a specifikus DNS szekvenciákat, „bekapcsolva” a megfelelő enzimek keletkezését, amelyek rendszerint a citokróm P-450 altípusa(i). Ugyanakkor, nem minden enzimindukció microsomalis. Például a máj alkohol-dehidrogenáz enzime a citoplazmában található.

Az **enzimgátlás** nemkívvánt gyógyszerkölcsonhatásokat okozhat. Ezek a hatások sokkal gyakrabban előfordulnak, mint azok, amelyek háttéré-

ben enzimgátlás áll, mivel azonnal bekövetkezik, mihelyt a gátló szer kellően magas koncentrációit ér el ahhoz, hogy az érintett szerrel versengésbe lépjen. A gyógyszerek a citokróm P-450 különböző formáit gátolhatják és így csak azon gyógyszerek metabolizmusát gátolják, amelyet az adott izoenzim metabolizál. A *cimetidin* számos, potenciálisan toxikus gyógyszer metabolizmusát gátolja, ide értve a phenitoint, warfarint és theophyllint. Az erythromicin szintén gátolja a citokróm P-450 rendszert és fokozza a theophyllin, warfarin, carmazepin és digoxin aktivitását.

Genetikus polimorfizmus. A gyógyszerek hatását befolyásoló genetikai tényezők vizsgálatát *farmakogenetikának* nevezzük. A gyógyszerekre adott válasz egyénenként változik, és mivel a variabilitás rendszerint Gauss-eloszlást mutat, ezért feltételezhető, hogy a válasz több-tényezős. Ugyanakkor, bizonyos gyógyszerválaszok szakaszos (diszkontinuus) variabilitást mutatnak és ezekben az esetekben a populáció két- vagy több csoportra osztható, utalván arra, hogy egyetlen-gén (single-gene) polimorfizmusról van szó. Fontos példája a polimorfizmusnak a *debrisochin-hidroxilációja*. A lakosság kb. 8%-a gyenge hidroxiláló típus, akik túlzott mértékű és elhúzódó választ adnak az olyan gyógyszerekre, mint a propranolol és metoprolol (15. fejezet), amelyek jelentős máj-metabolizmuson mennek keresztül.

Gyógyszer-acetiláló enzimek. A máj N-acetiláz genetikus polimorfizmust mutat. A populáció kb. 50%-a gyorsan, míg a másik 50%-a lassan acetilálja az isoniazidot (antituberkulotikum). A lassú acetiláció egy autosomalisan recesszív génnek köszönhető, amely csökkent máj N-acetiláz aktivitással társul. A lassú acetilálók hajlamosabbak a gyógyszer-akkumulációra és nem kívánt mellékhatásokra. Más gyógyszerek acetilációjánál is található példa polimorfizmusra (pl. hydralazin, procainamid).

Plazma pszeudo-kolinészteráz. Ennek az enzimnek négy különböző géntípusa található meg egyazon locuson. Ritkán (< 1 : 2500), az enzimnek egy atípusos formája fordul elő és ez a suxamethonium (gyakran alkalmazott neuromuscularis blokkoló) hatás tartamát kb. 6 percről több mint 2 órára, vagy még jelentősebben nyújtja.

Kor. A máj mikroszómális enzimek és a renális kiválasztó mechanizmusok működése a születéskor alacsony, különösen a koraszülött csecsemőknél. A születést követő négy hétben mindkét rendszer gyorsan fejlődik. A gyermekgyógyászati dózisos számítására számos, különböző módszer létezik (lásd *British National Formulary; VII. Magyar Gyógyszerkönyv 4. kötet*).

Idős korban a gyógyszerek máj-metabolizmusa csökkenhet, de a vese-funkció csökkenése általában sokkal fontosabb. 65 év felett a glomerulus filtrációs sebesség (GFR) 30%-kal csökkent, és minden további év 1-2%-kal csökkenti (a sejtpusztulásnak és a csökkent renális vérátáramlásnak köszönhetően). Így, az idősebb embereknek kisebb dózisra van szükségük számos gyógyszerből, mint a fiatalabbaknak, különösen a központi idegrendszeri szerekből (pl. opioidok, benzodiazepinek, antidepresszánsok), amelyekre úgy tűnik az idősebbek sokkal érzékenyebbek (ismeretlen agyi változások révén).

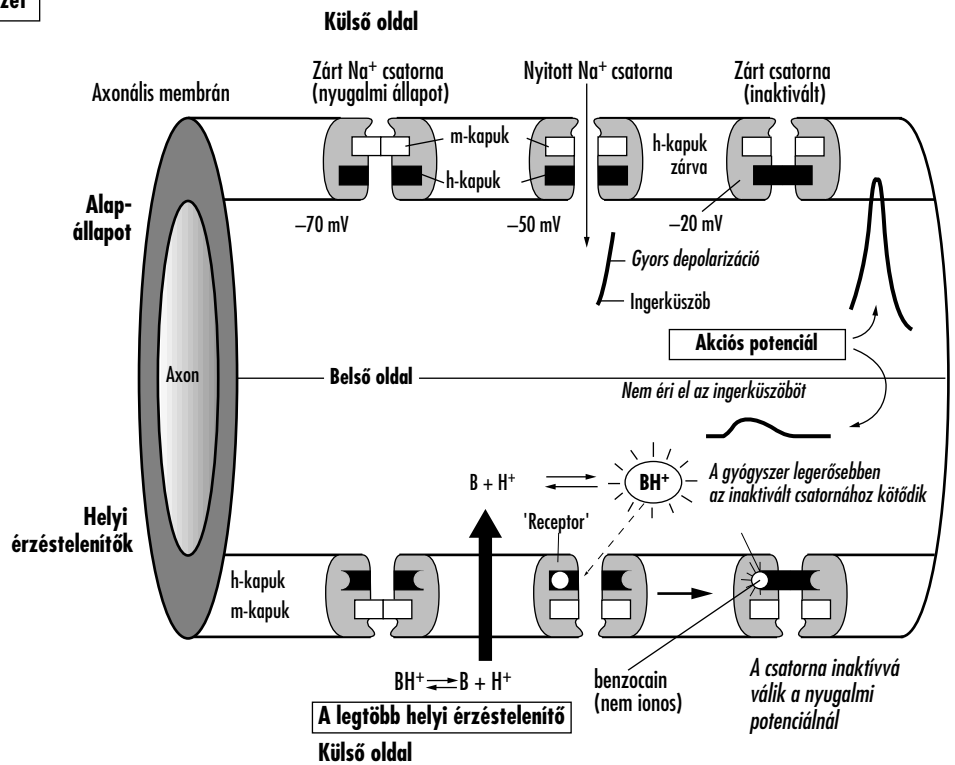
METABOLIZMUS ÉS GYÓGYSZERTOXICITÁS

Egyes esetekben, a gyógyszer-metabolizmusakor keletkezett termékek toxikusak a különböző szervekre, különösen a májra. A széles körben alkalmazott gyenge analgetikum *paracetamol* normális esetben glükuronid- és szulfát-konjugátumot képez. Ezek a folyamatok magas dózis esetén azonban telítődnek, és a vegyület glutationnal konjugálódik. Ha a glutationkészlet kimerül, akkor a reaktív és potenciálisan halálos hepatotoxikus metabolit felhalmozódik (44. fejezet).

5. Helyi érzéstelenítők

Helyi érzéstelenítők		Kémiai szerkezet
AMIDOK lidocain prilocain bupivacain	pK_a 7,9 7,9 8,1	
ÉSZTEREK cocain benzocain amethocain procain	8,5 8,9	

A pH hatása
A legtöbb helyi érzéstelenítő gyenge bázis (B) $B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$ (ionos forma)
A két forma relatív aránya az alábbi képlettel adható meg:
$\log \frac{BH^+}{B} = pK_a - pH$
pl. 8,4 - 7,4 = 1
Így az ionos molekulák dominálnak (10:1)



A helyi érzéstelenítők (localanaestheticumok) (*fent balra*) a fájdalom kivédésére szolgáló szerek, amelyek hatásukat az idegrostok ingervezetésének reverzibilis gátlásával hozzák létre. Legtöbbjük gyenge bázis, amely a szervezet pH-ján (*lent balra*) elsősorban protonált formában fordul elő. A helyi érzéstelenítők az idegbe nem-ionos (lipofil) formában (➡) penetrálnak, majd az axonba kerülést követően valamennyi ionos formájú molekula keletkezik és ezek a **Na⁺-csatornákat** blokkolva (□) meggátolják az **akciós potenciál** (*alsó ábrarész*) kialakulását.

A helyi érzéstelenítőkre az összes idegrost érzékeny, de a kisebb átmérőjűek általában érzékenyebbek, mint a nagyobbak. Ezáltal **différenciált blokkolás** érhető el, amelynek hatására az enyhe fájdalomérzés és a vegetatív rostok blokkoltak, míg a durva tapintási érzék és a mozgás nem. A helyi érzéstelenítők erősen különböznek hatékonyságban, hatástartamban, toxicitásban és nyálkahártya-áthatoló képességben.

A helyi érzéstelenítők, ha plazmakoncentrációjuk kellően magas, más ingerelhető szövetek (pl. myocardium) ingerlékenységét is csökkentik, bár fő szisztémás hatásuk a központi idegrendszert érinti. A szintetikus származékok szedációt és enyhe bizonytalanságérzést okoznak, valamint bizonyos esetekben szorongás és nyugtalanság is felléphet, mivel a centrális gátló szinapszisok gátoltak. Magasabb, toxikus dózisok rágást és látászavart okoznak, míg súlyosan toxikus esetekben convulsio és coma lép fel, amely a gerincvelői gátlásból fakadóan a lég-

ző- és szív működés depressziójával jár. Még a cocain is, amelynek centrális izgató hatása nincs összefüggésben helyi érzéstelenítő hatásával, a légzésdepresszió keresztül halált okozhat.

A **lidocain** a legszélesebb körben alkalmazott helyi érzéstelenítő. Sokkal gyorsabban hat és jóval stabilabb, mint az összes többi érzéstelenítő. A lidocain hatástartama kb. 90 perc. A **prilocain** hasonló a lidocainhoz, de sokkal jobban metabolizálódik és azonos hatású dózisban kevésbé toxikus. A **bupivacain** hatása lassan fejlődik ki (akár 30 perc is szükséges), de hatástartama igen hosszú, amely idegblockád esetén akár 8 óra is lehet. Terhességben igen gyakran alkalmazzák szülés alatti folyamatos epiduralis blokád létrehozására. A **benzocain** semleges, vízben oldhatatlan, kis hatékonyságú helyi érzéstelenítő. Kizárólag **felületi érzéstelenítésre** alkalmazzák a nem gyulladásozó szövetekben (pl. száj és garat). A legtoxikusabb **amethocain** és **cocain** használata igen korlátozott. A cocaint elsősorban felületi érzéstelenítésre használják, ahol vasoconstrictor hatása előnyös (pl. orrban). Az **amethocain** cseppet a szemészetben alkalmazzák corneaérzéstelenítésre, de a kevésbé toxikus **oxibuprocain** és **proxymetacain** használata kedvezőbb, mivel sokkal ritkább a kezdeti csípő érzés.

A helyi érzéstelenítők alkalmazásakor túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, elsősorban atopiás betegeknél, és a procain és egyéb p-amino-benzoészterek esetében ezek sokkal gyakoribbak.

Az ingerelhető szövetek különleges feszültség-függő Na⁺-csatornákkal rendelkeznek, amelyek egy nagy glükoprotein α -alegységből és időnként két kisebb, ismeretlen funkciójú β -alegységből. Az α -alegység négy azonos doménből áll és mindegyik hat membrán-átívelő α -hélixet (S1–S6) tartalmaz. A 24 henger alakú hélix sugárirányúan van egymásba rakva a membránban, úgy hogy egy központi csatornát képeznek. Az, hogy a feszültségfüggő csatornák hogyan működnek nem ismert, de vezetőképességük (g_{Na^+}) a $g_{Na^+} = \bar{g}_{Na^+} m^3 h$ képlettel adható meg, amelyben \bar{g}_{Na^+} a maximális vezetőképesség, míg m és h a membránpotenciáltól függő kapukonstansok. Az ábrán ezek a konstansok sematikus módon jelennek meg, mint a csatornában fizikailag jelenlévő kapuk. Nyugalmi potenciálnál a legtöbb h-kapu nyitva, az m-kapuk zárva találhatók (zárt csatorna). Depolarizáció hatására az m-kapuk nyitnak (nyitott csatorna), de az akciós potenciál okozta intenzív depolarizáció hatására a h-kapuk bezárják a csatornát (inaktiváció). Ez a folyamatsor látható az ábra felső felén (*balról jobbra*). A h-kapu összhangban lehet a négy pozitívan töltött S4 hélix-szel, amelyekről feltételezik, hogy a membrán depolarizációra válaszul kifelé mozogva és elfordulva nyitják a csatornát. Az inaktivációért felelős h-kapu lehet az a sejten belüli hurok, amely összeköti a S3 és S5 hélixet és ez fordul bele a csatorna sejten belüli beszájadásába.

AKCIÓS POTENCIÁL

Kellő számú nyitott Na⁺-csatorna esetén a Na⁺-belépési sebessége az axonba meghaladja a K⁺-kikapcsolási sebességét és ennél a pontnál, a küszöbpotenciálnál, a Na⁺-ionok belépése tovább depolarizálja a membránt. Ez újabb Na⁺-csatornákat nyit meg, mely további depolarizációt hoz létre, ez pedig újabb és újabb Na⁺-csatornákat nyit meg. A gyors belső Na⁺-áram gyorsan depolarizálja a membránt a Na⁺ egyensúlyi potenciáljára (+67 mV körül) irányába. Ezt követően a Na⁺-csatornák inaktivációja és a K⁺-ionok folyamatos kiáramlása repolarizálja a membránt. Végezetül a Na⁺-csatornák visszanyerik normális „ingerelhető” állapotukat és a Na⁺-pumpa visszajuttatja az elvesztett K⁺-t és eltávolítja a beáramlott Na⁺-ionokat.

A HELYI ÉRZÉSTELÉNÍTŐK HATÁSMECHANIZMUSA

A helyi érzéstelenítők lipidoldékony, szabad bázis formájában *penetrálnak* az axon belsejébe. Itt protonált molekulák keletkeznek, melyek a „receptor”-hoz kötődve belépnek és *blokkolják* a Na⁺-csatornákat. Ezért, a kvaterner formában lévő (teljesen protonált) helyi érzéstelenítők csak akkor hatnak, ha az axon belsejébe injekciózzák őket. A töltés nélküli vegyületek (pl. benzocain) beleoldódnak a membránba, mindazonáltal a csatornák a „minden vagy semmi” módon gátlódnak. Így, az ionos és nemionos molekulák alapvetően azonos módon hatnak, azaz a Na⁺-csatorna „receptoraihoz” kötődnek. Ez a csatorna „gátlás” elsősorban a h-kapuk nyitását gátlásán (azaz, az inaktiváció fokozásán) alapszik. Végső soron, annyi csatorna inaktiválódik, hogy számuk a depolarizációhoz és így a küszöb eléréséhez minimálisan szükséges szám alá esik. Mivel pedig akciós potenciál nem generálható, így kialakul az idegblokkád. A helyi érzéstelenítők „használatfüggők”, azaz a blokkád mértéke arányos az idegstimuláció mértékével. Ez azt jelenti, hogy a nyitott Na⁺-csatornákon több gyógyszer molekula (protonált formában) jut át és nagyobb inaktivációt okoz.

KÉMIAI SZERKEZET

Az általánosan használt helyi érzéstelenítők lipofil (gyakran egy aromás gyűrűből) és hidrophil részből (rendszerint szekunder vagy terciér amin-

ből) állnak, amelyeket észter- vagy amidkötés révén egy közbelső lánc köt össze.

HATÁSOK

A helyi érzéstelenítők hatása lehet:

1. **lokális**, mely idegblokkádát és az erek simaizomzatára kifejtett közvetlen hatást jelent;
2. **regionális**, magába foglalva az érzékelés (fájdalom, hő, érintés) és a vasomotor tónus gátlását az ideg által ellátott területen;
3. **szisztémás** hatások az abszorpció vagy az intravénás adás eredményeként.

Szív. A helyi érzéstelenítők *szívre* gyakorolt hatását a 17. fejezetben tárgyaljuk. Subconvulsiv dózisok esetén cardialis toxicitás feltehetőleg nem fordul elő.

Vasculáris simaizomzat. A helyi hatások eltérőek lehetnek. A **cocain** vasoconstrictor (mivel gátolja a noradrenalin újrafelvételét és fokozza a szimpatikus aktivitást), míg a **procain** vasodilatorként hat. A legtöbb *amid* kis dózisban vasoconstrictiót, nagy dózisban vasodilatációt okoz. A **prilocain** terápiás dózisai leginkább vasoconstrictiót okoznak és hasonlóan hat a **lidocain** és **bupivacain** is. A helyi érzéstelenítők vasodilatációt okozó regionális hatása a szimpatikus idegek blokkolása révén jön létre.

Hatástartam. A nagyobb aktivitás és hosszabb hatástartam általában a jobb lipidoldékonysággal függ össze, mivel a legtöbb lokálisan alkalmazott gyógyszer esetében ez eredményezi a sejtbe jutást. A vasoconstrictio szintén nyújtja az anesztetikus hatást azáltal, hogy csökkenti a vegyület szisztémás megoszlását, ez pedig olyan vasoconstrictor adásával érhető el, mint az adrenalin, noradrenalin, vagy felypressin (peptid). Nem szükséges azonban a vasoconstrictorokat alkalmazni valamelyik végtag (pl. kéz- és lábujjak) körkörös blokkolása esetén, mivel az tartós ischaemiát és gangraenát okozhat.

Az amidok a májban dealkilálódnak, az észtereket (kivéve a cocaint) pedig a plazma pseudo-kolin-észteráz enzim metabolizálja, mindazonáltal a gyógyszer metabolizmusa alig befolyásolja a hatástartamot az adott szövetben.

ALKALMAZÁSI MÓDOK

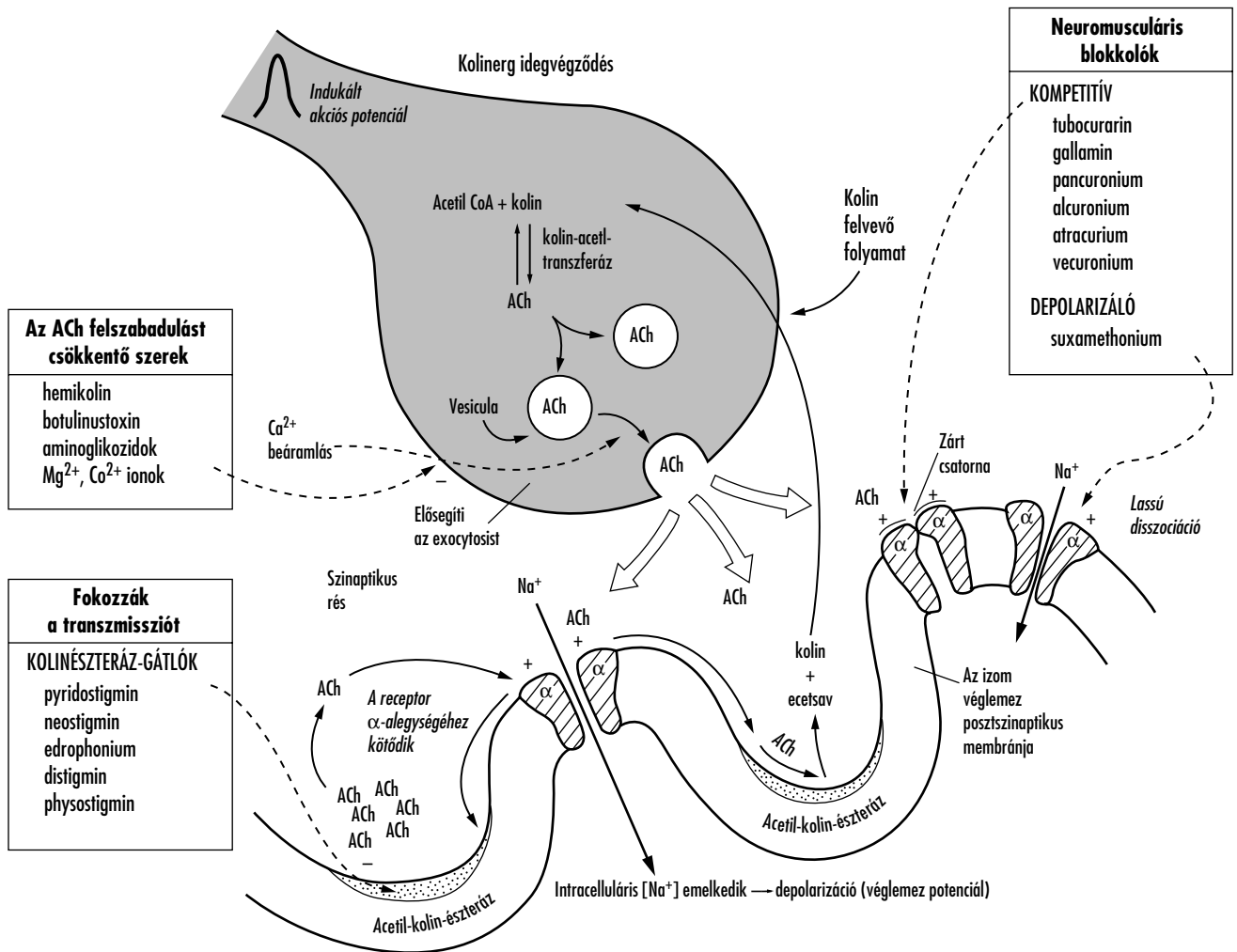
Füületi anaesthesia. Helyi alkalmazás a külső vagy a nyálkahártyafelületen.

Infiltrációs anaesthesia. A helyi idegvégződésekre ható subcutan injekció, rendszerint vasoconstrictorokkal együtt adva.

Idegblokkád. Az alkalmazott technika a helyi érzéstelenítő egyetlen idegbe történő körkörös infiltrációjától (pl. fogászati anaesthesia) az epiduralis és spinalis anaesthesiáig terjedhet. Spinalis anaesthesiánál (intrathecalis blokk) a vegyület subarachnoidalisán juttatják a cerebrospinalis folyadékba. Epiduralis anaesthesiában a helyi érzéstelenítőt a durán kívülre juttatjuk. A spinalis anaesthesia technikailag sokkal könnyebb, mint az epiduralis, de az utóbbi látszólag mentes az olyan anaesthesia utáni szövődeményektől, mint pl. a fejfájás.

Intravénás regionális anaesthesia. Az anesztetikumokat intravénásan juttatjuk a vértelen végtagba. Az alkalmazott érszorító megakadályozza, hogy az érzéstelenítő a szisztémás keringésbe jusson.

6. A neuromuscularis junctiora (ideg–izom kapcsolódásra) ható gyógyszerek



Az akciós potenciál a motoros idegek mentén fut végig a végkészülékbe (felső ábrarész, □), ahol a depolarizáció Ca²⁺-ion beáramlást és exocytosis révén (⇒) acetil-kolin (ACh) felszabadulását eredményez. Az acetil-kolin átdiffundál a szinaptikus résen és hozzákötődik a motoros véglemezen az izomrost-membrán felületén lévő receptorokhoz. Az acetil-kolin és a receptor reverzibilis kapcsolódása (alsó ábrarész, ⊞) elősegíti a véglemezmembránon lévő kationszelektív csatornák nyitását, lehetővé téve a Na⁺-ionok beáramlását és kisebb mértékben a K⁺-ionok kiáramlását. A létrejövő depolarizáció, amelyet véglemez-potenciálnak hívnak (end-plate potential, EPP), depolarizálja a szomszédos izomrost membránját. Ha a depolarizáció kellően nagy, akkor akciós potenciált és izom-kontrakciót eredményez. A felszabadult és a szinaptikus résbe került acetil-kolint az acetil-kolin-észteráz enzim (⊞), a véglemezmembránon a receptorokhoz közel elhelyezkedő enzim, gyorsan hidrolizálja.

A neuromuscularis transzmissziót kolinészteráz-gátlókkal (lent balra) fokozhatjuk, amelyek gátolják az acetil-kolin-észterázt és ezzel lecsökkentik az acetil-kolin hidrolízisét a szinaptikus résben (lásd még 8. fejezet). A myasthenia gravis kezelésére, valamint a műtét utáni kompetitív neuromuscularis blokádt megszüntetésére neostigmint és pyridostigmint alkalmaznak. A kolinészteráz-gátlók túladagolása ace-

til-kolin-túlsúlyt és a motoros véglemez depolarizációs blokádját eredményezi (kolinerg tónus gyengül). Az acetil-kolin muszkarin típusú hatása (7. fejezet) szintén kolinészteráz-gátlókkal potencírozható, míg gátolni atropinnal lehet.

A neuromuscularis blokkolókat (jobbra) az aneszteziológusok a műtétekben a vázizomzat relaxálására alkalmazzák, valamint elektrokonvulzív terápiában (ECT) az izomkontrakció kivédésére. A klinikumban alkalmazott legtöbb neuromuscularis blokkoló a receptorokért az acetil-kolinnal vetélkedik, de ugyanakkor nem okoz ion-csatorna nyitást. Ezek az úgynevezett „kompetitív” vegyületek az acetil-kolin okozta véglemez-depolarizációt olyan értékre csökkentik, amely az izom akciós potenciált kiváltó küszöbértékénél alacsonyabb, és így petyhüdt bénulás alakul ki. A depolarizációs blokkolók szintén az acetil-kolin receptorokon hatnak, de elősegítik az ioncsatornák nyitását. Ezek hatását az acetil-kolin-észterázok nem függesztik fel. A suxamethonium az egyetlen, ilyen típusú, klinikumban alkalmazott gyógyszer.

Bizonyos szerek (fent-balra) preszinaptikusan hatnak és gátolják a neuromuscularis transzmissziót az acetil-kolin-felszabadulás gátlása révén.

Az **acetil-kolin** a motoneuronok idegvégződéseiben a kolin-acetil-traszferezáz enzim hatására kolinból és acetil-koenzim-A-ból szintetizálódik. A kolin az extracelluláris folyadékból az idegvégződésekre a terminális membránban elhelyezkedő, speciális kolin-átvivő segítségével vevődik fel.

Exocytosis. Az acetil-kolin az idegvégződések citoplazmájában és a szinaptikus vezikulákban raktározódik (minden egyes vezikula kb. 1000-3000 acetil-kolin-molekulát tartalmaz). Amikor az idegvégződést akciópotenciál éri el, Ca^{2+} -ionok áramlanak be és a vezikulák a terminális külső membránjával egybefolyanak. Ennek eredményeként néhány száz „csomag” vagy „kvantum” acetil-kolin áramlik ki kb. egy ezredmásodperc alatt. Ezt a folyamatot kvantális release-nek nevezzük, amely az extracelluláris Ca^{2+} -ion koncentrációra nagyon érzékeny. A kétértékű kationok, mint például a Mg^{2+} , Co^{2+} és Mn^{2+} , antagonizálják a Ca^{2+} -beáramlást és ezáltal gátolják a transzmitter-felszabadulást.

Acetil-kolin-receptor. Az acetil-kolin-receptor nikotinnal aktiválható, és ezért **nikotinreceptor-nak*** hívják. A receptor-csatorna komplex négy különböző protein alegységből épül fel (β , γ , δ és két α -val jelölt), amelyek átérik a membránt és úgy helyezkednek el, hogy egy központi nyílást (csatornát) képeznek, amelyen keresztül kationok (elsősorban Na^+) áramlanak át. Az acetil-kolin-molekulák a két α -alegységhez kapcsolódnak és konformációs változás indukálásával kb. 1 ezredmásodpercre nyitják a csatornát.

A **myasthenia gravis** olyan autoimmun betegség, amelyben a neuromuscularis transzmisszió sérült. A keringő heterogén immunglobulin G (IgG) antitestek a vázizmokban lévő funkcionális acetil-kolin-receptorok számának csökkenését eredményezik. A receptorszám csökkenésének vagy sérülésének ellensúlyozására a szinaptikus résben lévő acetil-kolin mennyiségét kolinészteráz-gátló adagolásával emelik. Az immunológiai kezelés prednisonon, vagy azathioprin (43. fejezet) adását is magába foglalja. Plazmaferézis alkalmazása, amelynek során a vért eltávolítják, és a sejteket visszajuttatják, javíthatja a motoros funkciókat, feltehetőleg az immunkomplex szintjének csökkentése révén. A thymectomia ugyancsak terápiás értékű lehet.

PRESZINAPTIKUSAN HATÓ SZEREK

Az acetil-kolin-felszabadulást gátló szerek. A botulinus toxint a *Clostridium botulinum* (egy anaerob bacilus, lásd 37. fejezet) termeli. Ez az exotoxin különösen hatékony és ismeretlen hatásmechanizmus révén meggátolja az acetil-kolin-felszabadulást. A *C. botulinum* csak igen ritkán felelős súlyos ételmérgezésekért, amelyben a betegek egyre súlyosbodó paraszimpatikus és motoros paralízisben szenvednek. A **botulinus toxin-A**-t bizonyos dystoniák, mint például a blepharospasmus (görcsös szemzáródás) és strabismus (kancsalság) kezelésére alkalmazzák. Ilyen esetekben kis dózisu toxint injekciónak a megfelelő izomba, hogy kb. 12 héti tartó paralízist hozzanak létre.

Az **aminoglikozid antibiotikumok** (pl. gentamicin) neuromuscularis blokádot okozhatnak az exocytosishoz szükséges kalcium beáramlás gátlása révén. Ez a nem kívánt hatás rendszerint csak a neuromuscularis blokkolókkal való kölcsönhatás eredményeként fordul elő. A myasthenia gravis ennek hatására súlyosbodhat.

* A nikotinreceptorok a vegetatív ganglionokban és az agyban is megtalálhatók. Ezek alegység szerkezete és farmakológiája eltérő.

KOMPETITÍV NEUROMUSCULARIS BLOKKOLÓK

Általában, a kompetitív neuromuscularis blokkolók terjedelmes, rigid molekulák és legtöbbje két kvaterner N atomot tartalmaz. A neuromuscularis blokkolókat intravénás injekció formájában adják és az extracelluláris térben oszlanak el. Nem jutnak át a vér-agy gáton és a placentán. A megfelelő szer kiválasztását gyakran kiváltott mellékhatások szabják meg. Ezek, a hisztamin-felszabadulás, a vagus blokádnak, a ganglion blokádnak és a szimpatomimetikus hatások. A neuromuscularis blokkolók hatásának kifejlődése és hatástartama függ a dózistól, valamint egyéb tényezőktől (pl. az elsőként alkalmazott suxamethoniumtól, az anaesthetikumoktól, amit alkalmaztak – az enfluran különösen erős potenciózó hatású).

A **tubocurarin** 1942-ben vezették be és viszonylag hosszú a hatástartama (30–60 perc). A ganglionaris transzmissziót gátolva hypotenziót okoz. Hisztamin-felszabadulást okozhat egyes betegekben és ez tovább csökkentheti a vérnyomást.

A **gallamin** nem blokkolja a ganglionokat és hisztamin-felszabadulást sem okoz, de nemkívánatos módon tachycardiát eredményez a szív M_2 -muszkarinreceptorainak a gátlásával. Ez az acetil-kolin-receptor altípus túlsúlyban van a szívben (7. fejezet).

A **pancuronium** szteroid szerkezetű neuromuscularis blokkoló viszonylag hosszú hatástartammal. Nem blokkolja a ganglionokat és nem okoz hisztamin-felszabadulást. Ugyanakkor, szíven dózisfüggő atropinszerű hatást mutat, amely tachycardiát hoz létre.

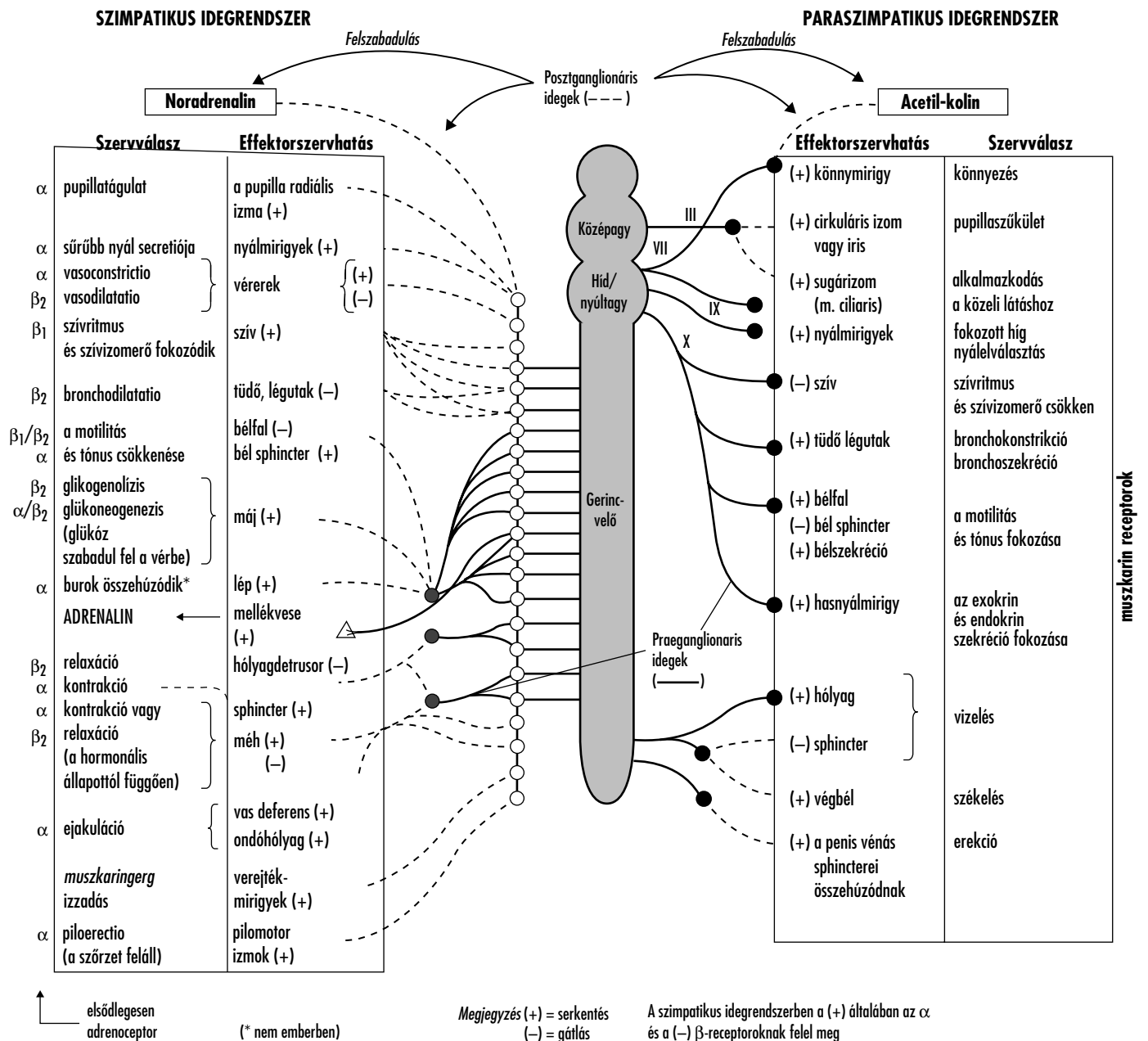
A **vecuronium és atracurium** a két legtöbbet használt szer. A vecuroniumnak nincsenek cardiovascularis hatásai. Ez a májban bekövetkező inaktiváció függvénye és hatása 20–30 percen belül lecseng, amely a kis beavatkozások számára vonzóvá teszi a szert. Az atracurium hatástartama 15–30 perc. Az atracurium csak hűtve tárolva és alacsony pH-n stabil. A szervezet pH-ján és hőmérsékletén a plazmában spontán elbomlik, ezért kiürülése a vese- és májfunkcióktól független. Ezért a súlyos vese- és májbetegségeken ez az elsődlegesen alkalmazott szer. Az atracurium hisztamin-felszabadulást okozhat, amely kipirulással és hypotensioval jár.

A **rocuronium** új szer, amelynek a hatástartama kb. 30 perc, valamint a hatás kifejlődése gyors (1-2 perc) és összevethető a suxamethoniummal (1-1,5 perc). Ugyanakkor, nincsenek cardiovascularis hatásai.

DEPOLARIZÁLÓ NEUROMUSCULARIS BLOKKOLÓK

A **suxamethoniumot** (szukcinil-kolin) a hatás gyors kifejlődése és igen rövid hatástartama (3-7 perc) miatt alkalmazzák. A vegyületet természetes módon a pseudokolin-észteráz gyorsan hidrolizálja, de bizonyos egyének az enzim atípusos formáját öröklik és bennük a neuromuscularis blokádnak óráig is eltarthat. A hexamethonium a végleges depolarizálja és mivel lassan disszociál le a receptorról, így elhúzódó receptor-aktivációt eredményez. A kialakuló végleges depolarizáció kezdetben az izom akcióspotenciáljának rövid egymásutániságát, majd az izomrostok rágását okozza. Ezt követően a neuromuscularis blokádnak számos faktor eredményeként jön létre: (i) a feszültségfüggő Na^+ -csatornák inaktivációja a környező izomrost membránban, úgyhogy nem képződik akciós potenciál; és (ii) az aktivált receptorok átalakulása „deszzenzibilizált” formába, amely az acetil-kolinra nem reagál. A suxamethonium fő hátránya, hogy a kezdeti aszinkron izomrost rágás károsodást okoz, amely másnap gyakran izomfájdalomként jelentkezik. A károsodás kálium-felszabadulással is jár. A suxamethonium ismételt dózisa atropin hiányában (muszkarin hatás) bradycardiát okozhat.

7. A vegetatív idegrendszer



A szervezet számos szervrendszerét (pl. emésztő, keringési) a vegetatív (autonóm) idegrendszer (és az endokrin rendszer) automatikusan szabályozza. A vegetatív idegrendszer kontrollja gyakran negatív visszacsatolással (feedback-kel) történik és az információ szállítására a hypothalamicus és medullaris központokba számos afferens (érző) idegrost szolgál. Ezek a központok kontrollálják a vegetatív idegrendszer működését, amely anatómiailag két nagy egységre tagozódik: a **szimpatikus idegrendszer** (ábrán balra) és a **paraszimpatikus idegrendszer** (ábrán jobbra). Számos szerv mindkét idegrendszer beidegzése alatt áll és ezek rendszerint ellentétes hatást hoznak létre. A különböző szövetek szimpatikus (ábrán balra) és paraszimpatikus (ábrán jobbra) stimulálásának hatását a belső oszlopokban, míg a különböző válaszreakciókat a külső oszlopokban tüntettük fel.

A szimpatikus idegek (ábrán balra, —) a gerincvelőt a thoracolumbaris területen (T1–L3) hagyják el és, vagy a **paravertebrális ganglionokban** (○), vagy a **praevertebrális ganglionokban** (●) és hasüregi plexusokban kapcsolódnak át. A postganglionaris myelinhiüvely nélküli idegrostok (balra, -----) a neuronok felől érkeznek a ganglionba, a szervezet legtöbb szervét behálózva (ábrán balra).

A szimpatikus idegvégződéseken felszabaduló transzmitter a **noradrenalin** (fent balra). Inaktivációja túlnyomórészt az idegvégződésekre történő újrafelvétellel (reuptake) megy végbe. Néhány praeganglionaris szimpatikus idegrost közvetlenül a mellékvesébe fut be (Δ) és a mellékvese adrenalinot juttat a keringésbe. A noradrenalin és az adrenalin az α -, β_1 -, vagy β_2 -**adrenoceptorok**on (bal szélen) keresztül fejtik ki hatásukat a beidegzett szervekre.

A paraszimpatikus idegek szerben a praeganglionaris rostok (jobb-*ra*, —) a nyaki idegeken (elsősorban a III., a VII., a IX. és a X. agy-ideg), valamint a harmadik és negyedik keresztcsonti gerincvelői gyökön keresztül hagyják el a központi idegrendszert. A paraszimpatikus idegek sokkal hosszabb utat tesznek meg, mint a szimpatikusok a ganglionaris átkapcsolásig (●), amely gyakran magában a szövetben helyezkedik el (*jobbra*).

A paraszimpatikus idegek postganglionaris idegvégződése (*jobbra*,

-----) **acetyl-kolint** (*fent jobbra*) szabadítanak fel, amely a beidegzett szerv (*jobbra*) muszkarinreceptorainak aktivációja révén fejti ki hatását. A szinapszisban felszabadult acetyl-kolint az acetyl-kolin-észteráz enzim inaktíválja.

Az összes praeganglionaris idegrost (szimpatikus és paraszimpatikus, —) myelinhüvellyel fedett és az idegvégződésből acetyl-kolint szabadít fel, amely a nikotinreceptorok aktivációja révén depolarizálja a ganglionaris idegeket.

Az **adrenalin** képes utánozni a legtöbb szimpatikus hatást, azaz *szimpatomimetikum* (9. fejezet). Elliot 1904-ben az adrenalinat javasolta szimpatikus transzmitternek, de Dale 1910-ben kimutatta, hogy a szimpatikus idegingerlés hatásait a *noradrenalin* sokkal jobban utánozza.

A **szimpatikus ingerlés hatásai**. A szimpatikus ingerlés kiváltotta hatások a szervezetben a *menekülési reakció* („fright or flight reaction”) okozta változásokkal jellemezhetők. Vegyük számba, hogy ezek közül melyek serkentőek és melyek gátlóak.

1. Pupillatágulat (több fény jut a retinára).
2. Bronchustágulat (segíti a megnövekedett ventilációt).
3. A szívritmus és a szívizom ereje fokozódik, a vérnyomás emelkedik (a megnövekedett aktivitású vázizomokba több vér jut – futás!).
4. A bőrben és a zsigerekben érösszehúzódnak és a vázizomokban értágulat (a vér megfelelő újraelosztása az izomzatban).
5. Az energiatöbblet biztosításához fokozott glikogenolízis és megemelkedett vércukorszint. A gyomor–bél traktus és a húgyhólyag relaxált állapotú.

Az **adrenoceptorokat** két fő típusra oszthatjuk: az α -receptorok mediálják a szimpatomimetikus aminok serkentő hatását, míg a gátló hatásokat rendszerint a β -receptorok közvetítik (kivételet képeznek a belek simaizmai, ahol az α -stimuláció gátló és a szív, ahol a β -stimuláció serkentő hatású). Az α - és β -receptorok által közvetített válaszok megkülönböztethetők: (i) a phentolamin és propranolol segítségével, amelyek *szelektíve* blokkolják az α - és β -receptorokat, valamint (ii) a noradrenalin (NA), adrenalin (A) és isoprenalin (I) különböző szövetekben mutatott relatív hatékonysága alapján. Ha a serkentő (α) választ vizsgáljuk a hatáserelességi sor NA > A > I, de ha a gátló (β) választ akkor az előbbi sorrend megfordul (azaz, I >> A > NA).

A **β -adrenoceptorok** nem homogének. Például a noradrenalin a szív β -receptorainak hatékony stimulánsa, de gyengén, vagy nem hat a vasodilatációt mediáló β -receptorokon. A gyógyszerekre adott különböző érzékenységi reakciók alapján a β -receptorok két altípusba sorolhatók: β_1 - (szív, belek simaizomzata) és β_2 -altípusok (bronchus, erek és a méh simaizomzata).

Az **α -adrenoceptorokat** két osztályba sorolták, attól függően, hogy elhelyezkedésük post- (α_1), vagy pre- (α_2) szinaptikus. A preszinaptikus α_2 -receptorok stimulálása a szinaptikusan felszabadult noradrenalin révén csökkenti a további transzmitter-felszabadulást (negatív-feedback). Ma már nyilvánvaló, hogy postszinaptikus α_2 -receptor csak néhány szövetben fordul elő, pl. az agyban, a vascularis simaizomokban (de itt zömmel α_1 van).

Acetyl-kolin transzmittert szabadít fel:

1. Minden praeganglionaris vegetatív ideg (azaz, mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus).
2. Minden postganglionaris paraszimpatikus ideg.

3. Néhány posztganglionaris szimpatikus ideg (pl. a hőreguláló verejtékmirigyek és a vázizomzat vasodilatator idegei).

4. A mellékvesébe futó idegek.

5. A vázizomzat véglemezeihez futó szomatikus motoros idegek (6. fejezet).

6. Néhány neuron a központi idegrendszerben (22. fejezet).

Az **acetyl-kolin receptorokat (kolinocceptorokat)** nikotin és muszkarin altípusba osztjuk (amelyet eredendően a különböző szövetek nikotinnal és muszkarinnal szemben mért érzékenysége alapján határoztak meg).

Muszkarinreceptorok. A posztganglionaris paraszimpatikus idegrostok terminálisaiban felszabadult acetyl-kolin a muszkarinreceptorokon hat, és ez a hatás atropinnal szelektíve gátlható. A muszkarinreceptoroknak három altípusa ismert, az M_1 , M_2 és M_3 . Az M_1 -receptorok az agyban és a gyomor parietális sejtjeiben, az M_2 -receptorok a szívben, míg az M_3 -receptorok a simaizomban és a mirigyekben fordulnak elő. Az M_1 -receptorokat szelektíven gátló **pirenzepin** kivételével (12. fejezet), a klinikumban alkalmazott muszkarin-agonisták és -antagonisták alig, vagy egyáltalán nem mutatnak szelektivitást az egyes muszkarinreceptor altípusokhoz.

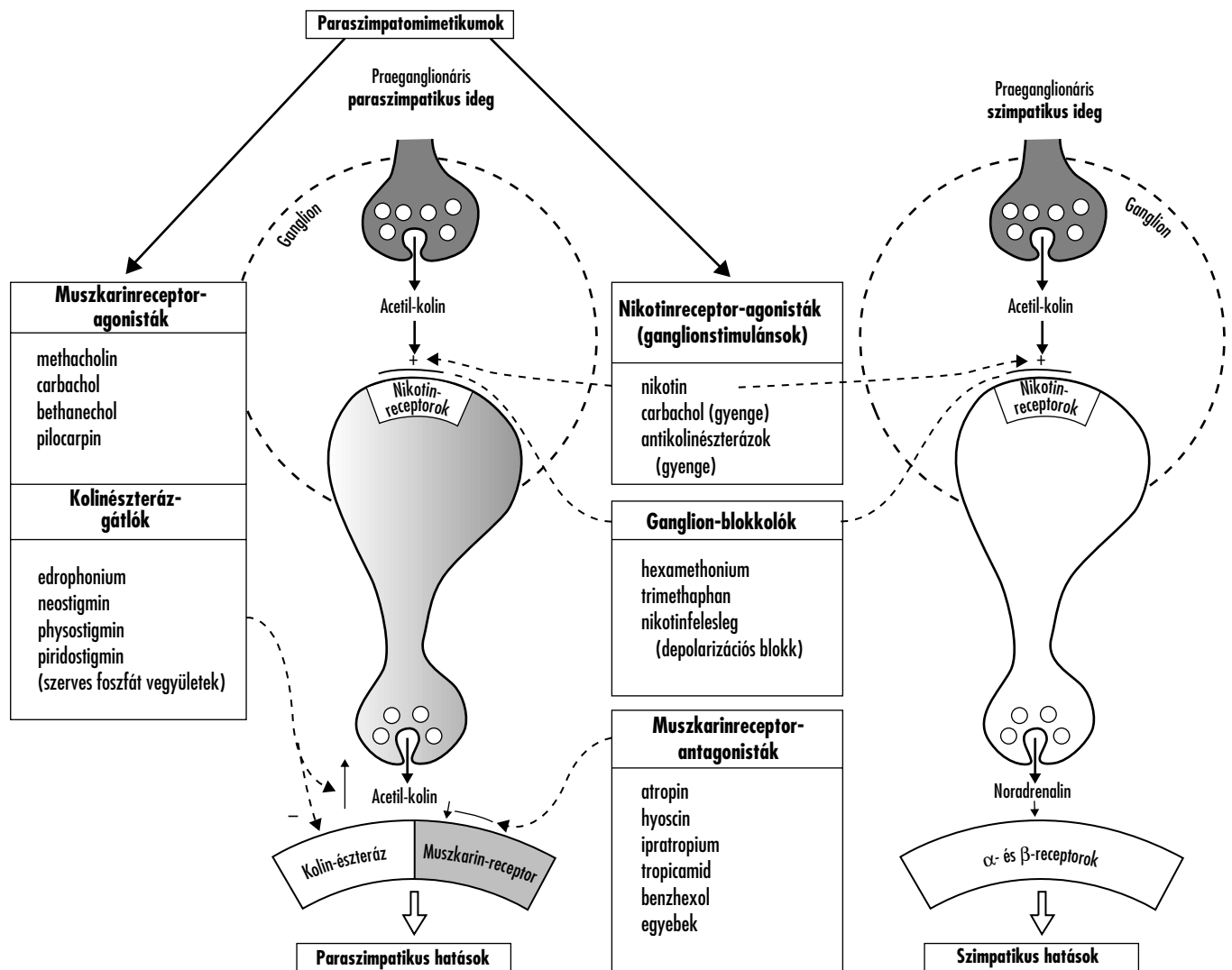
A **nikotinreceptorok** a vegetatív ganglionokban és a mellékvesevelőben fordulnak elő, ahol az acetyl-kolin- (vagy nikotin-) hatás hexamethoniummal szelektíven gátlható. A vázizomzat neuromuscularis junctióiban a nikotinreceptorok nem gátlhatók hexamethoniummal, míg tubocurarinral igen. Bár a ganglionok és a neuromuscularis junctiók receptorai különböznek egymástól, mivel mindkét típus stimulálható nikotinnal, ezért nikotinreceptoroknak nevezik őket.

AZ ACETIL-KOLIN HATÁSAI

A **muszkarinhatások** zömmel paraszimpatikusak (kivéve a verejtékezést és a vasodilatációt), és általában ellentétesek a szimpatikus stimulálással kiváltott válaszokkal. Muszkarin hatások: a pupillaösszehúzódnak, a közeli látáshoz való alkalmazkodás (10. fejezet), az erős verejtékezés, a bronchus constrictio, a bronchialis secretio, hypotensio (a bradycardia és vasodilatatio eredményeképpen), fokozott gyomor–bél motilitás és secretio, valamint a verejtékmirigyek összehúzódása.

A **nikotin** minden vegetatív ganglionra stimulálóan hat. Az acetyl-kolin hatása a ganglionokban azonban, összehasonlítva a muszkarinreceptorokon kifejtett hatásával, viszonylag gyenge, így a paraszimpatikus hatás dominál. Az acetyl-kolin szimpatikus idegrendszerre kifejtett nikotin hatását például macskán végzett vérnyomásméréssel demonstrálhatjuk, miközben a muszkarinhatást atropinnal gátoljuk. Az acetyl-kolin magas intravenás dózisa vérnyomás-emelkedést okoz, mivel a szimpatikus ganglionok és a mellékvesevelő stimulálása vasoconstrictiót és tachycardiát eredményez.

8. A kolinerg szinapszisokra ható vegyületek



A parasympathikus idegek (ábrán balra, □) postganglionaris végké-szülékeiből felszabaduló acetil-kolin a legkülönbözőbb célszervek **muszkarinreceptorainak** (□) aktiválásával feje ki hatását. Az acetil-kolin hatása többnyire serkentő, de fontos kivétel a szív, amelybe a n. vagus felől (17. fejezet) gátló, kolinerg idegrostok futnak. Az acetil-kolin hatását szimuláló vegyületeket **paraszimpatomimetikumoknak** nevezzük, és két csoportba soroljuk:

- közvetlenül a receptoron hatók (**nikotin- és muszkarinagonisták**); és
- **kolinészteráz-gátlók** (antikolinészterázok), amelyek az acetil-kolin-észterázt gátolják és ezáltal közvetett módon acetil-kolin-felzapo-rodást okoznak a szinapszisban, ahol az acetil-kolin kifejti hatását.

A **muszkarinreceptor-agonisták** (balra lent) alkalmazása viszonylag ritka, bár a **pilocarpint** (mint szemcseppet) glaucomában (10. fejezet) a szemüri nyomás csökkentésére alkalmazzák. A **carbacht**olt és **bethanecholt** időnként posztoperatív ileusban a bél, valamint vizeletürítési zavarban a húgyhólyag izgatására használják azokban az esetekben, amikor az elfolyás nem akadályozott (pl. neurológiai megbetegedésekben vagy posztoperatív esetekben).

Az **kolinészteráz-gátlók** (balra lent) ganglionaris hatása viszonylag gyenge, és leginkább a neuromuscularis idegvégződésekből kifejtett nikotinszerű hatásukért alkalmazzák. A myasthenia gravis kezelésére, valamint a műtét során alkalmazott kompetitív izomrelaxáns (6. fejezet) hatásának megfordítására adják.

A **muszkarinreceptor-antagonisták** (lent középen) a postganglionaris parasympathikus idegvégződésekből felszabaduló acetil-kolin hatását gátolják. Hatásaikat általánosságban, a 7. fejezet ábrájának áttanulmányozásával érthetjük meg. A parasympathikus célszervek különböznek azonban az antagonisták gátlóhatása iránti érzékenységükben. A gátlásra a nyáleválasztás, valamint a hörgő- és verejtékmirigyek a legérzékenyebbek. Az antagonisták magasabb dózisa tágítják a pupillát, bénítják a szem akkomodációját és a szív vagustonusának gátlásával tachycardiát eredményeznek. Még magasabb dózisokban gátolják a gyomor-bél traktus és a húgyhólyag parasympathikus szabályozását. A gátló hatással szemben a gyomorsav-szekréció a legrezisztensebb (12. fejezet).

Atropint, hyoscint (scopolamint) és más antagonistákat alkalmazzanak:

1. anaesthesiában a szív működését lassító vagus hatás és a bronchus-szűkítő gátlására;
2. bélspasmus csökkentésére, például irritabilis colon szindrómában;
3. gyomorsav-szűkítő csökkentésére (pirenzepin, 12. fejezet);
4. parkinsonizmusban (benhexol, 26. fejezet);
5. tengeribetegség megelőzésére (hyoscin, 30. fejezet);
6. szemészeti vizsgálatokhoz pupillatágításra (pl. tropicamid) vagy a ciliaris izom bénítására (10. fejezet); és

A vegetatív idegrendszer **kolinerg idegvégződése**i, alapvetően a neuromuscularis végkészülékekhez (6. fejezet) hasonlóan, acetil-kolin szintetizálnak, tárolnak és szabadítanak fel. Az acetil-kolin-észteráz mind a pre-, mind a poszt-színaptikus membránhoz kötődve megtalálható.

PARASZIMPATOMIMETIKUMOK

Ganglion stimulálók. Hatásuk széleskörű, így nem szelektív, mivel mind a paraszimpátikus, mind a szimpatikus ganglionok nikotinreceptorait stimulálják. Szimpatikus hatásai a vasoconstrictio, tachycardia és hypertensio. Paraszimpátikus hatások a bél fokozott motilitása, valamint a megnövekedett nyál- és bronchusszűkítő. A ganglion stimulálókat a klinikumban nem alkalmazzák.

Muszkarinreceptor-agonisták. A muszkarinreceptor-agonisták közvetlenül a muszkarinreceptorokat aktiválva hozzák létre az excitációs hatást. Fontos kivétel a szív, ahol a túlnyomórészt M₂-receptorok aktiválása gátló hatást fejt ki a szívfrekvenciára és az (arteriális) kontrakciós erőre. Az M₂-receptorok negatívan kötődtek a G-proteinen (G_i) keresztül az adenil-cikláshoz, és ez megmagyarázza az acetil-kolin negatív inotróp hatását. A G_i-protein alegységei (βγ) közvetlenül fokozzák a K⁺-vezetőképességet a szívben, ezzel hiperpolarizációt és bradycardiát okozva (17. fejezet). Az Ach stimulálja a mirigyszűkítést és az M₃-receptorok aktivációja, amely InsP₃ (inositoltrifoszfát) és diacil-glicerol képződéshez kötött (1. fejezet), simaizom-kontrakciót okoz. Az InsP₃ növeli a citoplazma Ca²⁺-tartalmát, amely izom kontrakciót és mirigy szűkítést vált ki. Az Ach intravénás injekciója közvetett módon vasodilatációt okoz, nitrogénmonoxidot (NO) felszabadítva a vascularis endotheliális sejtekből (16. fejezet). Ugyanakkor, a legtöbb érnek nincs paraszimpátikus beidegzése és így a vascularis muszkarinreceptorok fiziológiai funkciója tisztázatlan.

Kolinészterek. A **carbachol** és **bethanechol** kvaterner vegyületek, így nem jutnak át a vér-agy gáton. Hatásuk az acetil-kolinénál sokkal tartósabb, mivel a kolinészteráz nem hidrolizálja.

A **pilocarpin** tercier nitrogén atomot tartalmaz és ez fokozott lipidoldékonyságot kölcsönöz a molekulának. Ezáltal, a vegyületet lokálisan alkalmazva gyorsan átjut a szaruhártyán, míg szisztémásan adva bejut az agyba.

Kolinészteráz-gátlók. Ezek a vegyületek közvetett módon ható paraszimpatomimetikumok. Az általánosan alkalmazott kolinészteráz-gátlók kvaterner vegyületek, amelyek nem jutnak át a vér-agy gáton, és így elhanyagolható központi idegrendszeri hatással rendelkeznek. Orálisan gyengén szívódnak fel. A **physostigmin** (eserin) tercier amin és ezért lipidoldékonysága sokkal jobb. Mind orális, mind lokális (pl. szemcseppek) adásmód esetén jól szívódik fel és bejut az agyba.

Hatásmechanizmus. Első lépésben az acetil-kolin az észteráz aktív részéhez kötődik, majd szabad kollinná és acetilált enzimmé hidrolizál. A második lépésben a kovalens acetil-enzim-kötés vízadicióval felsza-

7. asthmában bronchodilatatorként (ipratropium, 11. fejezet).
A vegetatív ganglionokban (:) a transzmissziót nikotinagonistákkal fokozhatjuk (*fent, középén*), vagy olyan vegyületekkel gátolhatjuk, amelyek specifikusan a ganglionaris ideg nikotinreceptorán/ionofóráján hatnak (*középén*). A nikotinreceptor-agonistákat nem alkalmazzák a klinikumban, míg a ganglion blokkolókat korlátozottan alkalmazzák anaesthesiában.

kad. Az **edrophonium** a legjelentősebb reverzibilis kolinészteráz-gátló. Ez a vegyület elektrosztatikus erők révén kötődik az enzim aktív részéhez. Nem képez ugyanakkor kovalens kötést az enzimmel, ezért hatása nagyon rövid (2–10 perc). A karbamát észterek (pl. **neostigmin**, **pyridostigmin**) ugyanazzal a kétlépéses mechanizmussal bomlanak, mint az acetil-kolin, azzal a különbséggel, hogy a karbamilált enzim sokkal lassabban bomlik (30 perc–6 óra). A szerves foszfátok (pl. **echothiophat**) az enzim aktív helyét foszforilálják. A kovalens foszforilált enzimkötés nagyon stabil és az enzimet több száz órára inaktíválja. Ezért a szerves foszfátokat irreverzibilis kolinészteráz-gátlóknak nevezik. Igen erősen toxikusak, és rovarirtóként (parathion, malathion), valamint vegyi fegyverként alkalmazzák.

A **kolinészteráz-gátlók hatásai** rendszerint a közvetlenül ható muszkarinagonisták hatásaival egyeznek meg, de emellett a neuromuscularis végkészüléken az ingerület áttevődést is fokozzák. A kolinészteráz-gátlók kevésbé okoznak vasodilatációt, mint a közvetlenül ható agonisták, mivel csak a (kisszámú) kolinerg innervációval rendelkező ereken hatnak. A szimpatikus ganglionok stimulálása szintén a vegyület vasodilatator hatása ellenében működik. A kolinészteráz-gátló csak magas, toxikus dózisokban okoz kifejezett bradycardiát és hypotensiót.

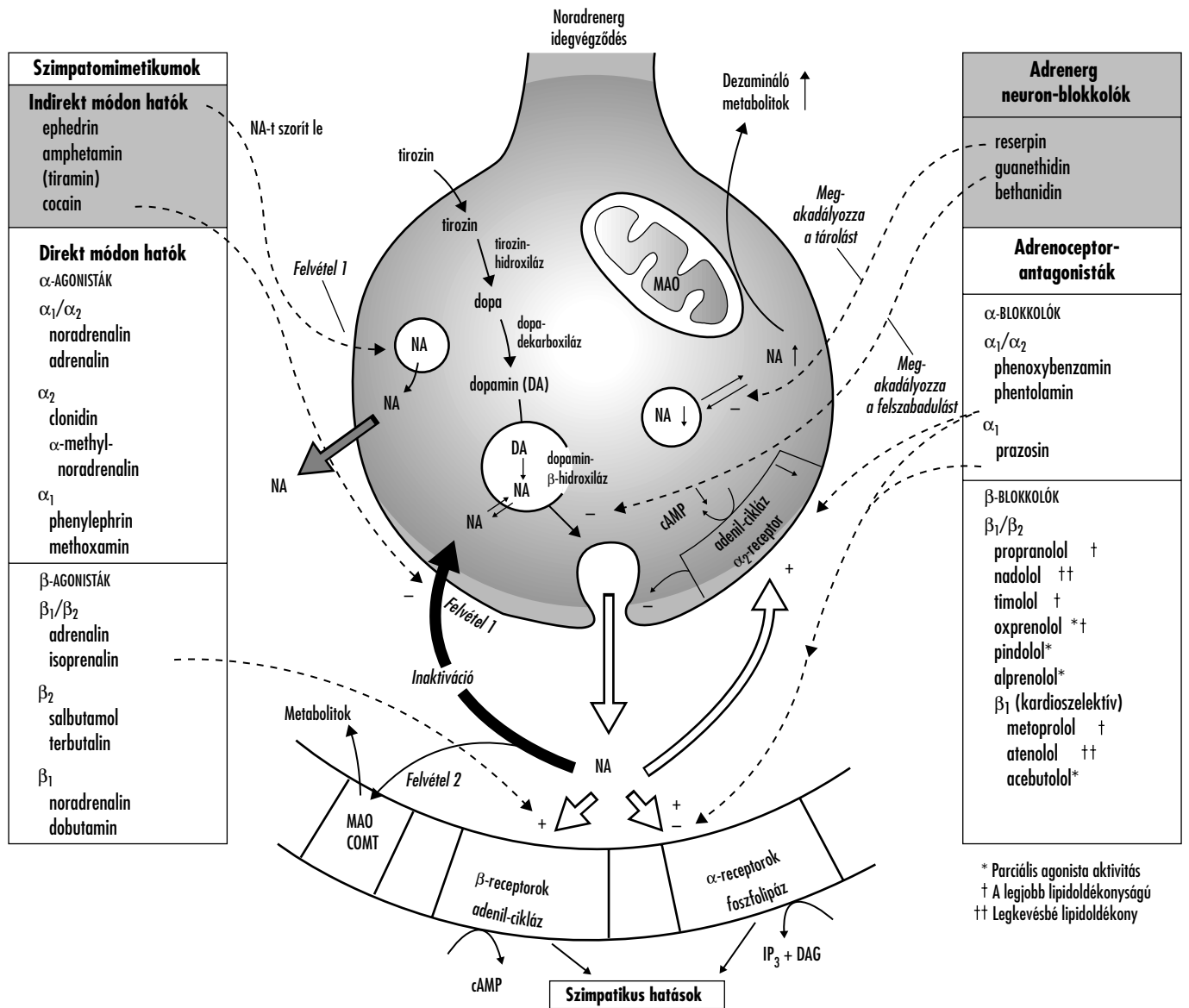
A **toxikus dózisok** kezdetben az erős muszkarin-stimuláció tüneteit okozzák: myosis, nyálfolyás, verejtékezés, bronchus constrictio, bronchusszűkítő, hányás és hasmenés. A nikotinreceptorok fokozott stimulálása depolarizációs neuromuscularis gátlást eredményezhet. Ha a vegyület lipidoldékony (pl. physostigmin, szerves foszfátok) konvulzió, coma és légzésbénulás következhet be. Az erősen nukleofil vegyületek (pl. **pralidoxim**) képesek a szerves foszfátok által kezdetben létrehozott foszfát-enzim kötést bontására és az enzim „regenerálására”. Később ez már nem lehetséges, mivel egy „öregedési” folyamat felerősíti a foszfát-enzim kötést.

KOLINERG RECEPTOR-ANTAGONISTÁK

A **ganglion blokkolók** hypotensiót, mydriasis, szájszárazságot, kiszáradást, constipatiót, vizelet-visszatartást és impotenciát okoznak. A trimetaphant különböző sebészeti beavatkozásokkor alkalmazzák kontrollált hypotensió létrehozására.

Muszkarinreceptor-antagonisták. Az **atropin** a természetben a nadragulyában (*Atropa belladonna*) fordul elő. Gyenge centrális hatású stimuláns különösen a nucleus vagusban, és alacsony dózisban gyakran okoz bradycardiát. Magasabb dózisban tachycardiát hoz létre. A **hyoscin** (*scopolamin*) az atropinnál erősebb szedatívum és gyakran okoz álmoságot és emlékezetkiesést (amnesiát). Mindkét vegyület toxikus dózisban izgatottságot, nyugtalanságot, hallucinációt és comát eredményez. A muszkarinreceptor-antagonisták hatásmechanizmusát a 7. fejezet ábrájának áttanulmányozásával érthetjük meg. Ennek alapján világossá válik, hogy ezek a vegyületek miért okoznak pupillatágulást, homályos látást, szájszárazságot, székrekedést és vizeelési problémákat.

9. A szimpatikus idegrendszerre ható gyógyszerek



A szimpatikus idegrendszer fontos szerepet játszik egyes szervek, így a szív és a perifériás erek szabályozásában (15. és 18. fejezet). A szimpatikus idegvégződésekből felszabaduló neurotranszmitter a noradrenalin (\Rightarrow), de a stressz bizonyos formáira válaszként a mellékveséből adrenalin is felszabadul. Ezek a catecholaminok túlnyomórészt visszavétellel (reuptake, \blackrightarrow) inaktíválódnak.

A **szimpatomimetikumok** (balra) olyan vegyületek, amelyek részben vagy teljes mértékben utánozzák a noradrenalin és adrenalin hatását. Hatásukat, vagy **közvetlenül** az α - és/vagy β -adrenoceptorokon (balra, nyitott oszlop), vagy **közvetett** módon a preszinaptikus idegvégződéseken (fent balra), rendszerint noradrenalin- (\Rightarrow) felszabadulást eredményezve fejtik ki. Az adrenoceptor stimuláció hatásait a 7. fejezet ábráján lehet látni.

A **β_2 -adrenoceptor-agonisták** bronchusdilatációt okoznak, ezért az asthma kezelésére alkalmazzák (11. fejezet). Használják még méhizomzat elernyesztésére koraszülések megelőzésében. A **β_1 -adrenoceptor-agonistákat** (dobutamin) időnként súlyos szívelégtelenségben alkalmazzák a szív kontrakciós erejének fokozására (18. fejezet). Az **α_1 -agonistákat** (pl. phenylephrin) pupillatágítóként (10. fejezet), valamint számos, közismert készítményben érszűkítőként alkalmazzák. Az **α_2 -agonisták**, elsősorban a clonidin és a methyldopa (amely α -metil-noradrenalinná, hamis transzmitterre alakulva fejt ki hatását) centrálisan ható hypotensív gyógyszerek (15. fejezet).

A szimpatomimetikus aminok, amelyek elsősorban **noradrenalin-felszabadulást** (release-t, pl. amphetamin) okozva hatnak, a noradrenalinra jellemző α/β szelektivitásúak. Az ephedrin, amellyel hogy noradrenalin-felszabadulást okoz, direkt hatással is rendelkezik. Hatásai az adrenalinra emlékeztetnek, de annál sokkal tartósabbak. Az

ephedrin nagy centrális izgató, míg az amfetamin, amely még könnyebben jut be az agyba lényegesen jobb kedélyállapot- és éberségstimuláló, valamint az étvágyat is csökkenti. Az amfetamin és a hozzá hasonló vegyületek jelentős abusus potenciállal rendelkeznek, ezért klinikai alkalmazásuk ritka (31. fejezet).

A **β -adrenoceptor-antagonisták (β -blokkolók)** (lent jobbra) fontos gyógyszerek a hipertensio (15. fejezet), az angina pectoris (16. fejezet), az arhythmiai (17. fejezet) és a glaucoma (10. fejezet) kezelésében. Az **α -adrenoceptor-antagonisták (α -blokkolók)** (középen jobbra) klini-

A noradrenalin nagyaffinitású transzportfolyamat révén bekövetkező visszavétele során (1. típusú felvétel) „befogja” (recapture) a felszabadult transzmitter zömét és ez a noradrenalin hatásának felfüggesztését meghatározó folyamat. A szövetekben hasonló (extraneuronális) transzportrendszer (2. típusú felvétel) létezik, amely azonban kevésbé szelektív és kevésbé könnyen telíthető.

A MAO (monoamin-oxidáz) és a COMT (katechol-O-metiltranszferáz) a katecholaminokat lebontó és szervezetszerte előforduló enzimek. A MAO és a COMT gátlása csak gyengén fokozza a szimpatikus ideg ingerlésére adott választ, vagy az parenterálisan bejuttatott katecholamin (NA, A) hatását, mivel azok túlnyomórészt visszavétel révén inaktiválódnak.

Az α_1 -adrenoceptorok posztzinaptikusan helyezkednek el. Aktivációjuk számos szövetben (pl. simaizom, nyálmirigyek) fokozza az inozitol-trifoszfát és ennek következtében a citoplazma kalciumtartalmát (1. fejezet), amely beindítja az izom-összehúzódást (kivéve a beleit) vagy a mirigy szekréciót.

Az α_2 -adrenoceptorok a noradrenerg idegvégződéseken helyezkednek el. A receptorok noradrenalinra történő aktiválása csökkenti a további transzmitter-felszabadulást oly módon, hogy egyrészt gátlódik az adenil-cikláz enzimaktivitás, másrészt az akcióspotenciál alatt csökken a Ca^{2+} -beáramlás.

A β -adrenoceptorok aktiválása stimulálja az adenil-ciklázot, valamint fokozza az ATP átalakulását cAMP-vé. A cAMP „másodlagos messenger”-ként működik és a receptoraktiválást fiziológiai válaszhoz köti (1. fejezet).

SZIMPATOMIMETIKUMOK

A közvetett módon ható szimpatomimetikumok szerkezete a noradrenalin szerkezetéhez hasonlít, amely bőven elegendő, hogy 1. típusú felvétellel transzportálódjanak az idegvégződésekbe, ahol kiszorítják a vesiculákban tárolt noradrenalint a citoplazmába. A noradrenalin egy részét a MAO enzim metabolizálja, de a maradék hordozó-mediált transzporter révén szabadul fel és aktiválja az adrenoceptorokat.

Az amfetamin a MAO-val szemben ellenálló. Perifériás (pl. tachycardia, hipertensio) és centrális stimuláló hatásai elsősorban katecholamin-felszabadító hatásának köszönhetőek. A D-amfetamin (dexamfetamin) narcolepsiában és bizonyos esetekben hiperkinesisben szenvedő gyermekeknél alkalmazzák. Az amfetamin-szerű vegyületekkel szemben gyakori a dependencia (31. fejezet).

A cocain, amellel helyi érzéstelenítő (5. fejezet) szimpatomimetikum is, mivel gátolja a noradrenalin visszavételét az idegvégződésekbe. Erős központi idegrendszeri stimuláns, ami kedvelt abusus okozó szerré tette (31. fejezet).

A közvetlenül ható szimpatomimetikumok hatása emberben receptor-specifitásuktól (α és/vagy β) és a kiváltott kompenzatórikus reflexektől függ.

kai alkalmazásuk korlátozott. A szelektív α_1 -antagonista prazosint hipertensioiban alkalmazzák. Az irreverzibilis antagonistát phenoxybenzamin a phaeochromocytomában nagy mennyiségben kiáramló katecholaminok α -adrenerg-hatásának gátlására adják. Számos α -blokkolót alkalmaztak (és alkalmaznak ma is) az elzáródással járó perifériás érbetegségek kezelésére, rendszerint kevés sikerrel.

Az adrenerg neuron-blokkolók (fent jobbra) kiürítik a noradrenalint az idegvégződésből (pl. reserpin), vagy meggátolják annak kiáramlását. Ezeket a vegyületeket hypotensívumként alkalmazták (15. fejezet).

Az adrenalin és noradrenalin a bélben elbomlanak és a felvétel, valamint metabolizmus következtében parenterálisan adva is rövid hatásúak. Az adrenalin a szívfrekvencia és a szívizom összehúzóerejének fokozásával (β_1 hatás) emeli a vérnyomást. Az erek α -receptorainak stimulálása vasoconstrictiót (zsigerek, bőr), míg a β_2 receptorok stimulálása vasodilatációt (vázizom) okoz, és a teljes perifériás ellenállás ténylegesen csökkenhet.

A noradrenalin vasculáris β_2 -receptorokra gyengén, vagy egyáltalán nem hat. Így az α -receptor mediált vasoconstrictiót nem gátolja. A létrejövő vérnyomás-emelkedés reflexesen lassítja a szív működését és rendszerint elnyomja a szívfrekvenciára kifejtett közvetlen β_1 -stimuláló hatást.

A parenterálisan adott adrenalin igen fontos alkalmazási területe az anaphylaxiás shock kezelése (11. fejezet).

β -receptor szelektív gyógyszerek. Az isoprenalin szelektíven stimulálja a β -receptorokat növelve a szívfrekvenciát és a szívizom összehúzóerejét, valamint vasodilatációt vált ki. Ezek a hatások a diastolés és az átlagos artériás középnyomás csökkenését eredményezik, miközben a systolés nyomás alig változik.

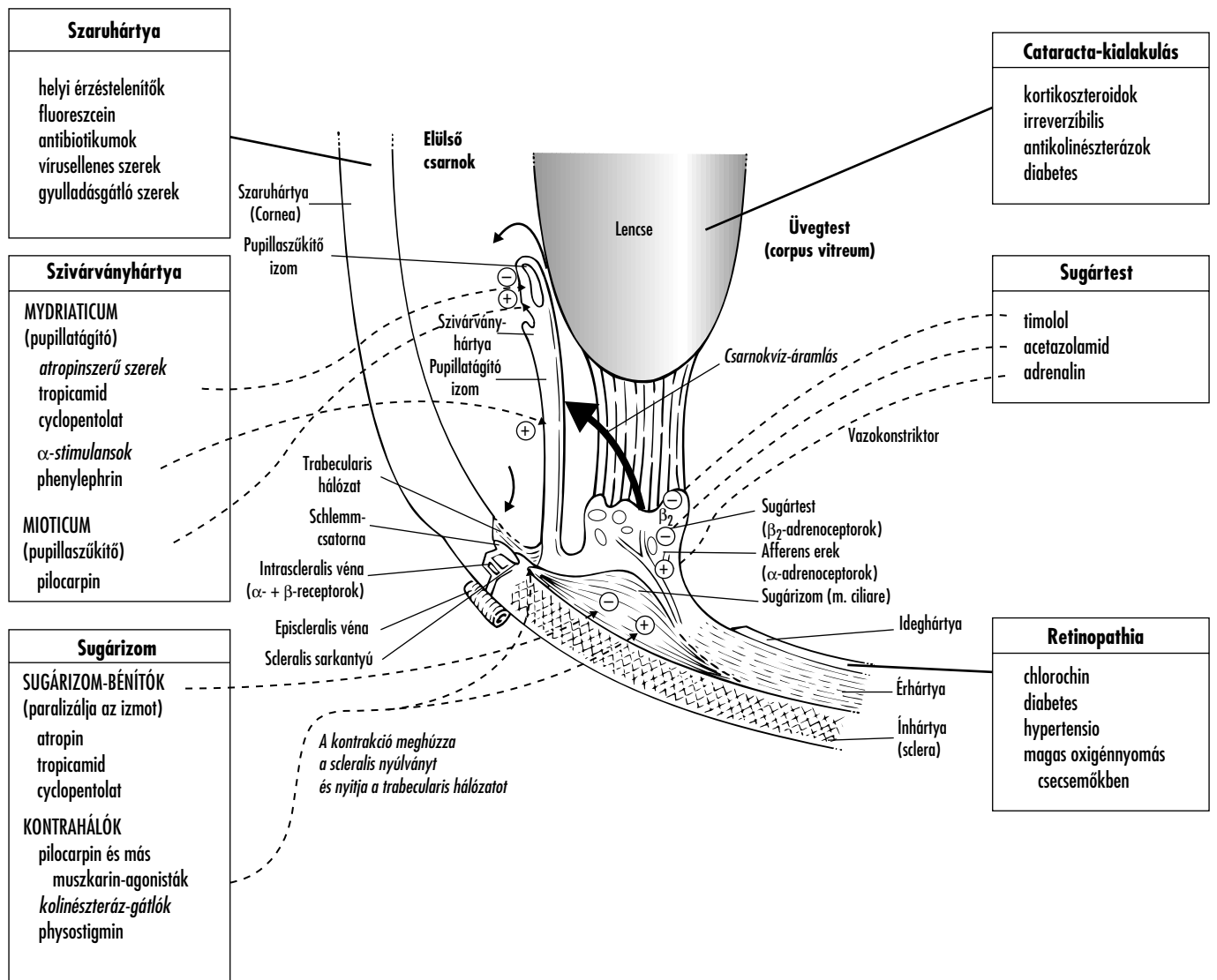
A β_2 -adrenoceptor-agonisták viszonylag szelektív vegyületek, így olyan dózisban okoznak bronchusdilatációt, amely minimális szívhatással rendelkezik. A MAO-enzimre rezisztensek és valószínűleg nem kerülnek felvételre a neuronokba. Legfőbb alkalmazási területük az asthma kezelése (11. fejezet).

ADRENOCEPTOR-ANTAGONISTÁK

A α -blokkolók csökkentik az arteriolák és vénák tónusát, a perifériás rezisztenciát és hypotensiót okoznak (15. fejezet). Megfordítják az adrenalin presszorhatását, mivel a β_2 -mediált vasodilatator hatásokat nem gátolja az α -mediált vasoconstrictio és a perifériás rezisztencia-csökkenés (az adrenalin hatás fordítottja). Az α -blokkolók reflex tachycardiát okoznak, ami a nemszelektív vegyületek esetében, amelyek a szív preszinaptikus α_2 receptorait is blokkolják, kifejezettebb, mivel a NA fokozott felszabadulása tovább stimulálja a szív β -receptorait. A szelektív α_1 -antagonista prazosin viszonylag kismértékű tachycardiát okoz.

A β -blokkolók lipidoldékonyságukban és kardioszelektivitásukban különböznek egymástól. Gátolják a β_1 -receptorokat, és egyformán hatásosak a vérnyomáscsökkentésben és az angina megelőzésében. Az erősen lipidoldékonyak gyorsabban szívódnak fel a bélből, erőteljesebb a first-pass metabolizmusuk a májban, és gyorsabban eliminálódnak. Nagy valószínűséggel bejutnak az agyba is és centrális hatásokat okoznak (pl. rémálmok). Kardioszelektivitásuk csak viszonylagos és magasabb dózisokban csökken. Mindazonáltal, a szelektív β_1 -blokkád, úgy tűnik, kevésbé okoz perifériás vasoconstrictiót (hideg kezét és lábat) és nem csökkenti a terhelésindukált hipoglykaemiára adott választ (a májban a glikoneogenezis β_2 receptor mediált). A kardioszelektív vegyületek olyan mértékű β_2 -aktivitással is rendelkezhetnek, hogy az asthmás betegeken súlyos bronchospasmust váltanak ki, ezért ezeknél a betegeknél kerülni kell a β -blokkolók használatát. Néhány β -blokkoló intrinszc szimpatomimetikus aktivitással rendelkezik (azaz parciális agonisták, 2. fejezet). Ennek a tulajdonságnak a klinikai jelentősége vitatott, de lásd a 16. fejezetet.

10. A szem és betegségeinek farmakológiája



A szem lényegében egy folyadékkal feltöltött „gömb”, amelynek külső felszíne a szívós, kollagénben gazdag ínhártya (sclera). A normális **int-raocularis (szem-) nyomás (IOP)** kb. 15 Hgmm, amelyet a sugártestben (➔) képződött és a trabecularis hálózaton keresztül a Schlemm-csatornába (↪) juttatott csarnokvíz szabályoz. A nyílt zugú **glaucomában** (zöldhályog) az IOP 24 Hgmm felett marad, mivel a trabecularis hálózat patológias elváltozásai csökkentik a csarnokvíz elfolyását. A megemelkedett nyomás végül is károsítja a szemideget, így azt, rendszerint gyógyszer segítségével, csökkenteni kell. Ezt kétféle módon érhetjük el, vagy a csarnokvíz elfolyását fokozzuk, amelyre a **muszkarin-agonisták**, mint pl. a **pilocarpin** (*lent balra*) alkalmas, vagy a csarnokvíz termelődését csökkentjük, amely többféle gyógyszerrel is elérhető (*középen jobbra*) de különösképpen a β -blokkoló **timolollal**.

A szem külső felszínén az ínhártya a **szaruhártyában** folytatódik (*fent balra*), amely áttetszőségét a kollagén lamellák szabályos rendezettségétől kapja. Számos felszíni beavatkozás, mint pl. a tonometria (az IOP mérése) és a szaruhártyáról történő idegentest-eltávolítás **helyi érzéstelenítő** alkalmazását teszi szükségessé. A szaruhártya epithelium

sérült területének feltárására gyakran juttatnak **fluoresceint** a szembe, amely a festék hatására élénk zöld színűre festődik. Az allergia, vagy a vegyszeres marás okozta **szaruhártya-gyulladást** lokális gyulladásgátlókkal kezelik (33. fejezet). Fertőzések kezelésére nem alkalmazzák a gyulladásgátlókat, kivéve hatékony kemoterápiás szerrel együtt adva. Ennek oka, hogy a gyulladásgátlók csökkentik a szem fertőzésekkel szembeni ellenálló képességét.

A **szivárványhártya (iris)** (*középen balra*) két izomhoz kapcsolódik, a pupillaszűkítőhöz, amelyet paraszimpatikus és a pupillatágítóhoz, amelyet szimpatikus idegek innerválnak. Így, a muszkarinreceptor-antagonisták és az α -adrenoceptor-agonisták **elernyesztik** a pupillát (**mydriasis**), míg a muszkarinreceptor-agonisták és az α -adrenoceptor-antagonisták **összehúzzák** a pupillát (**miosis**).

A paraszimpatikusan innervált **sugárizom** (m. ciliaris) összehúzódása (*lent balra*) „vastagítja” a szemlencsét és ezzel a közellátásra teszi alkalmassá. A muszkarinreceptor-antagonisták **bénítják** a sugárizmot (**cycloplegia**) és ezzel gátolják a közellátáshoz való alkalmazkodóképességet, míg az agonisták elősegítik az alkalmazkodást ezzel viszont a távollátás esik ki.

A **lencse** (*középen fent*) a szemnek az a szabályozható része, amely fénytörő képességét biztosítja. A lencse homályosságát cataractának (szürkehályog) nevezik. Bizonyos gyógyszerek, mint pl. a kortikoszteroidok, cataractát okozhatnak.

A retina (szivárványhártya) a központi idegrendszer részét képezi, de feltehetőleg a hatékony vér–agy gát miatt gyógyszerekkel nehezen befolyásolható. A retinát esetenként gyógyszerek (pl. chlorochin, chinin, etambutol), vagy újszülöttekben a magas oxigéntenzó is károsíthatja.

Sugártest (*corpus ciliare*). A sugártest nyúlványai erekkel jól ellátott területet alkotnak és itt termelődik a csarnokvíz. A ciliáris hám, amely ATP-áz és karboanhidráz tartalmaz, szelektíven Na^+ -t abszorbeál a stromából és a csarnokzugba továbbítja, amely csak a csarnokvíz felőli oldalon nyitott. A csarnokzugban uralkodó hiperozmolalitás eredményeképpen a csarnokvíz a stroma felől folyamatosan áramlik. A ciliáris hám áteresztő, ezáltal jelentős mértékű passzív filtrációt tesz lehetővé, amelynek révén a csarnokvíz akár 30%-a is képződhet ultrafiltrációval.

Trabecularis hálózat. A csarnokvíz a pupillán átáramolva a Schlemm-csatornába ömlik, amely az ínhártya felszínén elhelyezkedő kör alakú csatorna a szaruhártya szélén. A csatorna tetejét a szitaszerű trabecularis hálózat képezi, amelyen a csarnokvíznek át kell jutni, mielőtt véglegesen beleömlik az episclerális vénákba.

GLAUCOMA

A glaucoma a szembetegségek azon csoportja, amelyeknek közös jellemzője a rendellenesen magas szemnyomás (IOP) és a látás végleges elvesztése, ha nem időben kerül sor kezelésére. 40 éves kor felett a lakosság kb. 1%-ában fordul elő. Ophthalmoscopos vizsgálattal a szemfenék bemélyedtnak látszik (*excavatio retinae*) az idegrostok pusztulása miatt. Glaucomában az idegkötegek roncsolódásának mechanizmus nem tisztázott, de szerepet játszhatnak benne mechanikai és/vagy ischémiás tényezők. A betegség leggyakoribb formája a nyílt zugú glaucoma (idült glaucoma simplex). A zárt zugú glaucomában a szaruhártya és a szivárványhártya közötti zug rendellenesen kicsi. Néha a zug teljesen zárt, így meggátolja a csarnokvíz elfolyását és emiatt a szemnyomás gyorsan emelkedik. Mivel glaucomás rohamokban az ideghártya folyamatos károsodása következhet be, ezért a nyomást a lehető leggyorsabban csökkenteni kell pilocarpin szemcsepp gyakori becseppentésével, szükség esetén intravénás *acetazolamid* és intravénás hipertóniás manitol (ozmotikus hatású szer) kombinálásával a csarnokvíz levezetésére. Az acetazolamid a sugártestben gátolja a karboanhidráz hatását és megakadályozza a hidrogén-karbonát képződést. Ez a nátriumtranszport és a csarnokvíz termelődésének csökkenéséhez vezet, mivel a hidrogén-karbonát- és a nátriumtranszport összekapcsolt folyamatok.

A **pilocarpin** terciér amin, amely azonnal átdiffundál a szaruhártyán a csarnokvízbe. A sugárizom összehúzása révén csökkenti a szemnyomást. Ez meghúzza a sclerális nyúlványt, és ennek eredményeképp a trabecularis hálózat kifeszül és szeparálódik. A folyadékutak megnyílnak és a csarnokvíz elfolyása növekszik.

A **physostigmin** ritkán alkalmazzák glaucomában a kontakt allergiás reakciók fellépése következtében. Az irreverzibilis kolinészteráz-gátlók, mint például az *echotiophat*, igen gyakran okoznak cataractát.

Az összes paraszimptomimetikum miosist okoz, amely gyenge esti látás és „homályos látás” panaszokat okoz. Az akkomodációs spasmus, amely homályos látást okozva fokozza a közellátást, rendszerint nem okoz problémát abban a korosztályban, amelyben a glaucoma kifejlődhet. Bizonyos betegek azonban ezt a hatást nem képesek tolerálni.

β -Blokolók. A **timolol** a nyílt zugú glaucoma kezelésének elsőszámú gyógyszeres lehetősége. A sugártestnyúlványok β_2 -adrenoceptorainak gátlásával csökkenti a csarnokvíz termelődést. Emellett a timolol gátolja a β -receptorokat a sugárnyúlványt ellátó afferens erekben. A kialakult vasoconstrictió csökkent ultrafiltrációt és csarnokvíz-termelődést eredményez. A timolol nem rendelkezik a pilocarpin szemre kifejtett kellemetlen mellékhatásaival, de a szisztémás keringésbe jutva az asztmásokban hörgőgörcsöt, vagy az arra érzékeny betegekben bradycardiát okoz. Éppen ezért, a β -blokkolókat (még a β_1 szelektív antagonistákat is) kerülni kell az asztmában, szívelégtelenségben, szívblokkban és bradycardiában szenvedő betegeknél.

Az **adrenalin** és az α -adrenoceptor stimulánsok a sugártest afferens vérereinek α -mediált vasoconstrictiója révén csökkentik az IOP-t. Ezzel összetéveszthető módon, az α -antagonisták és a β -adrenoceptor-antagonisták (különösképpen a β_2 -stimulánsok) szintén csökkentik a szemnyomást. Ezek a vegyületek inkább a csarnokvíz kiáramlási sebességét és nem a termelést csökkentik, valószínűleg az intersclerális és/vagy episclerális erek dilatációja révén. A **guanetidín** fokozza és megnyújtja az adrenalin hatását, meggátolva annak felvételét a szövetekbe.

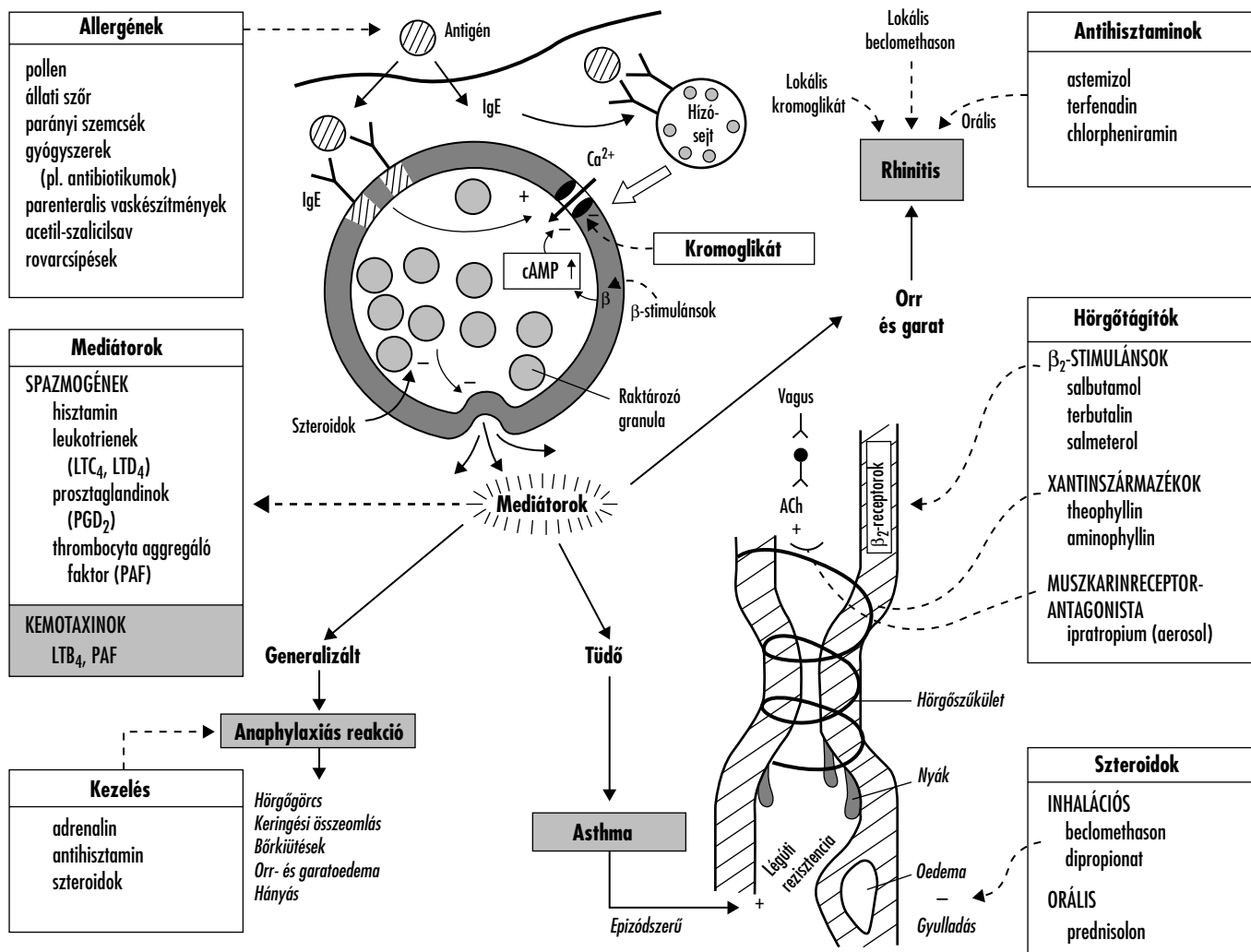
A **lézeres trabecularis műtét** a gyógyszeres terápia alternatív gyógymódja glaucomában. Helyi érzéstelenítés mellett, a sebész argon-, vagy dióda-lézert alkalmaz, amellyel kb. 100 egyenletesen elhelyezkedő laesiót ejt a trabecularis hálózat belső felszínén. A lézeres „égések” helyi heges összezsugorodást okoznak, ez nyomást gyakorol a szomszédos, kezeletlen szövetre, teret nyílnak meg a trabecularis hálózatban, és a csarnokvíz elfolyás fokozódhat. Zárt zugú glaucomában YAG-lézert (itrium-alumínium-gránát) lehet alkalmazni, hogy a szivárványhártya perifériája megnyíljon. Ez meggátolja az iris akut glaucomát kiváltó előremozgását, amely mozgás rendszerint a csarnokvíz pupillán keresztüli elfolyásának részleges gátlásából fakad.

Amíg a zárt zugú glaucomában a módszer előnye egyértelmű, addig ugyanez nem mondható el a nyílt zugú glaucomás betegekről, mivel a rendelkezésre álló adatok nem bizonyítják meggyőzően, hogy akár a gyógyszeres, akár a lézeres kezelés befolyásolná a betegség javulását hosszú távon.

MYDRIATIKUMOK

Az ophthalmoscopiához (szemtükrözéshez) **mydriasis** (a pupilla tágulata) szükséges. A leggyakrabban erre a célra használt szemcseppek a viszonylag rövidhatású muszkarin-antagonista **tropicamid** és **cyclopentolat**, amelyek mind mydriasiszt, mind sugárizombénulást (cycloplegia) okoznak. Az α -adrenoceptor stimuláns **phenylephrin** is használhatjuk mydriasis kiváltására anélkül, hogy a pupilla fényreflexét, vagy akkomodációját befolyásolná. A vizsgálat befejeztével **physostigmin** vagy **pilocarpin** szemcseppet alkalmazva antagonizálhatjuk a mydriatikumot, bár erre ritkán kerül sor. A phenylephrin mydriasis az α -antagonista **thymoxaminnal** függeszthető fel. A mydriasis maga kiválthatja az akut zárt zugú glaucoma megjelenését az arra hajlamos, rendszerint 60 év feletti betegeknél.

11. Asthma, rhinitis és anaphylaxiás reakció



Az asthmát, a rhinitist (szénanáthát) és az anaphylaxiás reakciót (szűrkített területek) ugyanaz az alapfolyamat váltja ki: az IgE antitest hozzátartozik a hízósejthez (fent balra) és ugyanennek az antigénnek (⊗) az ismételt hatására **mediátorok** (középen balra) keletkeznek és szabadulnak fel, miközben a hízósejt degranulálódik. Amennyiben a mediátorok felszabadulása lokalizált, az rhinitist (fent jobbra) vagy asthmát (lent jobbra) vált ki, míg az erős, generalizált felszabadulás – amely ritka, de életveszélyes – anaphylaxiás reakciót eredményez a méhcsípés, penicillin vagy más gyógyszerek hatására. Az ezeket a reakciókat kiváltó antigéneket **allergéneknek** (fent balra) nevezzük.

Az **asthma bronchiale** gyulladással járó betegség, amelyben a légutak átmérője, oedema hatására, krónikusan beszűkül és instabillá válik. A roham során a beteg zihál és légzési nehézségeinek oka hörgögörcs, nyálkahártya-oedema és fokozott nyákképződés (lent jobbra). Végül a krónikus asthma irreverzibilis változásokat hoz létre a légutakban (lent jobbra). Ha az akut roham allergiás eredetű, akkor ezt **külső eredetű, extrinsic asthmának** nevezzük. Amennyiben a betegség eredete nem nyilvánvalóan allergiás reakció, akkor a **belső eredetű, intrinsic asthma** megjelölést alkalmazzuk.

A mérsékelt és közepes súlyos asthmában jelenleg az elsőként válasz-

tandó gyógyszerek a rövid hatású inhalációs β₂-adrenoceptor agonisták (β₂-stimulánsok, jobbra középen). Ha a β-receptor-agonistákat naponta többször is kell alkalmazni, akkor a terápia inhalációs szteroidokkal vagy kromoglikátokkal egészül ki (lent jobbra). Még súlyosabb asthmában a rövid hatású β-receptor-agonistákat megtartva nagy dózisú inhalációs szteroidot, és ha szükséges második vonalbeli szerek pl. inhalálható salmeterolt, inhalálható ipratropiumot (muszkarinreceptor-antagonista), orális lassan felszabaduló theophyllint alkalmaznak. Egyes betegek csak orális szteroidokkal kezelhetők (rendszerint prednisolon, 33. fejezet).

Az **akut, súlyos asthmás roham** (status asthmaticus) – amikor a beteg rendszeresen használt gyógyszerei nem elegendők – esetenként végzetes is lehet, ezért az ilyen eset sürgősségi ellátást, kórházi felvételt igényel.

Az **anaphylaxis** (lent balra) azonnali **adrenalin** (9. fejezet) adást kíván, amelyet 10 perces időközökben intramuscularis injekció formájában adnak mindaddig, amíg a vérnyomás és a pulzus nem javul. Az adrenalin követően intravénás antihisztaminok (pl. chlorpheniramin) adása

koszteroidok igen hatékonyak. A kromoglikát tartalmú szemcseppek az allergiás conjunctivitisben nyújtanak értékes segítséget.

Az **IgE** a reagin antitestek legnagyobb osztálya. Az allergiás betegekben a specifikus antitestszintek a normál értékek 100-szorosára emelkedhetnek. Az antitest F_c részének kötődése a hízósejt receptorához, majd a szomszédos IgE molekulák antigénnel képzett keresztkötése, Ca^{2+} -beáramlást is magába foglaló mechanizmus révén degranulációt indít el.

A **hízósejtek**, amelyek a legtöbb szövetben megtalálhatók, a szervezet hisztaminraktárai. A hízósejt citoplazmájának granuláiban a hisztamin a heparinhoz és ATP-hez kötötten tárolódik. Normális körülmények között a hisztamin-felszabadulás Ca^{2+} -beáramláshoz kötött. Mivel, az intracelluláris cAMP-szint emelkedésekor a sejtmembrán Ca^{2+} -permeabilitása csökken, a cAMP-szintézist stimuláló (β_2 -adrenoceptor agonisták), vagy a lebomlását gátló gyógyszerek (xantinok) csökkentik a hisztamin-felszabadulást.

Mediátorok. Az asthmás roham kezdeti szakaszát elsősorban a bronchiális simaizmok spasmusa okozza, amelyet a hízósejtekből felszabaduló *spasmogének* (balra középen) váltanak ki. Számos asthmásban egy második, késleltetett fázis jelentkezik, amely kemotaxinok (balra középen, satírozott) felszabadulásától ered, és amely gyulladásosejteket, különösen eosinophil sejteket vonz. Ez a gyulladásosejtes folyamat vasodilatációt, oedemát, nyákszekréciót, valamint bronchusspasmust okoz és ezek a folyamatok kezdetben reverzibilisek. Ugyanakkor, a bronchiális epithelium folyamatos sérülése és a simaizom hipertrofiája végső soron a légutak irreverzibilis elzáródásához vezet. A károsodást úgy tűnik elsősorban az eosinophil granulákból (különösen az eosinophil fő bázikus protein és granulá-peroxidáz) felszabaduló anyagok okozzák.

HÖRGŐTÁGÍTÓK

β -Adrenoceptor stimulálók. A légutak simaizmait csak néhány adrenerg idegrost idegzi be, ugyanakkor nagyszámú β_2 -receptor helyezkedik el rajtuk, amelyek izgatása hörgőtágulatot okoz. A β -adrenoceptorok aktiválása elernyeszti a simaizmokat az intracelluláris c-AMP-szint emelésével és ez aktiválja a protein-kinázokat. Ez gátolja az izomösszehúzódást foszforilálva és gátolva a miozin-könnyűlánc kinázt. A β_2 -agonistákat, mint például a **salbutamol** rendszerint inhaláció útján adják. Ezek a vegyületek nem specifikusak, de a bronchodilatációt kiváltó dózisokban a β_1 -hatás (cardialis stimuláló hatás) rendszerint nem észlelhető. Nem kívánt mellékhatásaik a finom tremor, feszültségérzet és tachycardia, de ezek inhalációs adás esetén rendszerint nem okoznak problémát. Az orális adás általában gyermekeknek előnyös és azoknak a betegeknek, akik az aerosolt nem tudják használni. A **salmeterol** hatása sokkal tartósabb a salbutamolnál, de lassabban fejlődik ki, ezért nem használják a tünetek csökkentésére. Egyes vizsgálatok szerint a rendszeres, és a „szükségesnél” gyakrabban alkalmazott inhalációs β_2 -agonisták adása az asthma rosszabbodásához vezet, bár ennek oka nem tisztázott.

Az **ipratropium** muszkarinreceptor-antagonista és hatékony bronchodilatator, feltehetőleg azért, mivel csökkenti a vagusreflex okozta hörgőszűkületet, amely a légúti érző (irritáló) receptorok hisztaminnal történő stimulálásának eredménye. Az ipratropiumot inhalációként adva, ritkán atropinszerű mellékhatásokat okoz.

Xantinok. A **theophyllin** a gyermekek számára előnyös, akik nem tudják az inhalációt alkalmazni, valamint azon felnőtteknek, akiken a roha-

mok elsősorban éjszaka jelentkeznek. A theophyllin gyakran okoz nemkívánt mellékhatásokat még az olyan, orálisan lassan felszabaduló theophyllin készítmények alkalmazásakor is, amelyek 12 órán keresztül is hatásosak. A hányás, fejfájás, álmatlanság és alhasi diszkomfort még akkor is gyakori, ha a plazmakoncentráció a terápiás tartományba (10–20 mg/l) esik. 25 mg/l felett toxikus hatások lépnek fel, így súlyos arrhythmia és epilepszia szerű convulsio, amely végzetes is lehet. Nem tisztázott, hogy az asthmásokban a theophyllin hogyan hozza létre a hörgőtágulatot. A theophyllin gátolja a foszfodiészterázt és emeli a sejt cAMP-szintjét. Az a koncentráció, amely gátolja a legtöbb foszfodiészterázt magasabb, mint a terápiás tartomány, de van némi bizonyíték arra, hogy az enzim egyik altípusa a légutak simaizmaiban sokkal érzékenyebb erre a gyógyoszerre.

KROMOGLIKÁT

A kromoglikát profilaktikum, és az akut rohamban nem hatásos. Egyes betegekben (különösen gyermekekben) gyulladásgátló hatással rendelkezik, ugyanakkor nehéz megjósolni, melyik betegben lesz jótékony hatása a szernek. A kromoglikátot rendszeresen kell adagolni és jótékony hatása több hét elteltével alakul ki. Hatásmechanizmusa tisztázatlan. Úgy hathat, hogy csökkenti a bronchusokban lévő érzékelő idegek érzékenységét és megszünteti a helyi reflexeket, amelyek a gyulladást rontják.

GLÜKOKORTIKOIDOK

A szteroidok asthmában jelentősen növelik a légutak átmérőjét, csökkentve a hörgőnyálkahártya gyulladásosejtes reakcióit (pl. oedema és nyák hypersecretio) és módosítva az allergiás reakciókat. A szteroidok orális adása számos súlyos mellékhatással társulhat (33. fejezet), de kivéve a magas dózisokat, ezek asthmában az aerosolos adásmód révén elkerülhetőek (pl. **beclomethason**). Az inhalált szteroidok rendszerint 3-7 napig hatékonyak, de egyes betegeknek, ahol minden más terápia eredménytelen, orális szteroid adására is szükség lehet. A szteroid tartalmú orrspray-k (pl. **beclomethason**, **budesonid**) igen hatékonyak a rhinitisben és különösen hatásos az nasalis congestioban szenvedő betegeknek, akik nem reagálnak az antihisztaminokra.

AKUT SÚLYOS ASTHMA

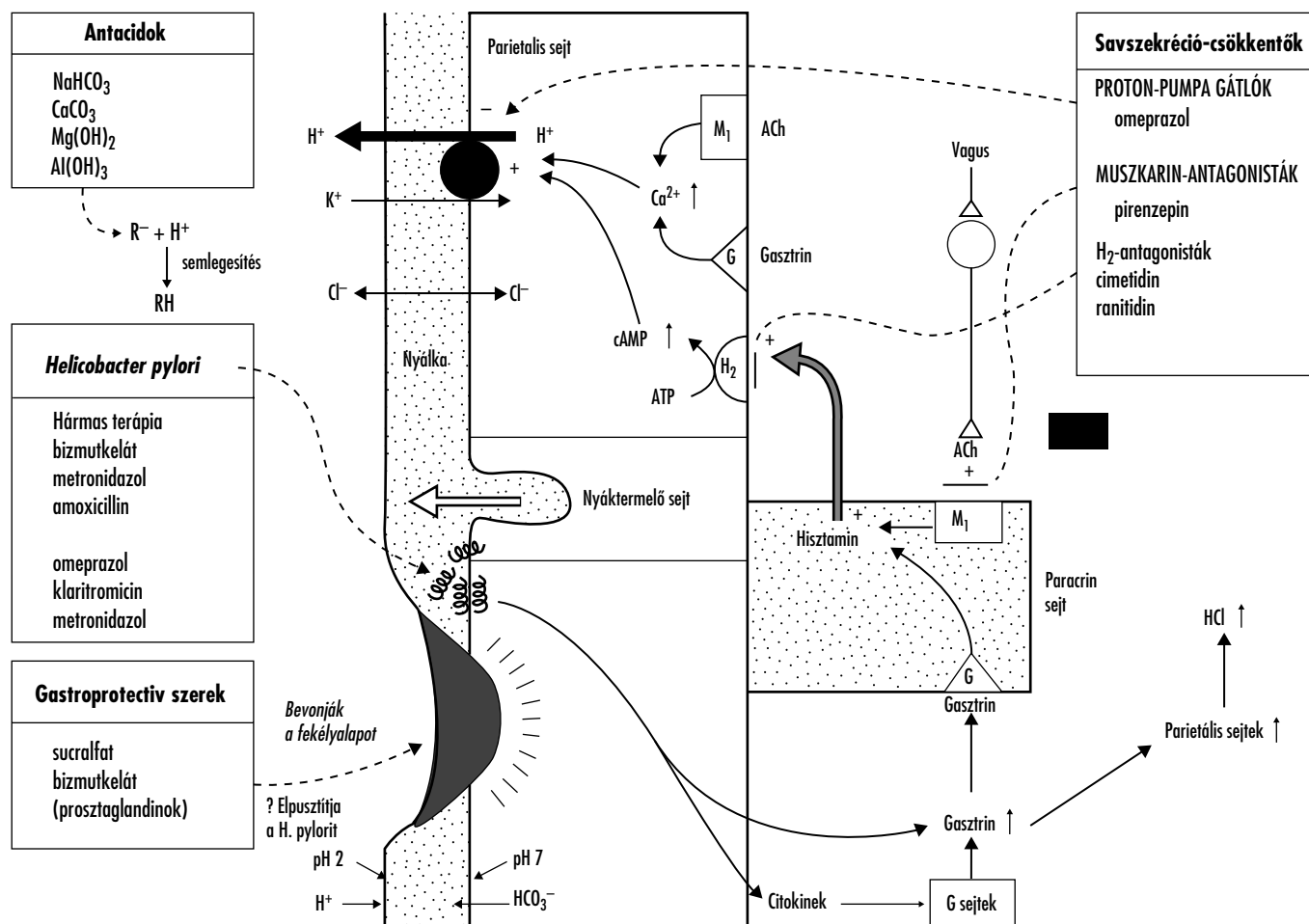
Ilyen esetekben az **oxigént** az aerosolban vagy intravénás injekcióban adagolt β_2 -agonistával (pl. **salbutamol**) együtt adják. Ezt követően iv. **hydrocortisont** adnak, amely azonban még jó néhány óráig nem hat (33. fejezet). A **ipratropium** aerosol szükség esetén szintén hasznos lehet, bár vizeletürítési nehézségeket okozhat. Ha ez a terápia hatástalan, akkor az iv. aminophyllin infúzió segíthet, de erre kevés a bizonyíték. Esetenként mesterséges lélegeztetésre is szükség lehet.

ANTIHISSZTAMINOK

A H_1 -hisztaminreceptor antagonistákat olyan allergiás reakciók kezelésében alkalmazzák, mint a rhinitis, urticaria (csalánkiütés), gyógyszer-érzékenységi kiütések (exanthema), pruritis, valamint rovarcsípések és -szúrások. A régebbi antihisztaminok (pl. **chlorpheniramin**, **trimeprazin**, **promethazin**) antimuszkarin hatásúak is és átjutnak a vér-agy gáton, ezért gyakran okoznak álmoságot és pszichomotoros depressziót. Az újabbaknak (pl. **astemizol**, **terfenadin**) nincs atropinszerű hatása, és mivel nem jutnak át a vér-agy gáton, ezért pszichomotoros károsodást sem okoznak, ugyanakkor kevésbé hatásosak. A terfenadin és az astemizol ritkán okoznak szív arrhythmiait. Nem adhatók együtt más proarrhythmogén szerekkel, mint pl. triciklusosok, antidepresszán-

12. Gyomor–bél rendszere ható gyógyszerek

I. Ulcus pepticum



Az **ulcus pepticum** (peptikus fekély) megnevezés a gyomor és a nyombél felső szakaszán elhelyezkedő minden olyan fekélyre értendő, ahol a gyomornedv sósav- és pepszintartalma a nyálkahártyával érintkezik. Az ulcus pepticum kezelésében hatékony gyógyszerek a **gyomorsav-szekréciót csökkentik (jobbra)** vagy a **nyálkahártya ellenálló képességét fokozzák** a sav-pepszin hatással szemben (*lent balra*).



A **parietalis (fali) sejtek** sósav szekréciója (\rightarrow) **H₂-hisztamin-antagonistákkal (jobbra)** csökkenthető és ezek a fekély kezelésére elsődlegesen alkalmazott gyógyszerek. Az **omeprazol** látszólagos savmentességet képes létrehozni a parietalis sejtekből a gyomorba H⁺-ionokat juttató protonpumpa irreverzibilis gátlásával (●). A vegyület igen hatékonyan segíti elő a fekély gyógyulását, még a H₂-antagonistákra rezisztens betegekben is. A bélrendszerre viszonylag szelektív hatású kolinerg M₁-muszkarin-antagonista **pirenzepin**, szintén csökkenti a savszekréciót, de kevésbé hatékonyan, mint a H₂-blokkolók, és ritkán használják. Ennek ellenére a pirenzepinnel elért gyógyulás sebessége összemérhető a H₂-antagonistákéval. A **gastroprotectív**, „nyálkahártya-erősítők” (*lent balra*) a fekély alapjához kötődve (*balra*, ■) elősegítik a fekélygyógyulást. A folyamat **fizikai védelmet** nyújt és a nyáktermelő

sejtekből (■) származó HCO₃⁻ felszabadulás révén visszaállítja a nyálkahártyában (\rightleftharpoons) a normál pH-értéket.

A peptikus fekélyek, bármennyire is gyógyulnak, folyamatos gyógyszeresedés hiányában gyakran kiújulnak. Kétségtelen tény, hogy bizmutkelátok adása esetén ez a folyamat lassúbb, bár oka ismeretlen. A hatás jórésrel a bizmut antibakteriális hatásának tulajdonítható, mivel a gyomor krónikus *Helicobacter pylori* (●) fertőzése feltehetőleg a fekélyképződés egyik kóroki tényezője. A *H. pylori* fertőzés krónikus hypergastrinaemiához vezet, amely stimulálja a savképződést és ulcust okoz (*lent jobbra*). A *H. pylori* eradikáció (kiirtás) antibiotikum kombinációt igényel (*középen balra*), de ha a terápia sikeres, úgy tűnik sokkal kisebb az esélye, hogy az ulcus visszatér

Az **antacidok (fent balra)** olyan bázisok, amelyek a gyomorsavat semlegesítve a gyomor üregének pH-értékét emelik (*középen balra*). Számos emésztési zavarban nyújtanak hatékony kezelést és ulcus pepticum, valamint oesophagus reflux esetén csökkentik a tüneteket. Számos kombinációs készítmény – amelyek rendszerint magnézium- vagy alumínium-sókat tartalmaznak – található ma forgalomban.

A **parietalis sejtek** savat szekretálnak a gyomorba. Ez speciális H^+/K^+ ATP-áz (protonpumpa) révén történik, amely az intracelluláris H^+ extracelluláris K^+ -ra cserélődését katalizálja. A HCl szekrécióját a vagus postganglionáris idegrostjaiból (*ábra jobb fele*) felszabaduló **acetil-kolin** (ACh) és az antralis nyálkahártyához tartozó G-sejtekből a véráramba juttatott **gasztrin** stimulálja. Ez akkor következik be, ha a gyomornyálkahártya receptorai (ételekből származó) aminosavakat és peptidket érzékelnek a gyomorban, valamint gyomortágulatot a lokális és hosszan futó reflexpályákon keresztül.

Bár a parietalis sejtek muszkarin- (M_1 -) és gasztrin- (G-) receptorokat is tartalmaznak, mind az acetil-kolin, mind a gasztrin elsősorban közvetett módon fejt ki hatását, a parietalis sejtekhez közel fekvő paracrin sejtekből (*jobbra*, ) felszabaduló **hisztamin** révén. A hisztamin ezután lokálisan hat () a parietális sejteken, ahol a hisztamin H_2 -receptorok aktiválása emeli az intracelluláris cAMP-szintet, és fokozza a savszekréciót. Mivel az acetil-kolin és a gasztrin is indirekt módon szabadítanak fel hisztamint, így mind a vagus ingerlése, mind a gasztrin okozta savszekréció, H_2 -antagonistákkal csökkenthető.

A kolinerg agonisták H_2 -antagonisták jelenlétében erőteljesen fokozzák a savszekréciót, arra utalva, hogy a vagusból felszabaduló ACh meghatározott mértékben hozzá tud férni a parietális sejtek muszkarin-receptoraihoz. A fali sejtekre közvetlenül ható gasztrin savszekrécióra kifejtett hatása gyenge, de ezt erősen fokozza a hisztaminreceptorok aktivált állapota.

VÉDŐFAKTOROK

Nyákréteg. A nyákréteg (kb. 500 μm vastagságú) fizikai gátat képez a gyomor és a proximális vékonybél felszínén és nyákos gélt hoz létre, amelybe HCO_3^- ürül. A gélmátrixban a HCO_3^- semlegesíti a gyomorüreg felől bediffundáló savakat. Így, pH-gradiens alakul ki és a gyomornyálkahártyát semleges pH-n tartja, még akkor is amikor a gyomortartalom pH-értéke 2. A gyomornyálkahártya prosztaglandin E_2 -t és I_2 -t szintetizál, és ezek az anyagok a feltételezések szerint a nyák és a hidrogén-karbonát szekréció serkentése, valamint a nyálkahártya véráramlásának fokozása révén citoprotektív hatást fejtenek ki.

FEKÉLYTERÁPIÁBAN ALKALMAZOTT SZEREK

Savszekréció csökkentők

Hisztamin H_2 -receptor-antagonisták. A **cimetidin** és **ranitidin** orálisan gyorsan felszívódik. Gátolják a hisztamin hatását a parietalis sejteken, és ezáltal csökkentik a savszekréciót. Enyhítik az ulcus pepticum okozta fájdalmat, és fokozzák a fekélygyógyulást. A mellékhatások előfordulása ritka. A cimetidin gyengén antiandrogén hatású, és ritkán gynaecomastiát okoz. A cimetidin a citokróm P-450 rendszerhez is kötődik és csökkenti más gyógyszerek (pl. warfarin, phenytoin és theophyllin) májban történő metabolizmusát.

Protonpumpa gátlók. Az **omeprazol** semleges pH-n hatástalan, de savas közegben két különböző típusú molekulává rendeződik át, amelyek a H^+/K^+ -ATP-áz (protonpumpa) – ez felelős a parietalis sejtekből történő H^+ -ion transzportért – reaktív szulfhidril csoportjaival reagálnak. Ily módon, az enzim irreverzibilisen gátolt, és a savszekréció csak új enzim szintézise után indulhat meg. A hatásmechanizmus a súlyos gyo-

morav-hiperszekréciótól Zollinger-Ellison-szindrómában szenvedő betegeknél különleges jelentőségű. Az egyébként ritka kórképet a hasnyálmirigy gasztrint elválasztó szigetsejtes tumorja okozza. A hatásmechanizmus másik terápiás jelentőségű területe a reflux oesophagitis, ahol a súlyos fekélyesedés más gyógyszerekre rendszerint rezisztens.

A *H. pylori* mozgékony, spirál alakú Gram-negatív bacillus, amely mélyen a mukóza rétegben található, ahol a pH = 7,0 ideális a fejlődéséhez. A baktérium bizonyos mértékig áttöri az epitheliális sejtfelszínt és az erős ureáz aktivitása révén termel ammónia, valamint a baktérium saját toxinjai károsíthatja a sejtet. A *H. pylori* fertőzés okozta gastritis éve-kig, vagy egész életen át megmarad, és fokozott gasztrin-felszabadulással társul, amely fokozza a HCl termelődését. A megnövekedett gasztrin-felszabadulás a gyulladásból származó citokineknek tulajdonítható, amelyek szintén veszélyeztetik a nyálkahártya védelmet. A hypergastrinaemia okozta trophicus hatások növelik a parietális sejtek mennyiségét ezáltal túlzott sav-szekréciót képes kiváltani a gasztrin. A duodenumban, a sav mucosa sérülést és gastricus fenotípusú metapláziás sejteket indukál. Ezeknek a sejteknek a krónikus gyulladása fekélyképződéshez vezet. A *H. pylori* eradikációja jelentősen csökkenti a savszekréciót és gyógyítja a duodenális, és valószínűleg a gyomorfekélyt is. A „**standard hármas terápia**” bizmutot, metronidazolt és amoxicillint (2 héttig adva) tartalmaz. A kezelés a betegek kb. 70-80%-ban (eradikálja) a *H. pylorit* de gyakoriak a mellékhatások (hányás, hasmenés). Az omeprazol, clarithromycin és metronidazol a betegek 95-100%-ában 1 hét alatt elpusztítja a *H. pylorit* és kevesebb a mellékhatás. A metronidazol rezisztencia ugyanakkor egyre növekvő probléma lehet.

Gastroprotectív szerek. A **bizmut-kelát** feltehetően a sucralfathoz hasonló módon hat. Igen erős az affinitása a nyálkahártya glikoproteinekhez, különösen a fekélyes kráterek elhalt szöveteiben, amelyet a polimer-glikoprotein komplex alkotta védőréteg von be. A **sucralfat** pH = 4 alatt polimerizálódik, és igen „ragadós” gélt képez, amely erősen hozzátapad a fekélykráter aljához. A bizmutok megfeketitheti a fogakat és a székletet. A bizmutot és a sucralfatot éhgyomorral kell adni, ellenkező esetben a táplálékban lévő fehérjékkel képez komplexet.

ANTACIDOK

Az antacidok emelik a gyomor üregének pH-értékét. Ez fokozza a kiürülés sebességét és ezért az antacidok hatása rövid. Fokozódik a gasztrin-felszabadulás is, és ez serkenti a savelválasztást, ezért a feltételezett-nél nagyobb mennyiségű antacid adása szükséges (sav rebound; „visszacsapás” jelenség). Gyakori, nagy dózisú antacid segíti a fekélygyógyulást, de az ilyen kezelés csak ritkán gyakorlati jelentőségű.

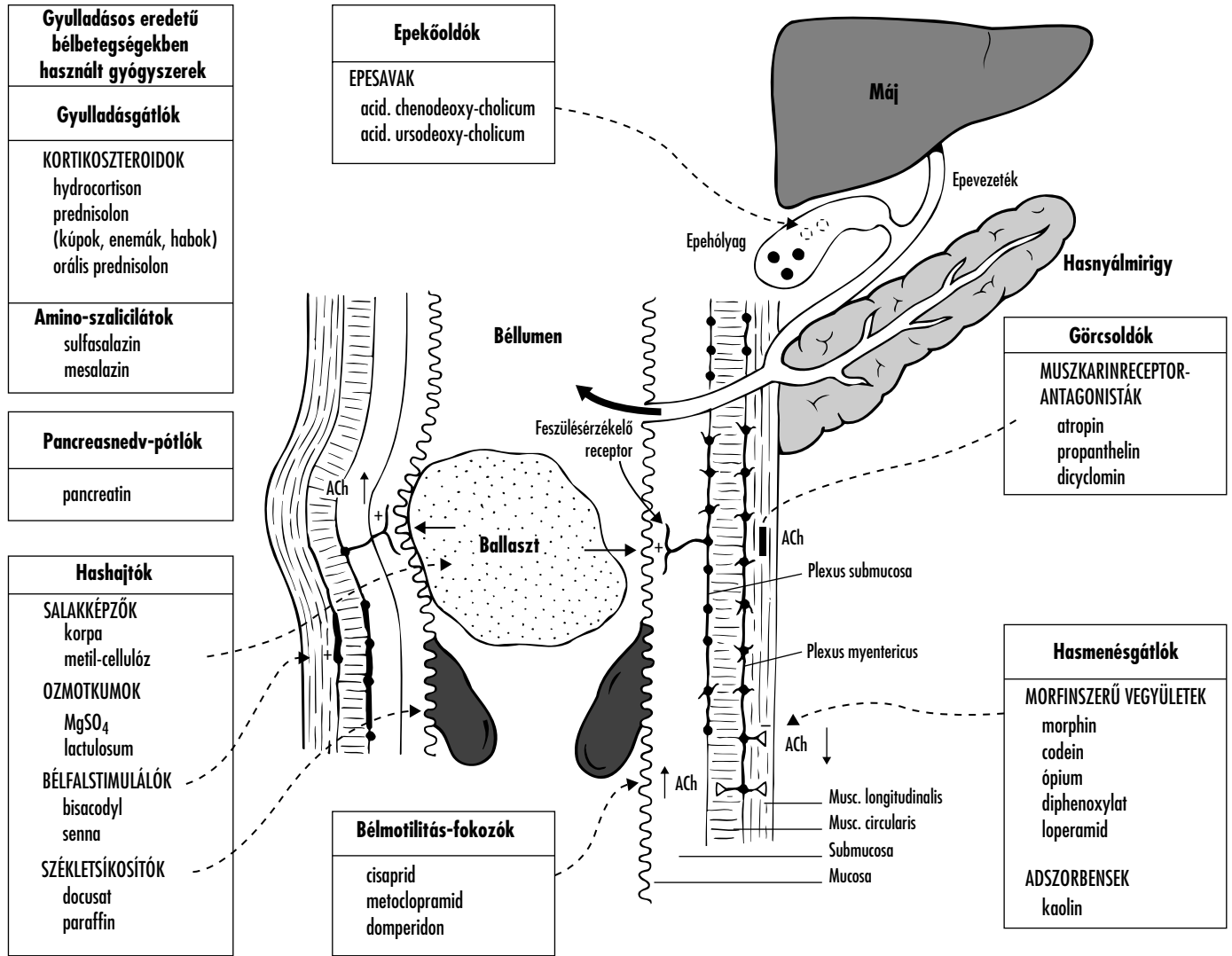
A **nátrium-hidrogén-karbonát** (szódabikarbóna) az egyetlen használható, vízdoldékony antacid. Hatása gyors, de átmeneti, és magas dózisban a felszívódott hidrogén-karbonát szisztémás alkalosist okozhat.

A **manézium-hidroxid** és a magnézium-triszilikát vízben oldhatatlanok és hatásuk meglehetősen rövid. A magnézium laxatív hatású és így, hasmenést okozhat.

Az **alumínium-hidroxid** hatása viszonylag lassúbb. Az Al^{3+} ionok bizonyos gyógyszerekkel komplexet képeznek (pl. tetraciklinek) valamint székrekedést okoznak. A magnézium- és alumíniumvegyületek keveréke a motilitásra kifejtett hatás minimalizálására használható.

13. Gyomor–bél rendszere ható gyógyszerek

II. A bélmotilitás és epeszekréció befolyásolása



A bélösszehúződás, valamint a sav- és enzimkiválasztás a vegetatív idegrendszer szabályozása alatt áll. A vegetatív idegrendszer belekhez futó ága a ganglionaris idegköteg (→↔), amely komplex összeköttetéseiellátja a simaizomzatot, a mucosát (bélnyálkahártyát) és az ereket. A paraszimpatikus ganglionba (✱), egyrészt a vagus felől külső izgató, másrészt szimpatikus gátló rostok futnak.

A **paraszimpatomimetikumok** (pl. **carbachol**, **neostigmin**) fokozzák a motilitást, és bélgörcsöt, hasmenést okozhatnak. Igen ritkán az ileus paralyticus (8. fejezet) kezelésére alkalmazzák ezeket. Sokkal előnyösebb a plexus myentericusból acetil-kolint felszabadító **motilitásfokozók** (lent középen) alkalmazása, amelyek az oesophagus reflux és a gyomor pangás kezelésére alkalmasak. A **hashajtók** (laxatívumok) (lent balra) a bél motilitásának fokozására és a székelés elősegítésére szolgáló gyógyszerek. A **salakképző hashajtók** (☒) a mucosa feszüléssérző receptorait ingerlik. A **bélfalstimuláló hashajtók** a plexus myentericust izgatják, míg néhány egyéb gyógyszer, mint **székletsíkosítók** (lubrikánsok) (■) hatnak.

A muszkarinreceptor-antagonisták (fent jobbra) a gyomor–bél traktus motilitását csökkentik, így az irritabilis colon szindrómában a görcsök enyhítésére (**görcsgátlók**) alkalmazzák őket. A **hasmenésgátlók** (lent jobbra) közé tartoznak a bélmotilitás gátló szerek. Hasmenés esetén a víz- és elektrolitvesztés pótlása azonban általában sokkal fontosabb, mint a gyógyszeres terápia, különösen kisgyermekeknél és fertőzések hasmenésben.

Colitis ulcerosaban és Crohn-betegségben a kortikoszteroid és aminoszalicilát **gyulladásgátlókat** (fent balra) alkalmazzák. A szisztémásan adagolt szteroidok mennyiségének csökkentésére a kezelést immunoszuppresszáns **azathioprin**nel (40. fejezet) szokták kiegészíteni.

A nyombélbe (duodenum) az epe a májból (fent jobbra) és a pancreasnedv a hasnyálmirigyből (jobbra □) az Oddi-sphincterrel szabályozott közös beszájadzáson keresztül (→) jut. Az **epesavakat** (fent középen) néha a koleszterintartalmú epekövek (●) oldására alkalmazzák. Ha nincs, vagy csökkent a pancreasnedv-elválasztás, akkor **pancreasenzim-pótlót** (balra középen) adnak orálisan.

A **metoclopramid** és a **domperidon**, mint dopamin antagonisták vegyületek a kemoreceptor trigger zónában lévő centrális dopamin receptorok gátlása révén fejtik ki hányinger- és hányáscsökkentő hatásukat (lásd még 30. fejezet). A vegyületek fokozzák emellett a gyomor-összehúzó-dást és az alsó oesophagus-sphincter tónust, azaz a gyomortartalom továbbítását elősegítő mechanizmusokat. A metoclopramid és domperidon bélmozgást fokozó hatása inkább a plexus myentericus acetyl-kolin felszabadulást fokozó, semmint dopamin antagonisták hatásukkal magyarázható. A **cisaprid** acetyl-kolin felszabadítás révén szintén fokozza a bélmotilitást, de nincs dopamin antagonisták és antiemetikus hatása.

HASHAJTÓK (LAXATÍVUMOK)

A székrekedést (constipatio) a nem megfelelő székelési gyakoriságból eredő, rendellenesen kemény és száraz széklet jellemzi, amely alhasi diszkomfortot, étvágycsökkenést és rossz közérzetet eredményez. A székelés gyakorisága és a széklet mennyisége a legjobban diétával szabályozható, de különleges esetekben gyógyszer adására is szükség lehet (pl. vastag- vagy végbélműtétek előtt).

A **salakképző hashajtók** a béltartalom növelésével (ballaszt) fokozzák a perisztaltikát. Ide tartoznak az emészthetetlen poliszacharidok, mint például a cellulóz (korpa), a metil-cellulóz. Az **ozmotikus hashajtók** ozmózis hatás révén vizet tartanak vissza, és ezzel fokozzák a bélben a salakanyag mennyiségét. Ilyen szerek a **lactulos**, valamint a rosszul felszívódó ionokat tartalmazó sók (pl. **MgSO₄**, Epsom salts = keserűsót tartalmazó készítmény).

A **stimuláló hashajtók** a nyálkahártyára, vagy a hosszabb gyógyszeres kezeléstől esetlegesen károsodott idegfonatra hatva fokozzák a motilitást. Gyakran okoznak alhasi görcsöket. Az **antrakononok** a **sennában** és a **casarában** lévő prekursor glikozidokból szabadulnak fel és serkentik a plexus myentericus. A bisacodyl valószínűleg az érzékelő idegvégződések stimulálásán keresztül hat.

A **székletsíkositók** a székletet segítik elő, lágyítják (pl. **docusat**) és/vagy síkosítják (pl. **folyékony paraffin**) a székletet és megkönnyítik a kiürülést. A folyékony paraffin tartós használata csökkentheti a zsírszintet. A- és D-vitaminok felszívódását, valamint paraffinomát okozhat.

HASMENÉSGÁTLÓK (ANTIDIARRHOICA)

A fertőzőes eredetű hasmenés igen gyakori betegség, amely a fejlődő országokban magas mortalitást eredményez. A fertőzőes hasmenések legsúlyosabb formái bakteriális eredetűek, ugyanakkor a vírusfertőzés okozta hasmenések sokkal gyakoribbak.

A **bélmotilitás-gátlókat** széles körben alkalmazzák az akut hasmenés gyenge és középerős formáiban a tünetek enyhítésére. Az opiátok, mint például a **morphin**, **diphenoxylat** és **codein** aktiválják a myentericus neuron μ -receptorait és kálium-vezető képességük fokozásával hiperpolarizációt idéznek elő. Ez gátolja az acetyl-kolin-felszabadulást a plexus myentericusból és csökkenti a bélmotilitást. A **loperamid** a legmegfelelőbb opiát a lokális bélhatásokhoz, mivel rosszul penetrál az agyba. Ennélfogva, kevés centrális hatással rendelkezik és valószínűtlen a hosszászokás kialakulása.

Az **adszorbensek**, mint pl. a **kaolin** (bolus alba), mind önmagukban, mind más gyógyszerrel együtt alkalmazva igen népszerűek a hasmenéssel járó betegségek kezelésére, bár jótékony hatásukra kevés a bizonyíték.

Folyadékpótlásos terápia. A toxintermeléssel járó fertőzésekben elektrolitokat és glukózt tartalmazó oldatokat adnak orálisan a kiszáradás kezelésére.

Antibiotikum-kezelést csak bizonyos speciális infekciókban célszerű alkalmazni, mint pl. tetraciklin kezelés kolerában, valamint súlyos bacillaris dysenteriában (vérhasban). Újabban a kinolonok (37. fejezet) tűnnek hatásos ellenszereknek a legjelentősebb hasmenést okozó patogénnel szemben.

A GYULLADÁSOS EREDETŰ BÉLBETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI

A gyulladással eredetű bélbetegségek között két formát különböztetünk meg:

1. a **Crohn-betegség**, amely az egész béltraktust és
 2. a **colitis ulcerosa**, amely csak a vastagbelet támadja meg.
- Az akut roham kezelésében a legfontosabb gyógyszerek a helyi vagy szisztémás gyulladásgátló **kortikoszteroidok**, mint pl. a **prednisolon** (33. fejezet), de súlyos mellékhatásaik alkalmatlanná teszik a tartós kezelésre. Ugyanakkor, az orális **budesonid** (slow release) rosszul felszívódó kortikoszteroid, ezért nem okoz mellékvese szuppressziót. Az **ami-no-szalicilátok** az enyhébb kórképekben mérséklék a tüneteket és a tartós kezelés a gyógyulási szakban csökkenti a visszaesések számát. A **sulphasalazin** 5-amino-szalicilsav és szulfonamid kombinációja. A molekula a vastagbélben a baktériumok hatására az aktív részt képviselő **5-amino-szalicilsavra** és szulfapiridinre hasad. Ez utóbbi felszívódva a szulfonamidokra jellemző nemkívánatos mellékhatásokat okozhat (pl. hányás, bőrkiütés, vérképzési zavarok) (lásd 35. fejezet). Egy újabb, kevésbé toxikus gyógyszer az 5-amino-szalicilátot tartalmazó enterosolvens **mesalazin**, valamint az **olsalazin** (azo-diszalicilát), amely azo-kötéssel kapcsolt két 5-amino-szalicilsav molekulából áll és a baktériumok hatására az azokötés a vastagbélben felhasad. Az 5-amino-szalicilát hatásmechanizmusa egyelőre nem ismeretes.

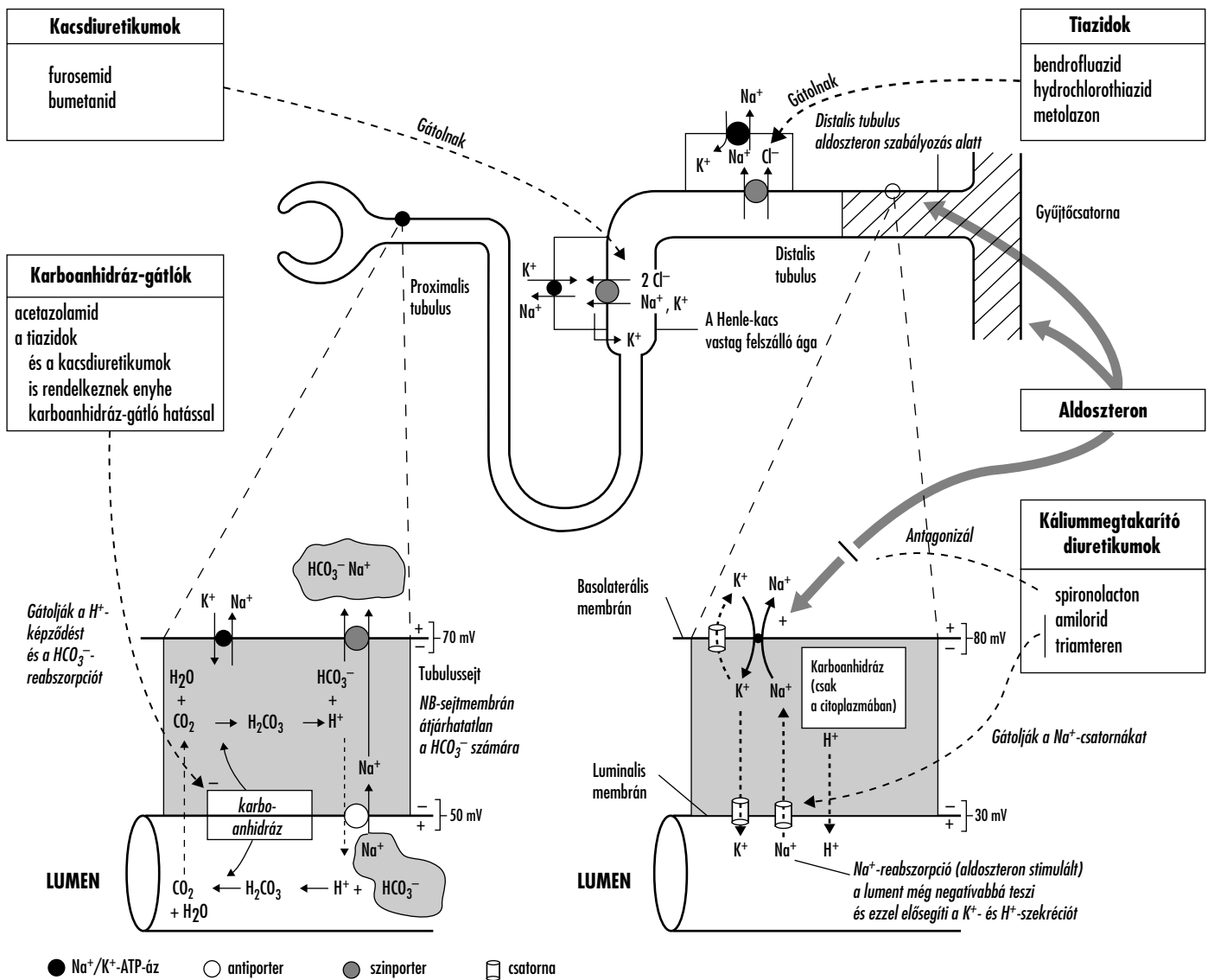
EPEKŐOLDÓK

Az epe koleszterint és epesókat tartalmaz, ez utóbbiak fontos szerepet játszanak a koleszterin oldatban tartásában. A koleszterin-koncentráció emelkedése vagy az epesók csökkenése koleszterinkő-képződést okozhat. Ha a kőképződés hatására a tünetek gyakoribbá válnak, akkor a laparoscopiás cholecystectomy a megoldás. Az apró, el nem meszesedett kövek azonban **kenodezoxikólsav** vagy **ursodezoxikólsav** tartós orális adagolásával esetleg feloldhatók. Ezek az epesavak a koleszterin képződésében részt vevő enzim gátlásával csökkentik az epe koleszterintartalmát. Az ursodezoxikólsav gyakran okoz hasmenést és ritkán májrendellenességeket.

PANCREASENZIM-PÓTLÓ KÉSZÍTMÉNYEK

A pancreasnedv fontos enzimeket tartalmaz, amelyek fehérjéket (tripszin, kimotripszin), keményítőt (amiláz) és zsírokat (lipáz) bontanak le. Bizonyos betegségekben (pl. chronicus pancreatitis, cysticus fibrosis) ezek az enzimek hiányoznak, vagy a mennyiségük csökkent. A hasnyálmirigy-insufficienciában szenvedő betegeknek **pancreatint** adnak, amely proteázt, lipázt és amilázt tartalmazó pancreaskivonat. Mivel az enzimeket a gyomorsav inaktíválja, ezért a betegeket gyakran H₂-receptor-antagonistával (pl. **cimetidin**) előkezelik. Újabban rendelkezünk már bélben oldódó készítményekkel is, amelyekből az enzimek zöme a duodenumban válik szabaddá.

14. A vesére ható gyógyszerek – diuretikumok



A diuretikumok olyan gyógyszerek, amelyek a vesére hatva a vizeletkiválasztást fokozzák. Legtöbbje a tubulusok (*fent*) elektrolit-reabszorpcióját csökkenti. A fokozott elektrolitkiválasztás fokozott folyadék kiválasztással társul, amely az ozmotikus egyensúly fenntartásához szükséges. A diuretikumokat *pangasos szívélégtelenségben*, egyes *vesebetegségekben* és *májcirrhosisban* az oedema csökkentésére adják. Bizonyos vizelethajtókat, nevezetesen a tiiazidokat, széles körben alkalmaznak a *hypertonia* kezelésére, bár tartós vérnyomáscsökkentő hatásukat nem csak diuretikus tulajdonságuknak köszönhetik.

A **tiiazidok** és rokon vegyületeik (*fent jobbra*) alkalmazása biztonságos, orálisan aktívak, de viszonylag gyenge diuretikumok. Sokkal hatékonyabb gyógyszerek a **csúshatású** (high ceiling) vagy **kacsdiretikumok** (loop; *fent balra*). Ezek hatása nagyon gyorsan kialakul, míg hatástartamuk meglehetősen rövid. Mivel hatásuk igen erőteljes (innét a csúshatású diuretikum elnevezés), ezért előfordul, hogy súlyos elektrolitegyensúly-zavart és kiszáradást okoznak. A **metolazon** tiiazidok rokon vegyület, amelynek aktivitása a tiiazidok és a kacsdiretikumok közé esik. Erős szinergista hatást mutat a furosemiddel, így a kombinációjuk

hatékony lehet rezisztens oedemában, valamint a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek. A tiiazidok és a kacsdiretikumok fokozzák a káliumkiválasztást, ezért a hypokalaemia elkerüléséhez káliumpótlás szükséges.

Bizonyos diuretikumok „**káliummegtakarító**” hatásúak (*lent jobbra*). Önmagukban adva a hatásuk gyenge, de mivel káliumretenciót okoznak, ezért a hypokalaemia elkerülésére gyakran tiiazidokkal vagy kacsdiretikumokkal adják együtt.

A **karboanhidráz-gátlók** (*lent a bal oldali ábra*) enyhe diuretikumok és vizelethajtó hatásukért ritkán alkalmazzák őket. Az **ozmotikus diuretikumok** (pl. *mannit*) olyan vegyületek, amelyek a glomerulusban filtrálódnak, de nem reabszorbeálódnak. Az ozmózisnyomással egyenértékű folyadékmennyiséggel együtt választódnak ki és olykor gyógyszer-túladagolás kezelésekként forszírozott diuresisre, agyi oedema kezelésére, valamint műtét alatt diuresis fenntartására alkalmazzák.

A vese a gyógyszerelimináció egyik fő útja és az időskori vesefunkciók csökkenése vagy a vesemegbetegedés jelentős mértékben csökkentheti a gyógyszerek kiürülését.

Az **aldoszteron** stimulálja a distalis tubulusokban a Na⁺-reabszorpciót és fokozza a K⁺- és H⁺-szekréciót. Hat a citoplazma receptoraira (33. fejezet) és a basolateralis membránban a Na⁺/K⁺-ATP-áz, és egy olyan fehérje szintézisét váltja ki, amelyek fokozzák a Na⁺-csatornák permeabilitását. A Na⁺-csatornák még gyorsabb permeabilitás fokozódása jöhet létre a sejtfelszíni aldoszteron-receptorok működése révén. A diuretikumok, a kálium-megtakarítókat kivéve, a distalis tubulusban a Na⁺-beáramlást *fokozzák*, amely *fokozott K⁺-szekréciót* (és exkréciót) eredményez. Magasabb plazma-aldoszteronszintnél ez a hatás jelentősebb, pl. akkor, ha az erőteljes vizelethajtó terápia kiürítette a Na⁺-raktárakat.

A **karboanhidráz-gátlók** csökkentik a proximális tubulusban a hidrogén-karbonát reabszorpciót és ezzel meggátolják a CO₂ hidratációs/dehidratációs reakcióinak katalízisét. Így, a HCO₃⁻, Na⁺ és H₂O kiválasztása fokozódik. A HCO₃⁻-vesztés metabolikus acidózist okoz és azáltal, hogy csökken a vér bikarbonát szintje, a gyógyszerek hatása önszabályozó módon csökkent (self-limiting drugs). A distalis nephronhoz szállított megnövekedett Na⁺-mennyiség fokozza a K⁺-szekréciót. Az **acetazolamid**ot glaucomában alkalmazzák az intraocularis nyomás csökkentésére. Hatását a HCO₃⁻ és az ahhoz kapcsolódó H₂O csarnokvízbe történő szekréciójának csökkentése révén fejt ki (10. fejezet). A vegyületet „hegyi betegség” megelőzésére is alkalmazzák.

THIAZIDOK

A thiazidokat a karboanhidráz-gátlók vegyületekből fejlesztették ki. Ennek ellenére diuretikus hatásuk nincs összefüggésben a karboanhidráz enzimre kifejtett hatásukkal. A thiazidokat széles körben alkalmazzák enyhe szívélgtelenség (18. fejezet), valamint hypertonia (15. fejezet) kezelésére. Ez utóbbi esetben a stroke (agyi érkatasztrófa) gyakoriságát csökkentik. Számos thiazid van forgalomban, de az egyetlen jelentős különbség köztük csak a hatástartamban jelentkezik. A **bendrofluazid**ot széles körben alkalmazzák.

Hatásmechanizmus. A thiazidok elsősorban a *distalis tubulus* elülső szakaszán hatnak, ahol a *NaCl reabszorpcióját gátolják* úgy, hogy a *synporter*hez kötődnek, amely a Na⁺ és Cl⁻ ionok elektroneutrális kótranszportjáért felelős. A Cl⁻, a Na⁺ és az ezeket kísérő H₂O kiválasztása fokozódik. A fokozott Na⁺-beáramlás a distalis tubulusba stimulálja a Na⁺ cseréjét K⁺-ra és H⁺-re, ez pedig fokozza kiválasztásukat, ami hypokalaemiához és metabolikus alkalosishoz vezet.

Nemkívánt mellékhatások. A thiazidok *gyengeséget, impotenciát* és esetenként *bőrkiütést* okoznak. A súlyos allergiás reakciók (pl. thrombocytopenia) ritkák. Metabolikus mellékhatásaik sokkal gyakoribbak. Ezek:

1. A **hypokalaemia** szívarrhythmákat válthat ki, különösen digitális betegekben. Ez a hatás, szükség esetén, káliumpótlással vagy káliummegtakarító diuretikummal történő kombinált kezeléssel előzhető meg.
2. **Hyperurikaemia.** A vér **húgysavszintje** gyakran megemelkedik, mivel a thiazidok a tubulusokban a szerves savakat szekretáló rendszeren keresztül kerülnek kiválasztásra és a szekrécióért a húgysavval versengenek. Ez a folyamat *köszvényt* eredményezhet.
3. A **glukóz tolerancia** romolhat és thiazidok adása kontraindikáltak a nem-inzulin-függő diabeteses betegekben.
4. **Lipidek.** A thiazidok emelik a plazmakoleszterin-szintet, legalábbis a kezelés első hat hónapjában, bár ennek jelentősége kétséges.

KACSDIURETIKUMOK

A kacsdiuretikumokat (rendszerint a **furosemidet**) közepes és súlyos szívélgtelenségben (18. fejezet) a perifériás- és tüdőoedema csökkentésére alkalmazzák. Az akut balkamrai elégtelenség következtében tüdőoedemában szenvedő betegeknek intravénásan adják őket. A thiazidoktól eltérően a kacsdiuretikumok a beszűkült vesefunkciójú betegeken is hatásosak.

Hatásmechanizmus. A kacsdiuretikumok a distalis tubulus elülső szakaszán thiazidszerű hatással rendelkeznek, de sokkal fontosabb, hogy a *NaCl reabszorpciót gátolják a Henle-kacs vastagabb, felszálló szakaszán*. Ez a szakasz nagy NaCl-abszorpció kapacitással rendelkezik, így azok a gyógyszerek, amelyek ezen a szakaszon hatnak, sokkal erősebb vizelethajtók, mint az egyéb diuretikumok. A kacsdiuretikumok hatásukat a lumenális membránon fejtik ki, ahol a Na⁺, K⁺ és 2Cl⁻ együttes transzportját gátolják. (A Na⁺ aktív transzporttal kerül a sejtből az interstitiumba a basolateralis membránban lévő Na⁺/K⁺-ATP-áz-függő pumpa segítségével.) A kacsdiuretikumok specificitása a vese tubulusokban kialakuló magas helyi koncentrációjuknak köszönhető. Ugyanakkor, magas koncentrációban megváltoztathatják a fülben az endolympha elektrolitösszetételét és ez süketiséget okoz.

Nemkívánt mellékhatások. Akárcsak a thiazidok, a kacsra ható szerek is rendelkeznek *hyperglykaemiát, hyperurikaemiát, hypotoniát* és *hypokalaemiát* kiváltó hatásokkal. A káliumvesztés, akárcsak a thiazidoknál, gyakran klinikailag jelentéktelen, kivéve ha az arrhythmianak vannak egyéb rizikófaktorai (pl. digoxin kezelés). A kacsra ható vizelethajtók túlzott alkalmazása (magas dózis, intravénás adás) *süketséget* okozhat, amely irreverzibilis lehet (lásd fent).

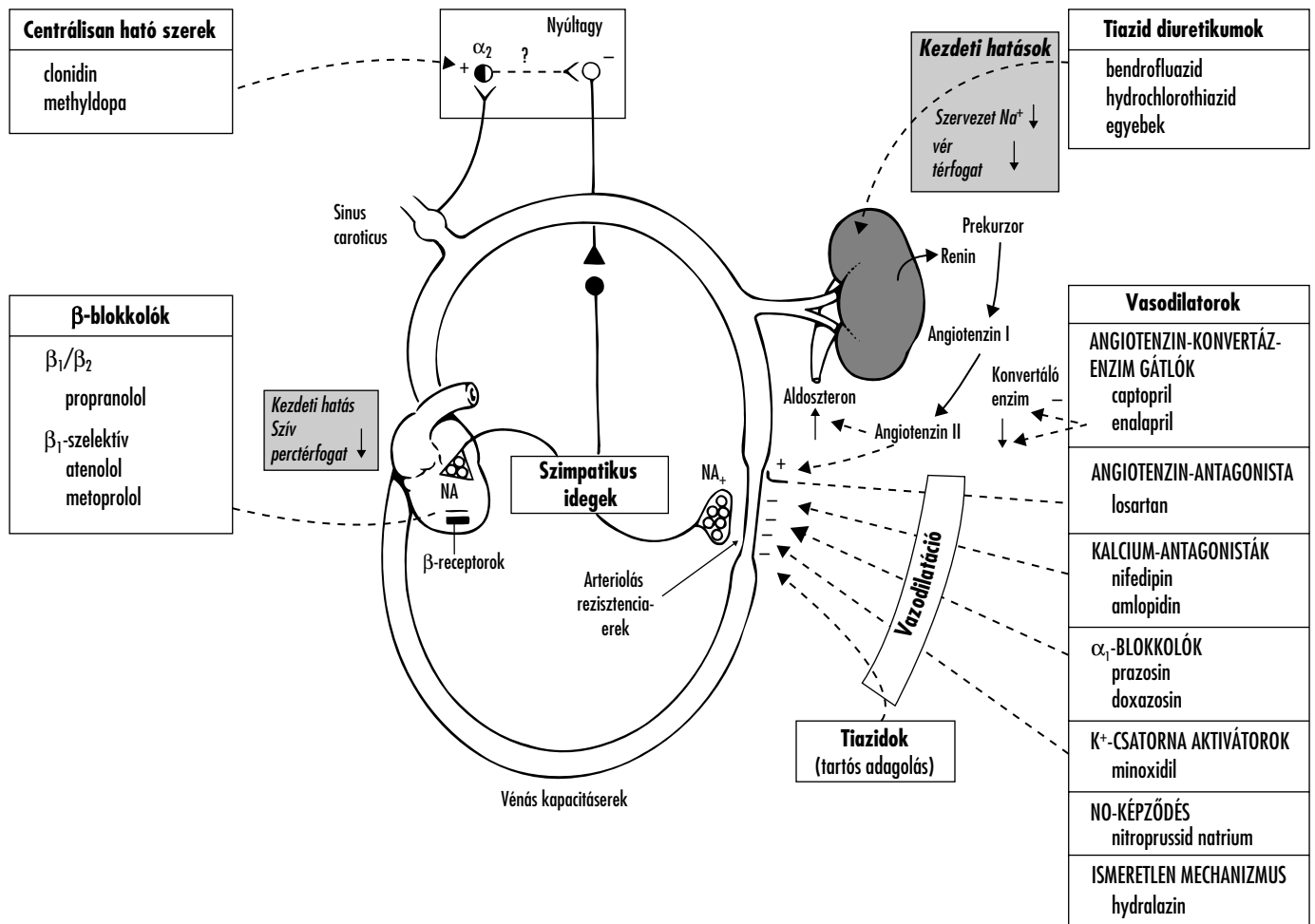
KÁLIUM-MEGTAKARÍTÓ DIURETIKUMOK

Ezek a vegyületek a distalis nephron aldoszteron-érzékeny szakaszán hatnak, ahol a kálium-homeosztázis szabályozása történik. Az *aldoszteron* a Na⁺-reabszorpció stimulálásával negatív potenciált hoz létre a lumenben, ami K⁺- és H⁺-ionokat juttat be (és így fokozza kiválasztásukat). A káliummegtakarító diuretikumok az aldoszteronhatás antagonizálásával (**spironolacton**) vagy a Na⁺-csatornák blokkolásával (**amilorid, triamteren**) csökkentik a Na⁺-reabszorpciót. Ennek hatására a tubuláris epithelium mentén esik az elektromos potenciál és a K⁺-szekréciót elősegítő mechanizmusok gyengülnek. Ezek a *vegyületek súlyos hyperkalaemiát* okozhatnak, különösen a vesekárosodott betegeknél. Hyperkalaemia akkor is felléphet, ha a betegek angiotenzin-konvertáz-enzim-gátlót (pl. captopril) is szednek, mivel ezek a szerek csökkentik az aldoszteron szekréciót.

A **spironolacton** kompetitíve gátolja az aldoszteron-kötődést a citoplazmában lévő aldoszteron-receptorhoz, ezzel fokozza a Na⁺- (Cl⁻ és H₂O-) kiválasztást, és csökkenti az „elektromos potenciálfüggő” K⁺-szekréciót. Gyenge diuretikum, mivel a teljes Na⁺-reabszorpció mindössze 2%-a áll aldoszteronszabályozás alatt. A spironolacton bizonyos metabolitjairól kimutatták, hogy patkányban karcinogének, így a szert ma csak asciteses májbetegeknél és Conn-szindrómában (primer hyperaldosteronismus) szenvedőknél alkalmazzák.

Az **amilorid** és **triamteren** a Na⁺-csatornához kapcsolódva és 1:1 arányban gátolva azokat, csökkentik a distalis nephronban a lumenális membrán Na⁺-permeabilitását. Ez a hatás fokozza a Na⁺- (Cl⁻ és H₂O-), és csökkenti a K⁺-kiválasztást.

15. Hypertoniában alkalmazott gyógyszerek



A magas vérnyomás (hypertonia) csökkenti a várható élettartamot és fokozza a stroke, a koronária betegségek és más célszervbetegség (pl. retinopathia, veseelégtelenség) felléptének valószínűségét. A problémát az okozza, hogy a betegség rizikója a korral fokozódik, és így nem lehet éles vonalat húzni, hogy ki az, akit már kezelni kell, és ki az, akit nem. A 90 Hgmm-nél magasabb diastolés vérnyomású betegek vérnyomását csökkentve csökken a mortalitás és a morbiditás, bár ez csak a lakosság 25%-ára érvényes. Az Egyesült Királyságban általánosan elfogadott elv, hogy ha más rizikófaktor nincsen, a kezelés akkor indokolt ha a diastolés nyomás meghaladja a 100 Hgmm-t és/vagy a szisztémás vérnyomás magasabb mint 160 Hgmm. A vascularis megbetegedések további rizikófaktorai a dohányzás elhízás, hyperlipaemia, diabetes és bal kamrai hypertrophia. A betegek elenyésző részénél renalis vagy endokrin betegségtől származó, szekunder hypertonia fejlődik ki.

A hypertoniás betegek vérnyomásának csökkentése igen fontos, mivel a magas vérnyomás megrövidíti a várható élettartamot, valamint súlyos szövödmények, pl. pangásos szívelégtelenség, agyvérzés, veseelégtelenség és retinopathia okozója. A vérnyomás csökkentése mérsékli a hypertoniások mortalitását és morbiditását (kivéve talán az időskorúakat), de a kezelést, ha egyszer elkezdték, akkor rendszerint egész életen át és megfelelő körülményekkel kell folytatni. A beteget a dohányzás abbahagyására kell készíteni, mivel az a vascularis betegségek önálló és hatványozottan érvényesülő rizikófaktorai.

Egyes, enyhén hypertoniás betegeknél, amennyiben szükséges, elegendő lehet a súlycsökkentés, az alkoholfogyasztás csökkentése és a só-

fogyasztás mérséklése, bár rendszerint gyógyszeres kezelés is szükséges. A hypertonia kezelésében jelenleg az elsődlegesen alkalmazott gyógyszerek a **β-receptor-blokkolók** (középen balra) és a **tiazid-diuretikumok** (fent jobbra). Hatásmechanizmusuk egyik esetben sem tisztázott. A gyógyszerek több csoportja, különböző mechanizmus révén, a vasoconstrictor tónus és így a perifériás ellenállás mérséklésével csökkenti a vérnyomást. Ezek közül a legfontosabbak az angiotenzin-konvertáz-enzim gátlók (**ACE-gátlók**) (középen jobbra), amelyek csökkentik a keringő angiotenzin II (vasoconstrictor hatású vegyület) mennyiségét, valamint a **kalcium-antagonisták** (középen jobbra), amelyek a kalcium vascularis simaizomsejtekbe való belépését gátolják. A többi vasodilatort (lent jobbra) az ACE-gátlók és a kalcium-antagonisták jelentős mértékben kiszorították. A szelektív **α₁-adrenoceptor-antagonisták** ígéretes vegyületek lehetnek, elsősorban azért, mivel megállapították, hogy „kedvező” hatást gyakorolnak a plazmalipidekre. A **centrálisan ható vegyületek** (fent balra) a centrális α₂-adrenoceptorok stimulálásával csökkentik a szimpatikus tónust, de mellékhatásaik miatt jelenleg kevéssé használatosak.

Az enyhe-közepes hypertonia gyakran egy gyógyszerrel is kezelhető (rendszerint tiaziddal vagy β-blokkolóval). Ha ez nem elegendő, akkor a hagyományos módszer két gyógyszer kombinálása (pl. diuretikum és β-blokkoló, diuretikum és ACE-gátló) és szükség esetén egy harmadik szer, rendszerint hosszúhatású α₁-blokkoló mint pl. a doxazosin, bevonása a kombinációs kezelésbe.

A diuretikumok artériás vérnyomást csökkentő hatásának mechanizmusa nem ismeretes. A keringő vér térfogata, a vénás visszaáramlás és a szív perctérfogat-csökkenése folytatódhat a vérnyomás mérséklődik. Ezt követően a perctérfogat visszatér a normális értékre, de a hypotensív hatás megmarad, mivel időközben a perifériás ellenállás csökkent. A vizelethajtóknak a vascularis simaizomra nincs közvetlen hatása, és a vasodilatatio valószínűleg a szervezet Na^+ -tartalmának enyhé, de folyamatos csökkenésével lehet összefüggésben. Ennek egyik lehetséges mechanizmusa, hogy a simaizom Na^+ -tartalmának csökkenése az intracelluláris Ca^{2+} szekunder csökkenését okozza úgy, hogy az izom válaszkészsége mérséklődik. A tiazid-diuretikumok *hypokalae-miát, diabetes mellitust, hyperuricaemiát* (köszvényt) és a plazmalipidek „atherogen” típusú megváltozását okozzák (lásd még a 14. fejezet). A mellékhatások, mint az impotencia és a libido elvesztése sokkal gyakoribbak a tiazidok, mint a β -blokkolók alkalmazása esetében. Ugyanakkor, újabban azt figyelték meg, hogy a tiazidok dózis-hatás görbéje laposabb és a vérnyomás csökkentésére manapság alkalmazott alacsony tiazid dózisok jelentéktelen anyagcserehatásokat okoznak.

β -ADRENOCEPTOR ANTAGONISTÁK

A β -blokkolók iniciális hatása a szív perctérfogatának csökkentése révén fellépő vérnyomásesés. A kezelés folytatásával a perctérfogat visszatér a normális értékre, míg a vérnyomás továbbra is alacsony marad, mivel ismeretlen mechanizmus folytán a perifériás ellenállás alacsonyabb szintre „áll be” (az egyes gyógyszereket a 9. fejezet tárgyalja). A β -blokkolók alkalmazásának hátránya a gyakori mellékhatások, mint pl. hideg kéz, fáradtságérzés, valamint a kevésbé gyakori, de súlyos *asthma-provokáció, szívelégtelenség vagy vezetési blokk* kiváltása. A β -blokkolók emelik a szérum triglicerid-, és csökkentik a HDL-koleszterin-szintet. Az összes β -blokkoló csökkenti a vérnyomást, de a mellékhatások csak egy része mérsékelhető olyan kardioszelektív hidrofíli vegyületekkel (nincs májmetabolizmus és nem penetrálnak az agyba), mint például az atenolol.

ÉRTÁGÍTÓK (VASODILATOROK)

ACE-gátlók. Az angiotenzin II a keringésben előforduló igen hatékony, érszűkítő hatású vegyület, ezért a magasvérnyomásos betegekben szintézisének gátlása csökkenti a perifériás rezisztenciát és a vérnyomást. Az ACE-gátlók nem befolyásolják a cardiovascularis reflexeket és mentesek a diuretikumokra és β -blokkolóokra jellemző számos mellékhatástól. Az ACE-gátlók gyakori nemkívánt mellékhatása a száraz köhögés, amelyet a megnövekedett bradikinin szint okoz (az ACE metabolizálja a bradikinin). Az ACE-gátlók ritka, de súlyos mellékhatása az angiooedema, a proteinuria és a neutropenia. Az első dózis igen jelentős vérnyomáscsökkenést okozhat pl. diuretikumot szedő betegeken (mivel ezek Na^+ -raktára kiürült). Az ACE-gátlók a kétoldali veseartéria-szűkületben szenvedő betegeken veseelégtelenséget okozhatnak, mivel ebben az esetben az angiotenzin II feltétlenül szükséges a glomerulusarteriák constrictiójához és a megfelelő glomerulusfiltráció fenntartásához. Az angiotenzin II termelésének gátlása csökkenti, de nem teljesen gátolja meg az aldoszteronszekréciót és a K^+ -felesleg visszatartása csak a káliumot vagy a „kálium-megtakarító” diuretikumokat szedő betegeken következik be (az aldoszteron fokozza a Na^+ -reabszorpciót és a K^+ -kiválasztást, 14. fejezet).

Angiotenzinreceptor-antagonista. A **losartan** olyan új vegyület, amely az angiotenzinreceptorok (AT_1) gátlása révén csökkenti a vérnyomást. Nem okoz köhögést, feltehetőleg azért, mert nem gátolja a bradikinin lebomlást.

Kalcium-antagonisták (lásd még a 16. és 17. fejezet). Az erek simaizomzatának tónusát a citoplazma Ca^{2+} -koncentrációja határozza meg. Ez az α_1 -adrenoceptorok aktiválásával fokozható (szimpatikus-tónus hatás), amely a másodlagos messenger inozitol-trifoszfát (1. fejezet) révén növeli a Ca^{2+} -felszabadulást a sarcoplasmaticus reticulumból. Úgy tűnik, hogy receptorfüggő kationcsatornák is részt vesznek a hatásban, de ezekről jelenleg keveset tudunk. Mindazonáltal fontos szerepet játszanak, mivel a rajtuk keresztül belépő kationok depolarizálják a sejtet, nyitják a feszültségfüggő (L-típusú) Ca^{2+} -csatornákat, amely továbbá Ca^{2+} -belépést eredményez. A kalcium-antagonisták (pl. **nifedipin, amlodipin**) hozzákötődnek az L-típusú csatornákhöz és a Ca^{2+} sejtbe történő belépésének gátlásával relaxálják az arteriolák simaizmait. Ez csökkenti a perifériás ellenállást, amely vérnyomásesést eredményez. A kalcium-antagonisták hatásossága a tiazidokéhoz és a β -blokkolókéhoz hasonló. Leggyakoribb mellékhatásaik, mint pl. a szédülés, hypotensio, kipirulás és bokaoedema, excesszív értágító hatásukból ered.

α -Adrenoceptor-antagonisták. A **prazosin** és a tartós hatású **doxozosin** a vascularis α_1 -adrenoceptorok szelektív gátlásával okoznak vasodilatációt. A nemszelektív α -blokkolóktól eltérően, ezek a vegyületek orthostaticus hypotensiót okozhatnak, míg tachycardia csak ritkán fordul elő. Az első beadás után drámai vérnyomáscsökkenés következhet be.

A **hydralazint** β -blokkolóval és diuretikummal kombinálva alkalmazzák. Mellékhatásai a reflex tachycardia, amely anginát válthat ki, fejfájás és folyadékretenció (a másodlagos hyperaldosteronismusnak köszönhetően). Különösen a lassú acetiláló egyénekben a hydralazin *lupus-szindrómát* vált ki, amely lázzal, ízületi fájdalommal, rossz közérzettel és hepatitisszel jár.

A **minoxidil** (aktív metabolitja a minoxidil-NO-szulfát) hatékony értágító, de súlyos folyadékretenciót és oedemát okoz. β -blokkolóval és kacsdiuretikummal együtt adva azonban hatékony az egyéb gyógyszerkombinációkra rezisztens, súlyos hypertoniákban. A minoxidil szulfát sója a vascularis simaizomsejtekben nyitja az ATP-érzékeny K^+ -csatornákat és ezzel hiperpolarizációt és relaxációt okoz. Ezeket a K^+ -csatornákat normális esetben az intracelluláris ATP zárva tartja és valószínűleg e csatornákat antagonizálja a minoxidil szulfát sója (vesd össze orális antidiabetikumok, 36. fejezet).

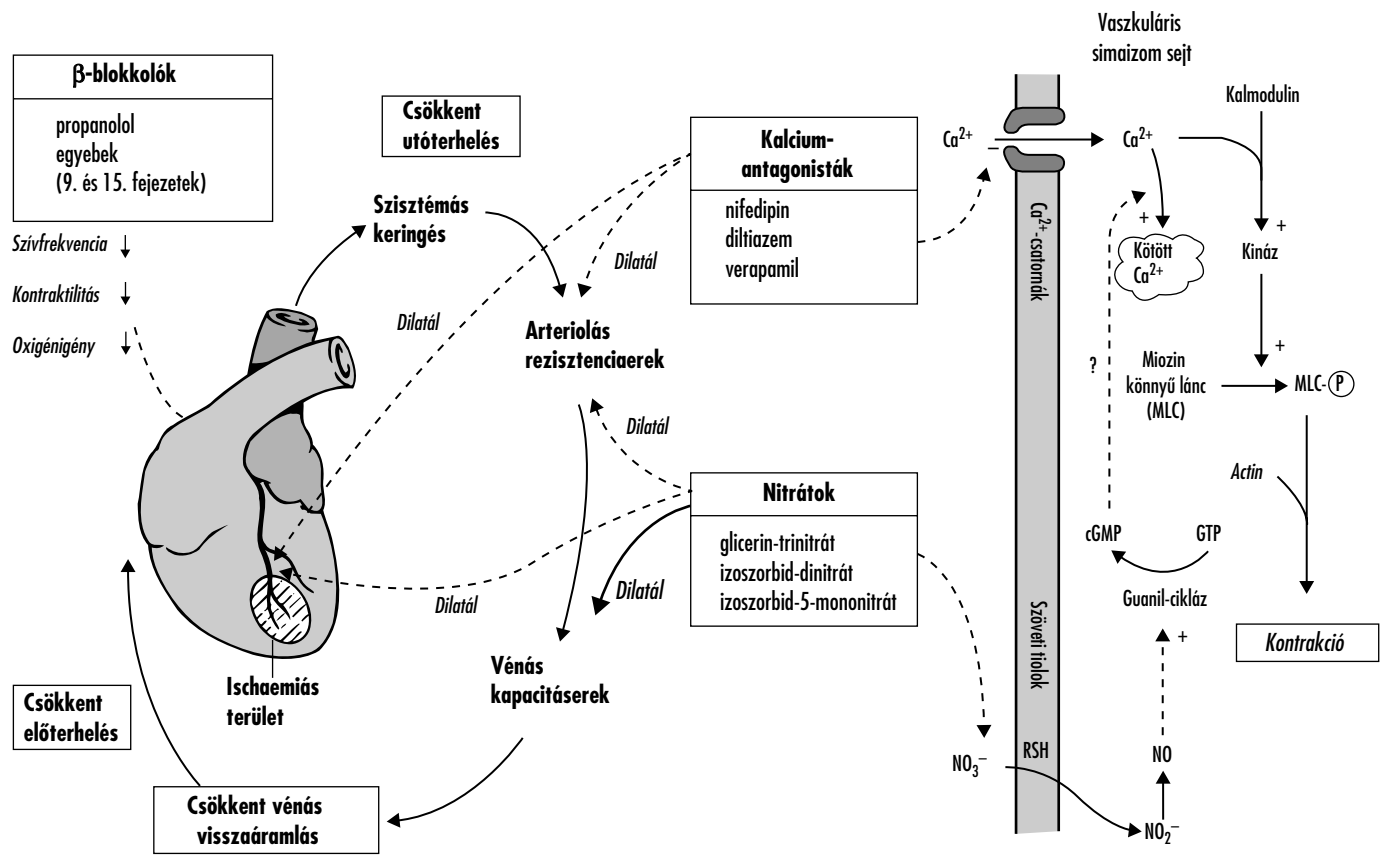
CENTRÁLISAN HATÓ SZEREK

A **methyldopa** az adrenerg idegvégződéseken hamis transzmitterré, α -metil-noradrenalinná alakul, amely a nyúltagyban stimulálja az α_2 -receptorokat, és csökkenti a szimpatikus tónust. Gyakori mellékhatás az álomság és a betegek 20%-ban pozitív antiglobulin- (Coombs)-teszt, és ritkán anaemia haemolytica (45. fejezet) fordulhat elő. A **clonidin** szedésének hirtelen felfüggesztése rebound hypertoniát okoz.

HYPERTONIÁS CRISIS

Hypertoniás crisisben a vérnyomáscsökkentő intravénás infúzióban adható (pl. **hydralazint** terhességi eclampsiával társult hypertoniában; **nitroprussid natriumot** az encephalopathiával társult malignus hypertoniában). A parenterális gyógyszerek alkalmazása azonban ritkán szükséges, és ha csak lehet az orálisan adható készítményt alkalmazzák. A nitroprussid natrium a vérben elbomlik és instabil nitrogén-monoxid (NO) szabadul fel, amely értágulatot okoz (mechanizmust lásd a 16. fejezetben).

16. Angina pectorisban alkalmazott gyógyszerek



A szívizom vérellátását a coronariák biztosítják. Az életkor előrehaladtával atherosclerosis folyamatos keletkezése egyre jobban szűkíti az arteriákat és a véráramlás elzáródása olyan súlyossá válhat, hogy a szív oxigénfogyasztását megnövelő fizikai terhelés esetén lassan már nem tud elegendő mennyiségű vér átjutni az arteriákon. Az ischaemiás izomban ilyenkor az **angina pectoris**ra jellemző fájdalom jelentkezik, feltehetőleg azért, mert az izomösszehúzódás során termelődött melléktermékek nem képesek a gyengén perfundált szövetből kiürülni.

Anginában a gyógyszeres kezelés alapvető célja a szív munkájának, és ezáltal oxigénigényének csökkentése. A terápia első számú gyógyszerei a **nitrátok** (középen lent). Fő hatásuk a perifériás, elsősorban vénás értágulat, amelyet a vaszkuláris simaizomokban keletkezett nitrogén-monoxid (NO) és a megnövekedett intracelluláris cGMP (jobb ábra) révén fejtenek ki. A kapacitáserekekben (vénákban) keletkezett többlettérfogat csökkenti a vénás visszaáramlást és ezáltal a kamrai volumen csökken. A szívfal distensio-csökkenése mérsékli az oxigénigényt, és így a fájdalom gyorsan enyhül. Az akut anginás roham kezelésére sublingualis **glicerín-trinitrátot** (nitroglycerin) alkalmaznak, hogy elkerüljék ennek first-pass metabolizmusát. Ha ez hatástalan, akkor kombinált kezelés szükséges, amelyben az akut rohamok kezelésére tartalékolt glicerín-trinitrát mellett, **β-blokkolót** (fent balra), vagy **kalcium-antagonistát** (középen fent) adnak.

A **β-adrenoceptor-blokkolók** csökkentik a myocardialis kontraktilitást és bradycardizálnak. E hatások mellett, amelyek az oxigénigényt csökkentik, a β-blokkolók fokozhatják az ischaemiás terület perfúzióját is, mivel a szívfrekvencia csökkenése növeli a diastole tartamát és ezáltal a coronariás vérátáramláshoz rendelkezésre álló időt.

Anginában a β-blokkolók alapvető gyógyszerek, de számos mellékhatásuk lehet és kontraindikáció is mutathatók (15. fejezet). Ha a β-blokkolókat nem tudjuk alkalmazni, pl. asthmás betegeknél, ahol alkalmazásuk kontraindikált, akkor a rövid hatású nitrátokkal kalcium-antagonistákat lehet együtt adni. A kalcium-antagonistáknak közvetlen szívhatása is van, de az anginát elsősorban a perifériás arteriolák dilatációja és a szív utóterhelésének (afterload) csökkentése révén enyhítik. Különösen jól alkalmazhatók enyhébb coronariaspasmusban. A legfrissebb adatok arra utalnak, hogy a rövid hatású kalcium-antagonisták (pl. nifedipin és diltiazem) esetleg növelhetik az anginás (és talán a hypertóniás) betegek mortalitását. Ezekből a szerekből ma már tartós hatású készítmények is a rendelkezésünkre állnak, de a legbiztonságosabb megoldásnak a verapamil és az amlodipin tűnik, amelyeket naponta egyszer adhatók.

Instabil anginában thrombocytáaggregáció-gátló **acetyl-salicilsavval** (aspirin) csökkenthetjük a myocardialis infarctus rizikóját. A szer javítja az akut myocardialis infarctusban szenvedők túlélési esélyét és csökkenti a második infarctus esélyét (19. fejezet).

Az **angina pectoris** myocardialis ischaemiára jellemző tünetegyüttes leírása, és alapvető oka rendszerint a coronariák atheromás szűkülete. A tünetek közé tartozik a mellkasi nyomásérzés, amely rendszerint szegycsont mögötti, gyakran kisugárzik a karokba, és fizikai terhelés hatására jelentkezik, míg nyugalomban és nitrátok hatására megszűnik.

Stabil és instabil angina. „Stabil” anginában kicsi a különbség a fájdalom mértékében vagy a rohamok gyakoriságában. Amikor azonban a tünetek hirtelen, vagy gyakran jelentkeznek, ill. a rohamok súlyossága vagy gyakorisága fokozódik és ez kisebb fizikai terhelésnél, vagy nyugalomban következik be, akkor „instabil anginá”-ról beszélünk. Az instabil angina patológiája eltérő és feltehetőleg egy atheromás plakk megrepedéséből ered, amelyet a keletkezett endothel-sérülésen kialakuló thrombocytáaggregáció követ. Ezeknél a betegeknél a thrombocytáaggregáció-gátló acetyl-szalicilsav-kezelés kb. 50%-kal csökkenti a myocardialis infarctus esélyét.

NITRÁTOK

Rövid hatású nitrátok. A **nitroglycerin** (sublingualis tabletta vagy spray) kb. 30 percig hat. A vegyület sokkal hatékonyabb a rohamok megelőzésében, mint a már jelentkező rohamok megszüntetésében.

A **tartós hatású nitrátok** sokkal stabilabbak, és több órán keresztül hatásosak lehetnek, a használt készítménytől (sublingualis, oralis, transdermalis, orális nyújtott hatású) függően. Az **izosorbid-dinitrátot** széles körben alkalmazzák, de a máj gyorsan metabolizálja. Az **izosorbid-monomonitrát** adásával, amely a dinitrát fő aktív metabolitja, elkerülhető a dinitrát nem egyenletes abszorpciója és a megjósolhatatlan kimenetelű first-pass metabolizmus. A tartós hatású nitrátok profilaktikus értéke bizonytalan, de ugyanakkor célszerű lehetőséget nyújtanak az instabil angina akut kezeléséhez.

Nemkívánt mellékhatások. A nitrátok által okozott artériás dilatáció fejfájást okoz, amely gyakran limitálja a dózist. Ennél súlyosabb mellékhatások a hypotensio és az ájulás. Reflex tachycardia gyakran fordul elő, de ez β -blokkolókkal való kombinált kezeléssel megelőzhető. Tartósan magas dózis a hemoglobin oxidációjának következtében metemoglobinemiát okozhat.

Hatásmechanizmus. A vegyületek szöveti tiolokat igénylő metabolizmusa során először nitrit-ionok (NO_2^-) szabadulnak fel. A sejtekben a NO_2^- először nitrogén-monoxidá (NO) alakul, amely azután aktiválja a guanil-cikláz, amely a vascularis simaizomsejtekben az intracelluláris guanozin-3',5'-monofoszfát-koncentráció (ciklikus GMP) növekedését eredményezi. A cGMP relaxációt eredményező hatása nem tisztázott, de az végső soron a miozin könnyű láncának (MLC, myosin light chain) defoszforilációját eredményezi, feltehetően a citoplazmában levő szabad Ca^{2+} ionok koncentrációjának csökkentésével. (A MLC foszforilációja elősegíti az aktin-miozin kölcsönhatást és az izomösszehúzódást).

A nitrátokkal szemben **tolerancia** alakulhat ki. A krónikusan adott penta-erythritol-tetranitrátról kimutatták, hogy a sublingualis glicerin-trinitráttal szemben toleranciát vált ki, és a napi négyzseri, közepes dózisban, orálisan adott izosorbid-dinitrát okozta tolerancia következtében az antianginás hatás megszűnhet. Ha az izosorbid-dinitrátot azonban naponta kétszer, pl. 8 és 13 órakor adjuk, nem alakul ki tolerancia, feltehetőleg azért, mert az éjszakai nyugalom elősegíti, hogy a szövet érzékenysége másnapra visszatérjen a normális értékre. A nitrátokkal szembeni tolerancia oka kevéssé ismert, de a szulfhidril-csoport dono-

tolerancia bizonyos esetekben N-acetyl-ciszteinnel megfordítható.

β -ADRENOCEPTOR-ANTAGONISTÁK

A **β -blokkolókat** anginában profilaktikus céllal alkalmazzák. A megfelelő gyógyszer kiválasztásának jelentősége lehet. Anginában az *intrinsic szimpatomimetikus aktivitás hátrány lehet*, ezért a kardioszelektív β -blokkolókat, mint például az **atenolol** és **metoprolol** feltehetőleg az elsőként választandó gyógyszer. Asthmában szenvedő betegeknél mindenfajta β -blokkoló célszerű elkerülni, mivel bronchusgörcsöt okozhatnak. A β -blokkolókat *nemkívánt mellékhatásait* és kontraindikációit korábban már összefoglaltuk (9. és 15. fejezet).

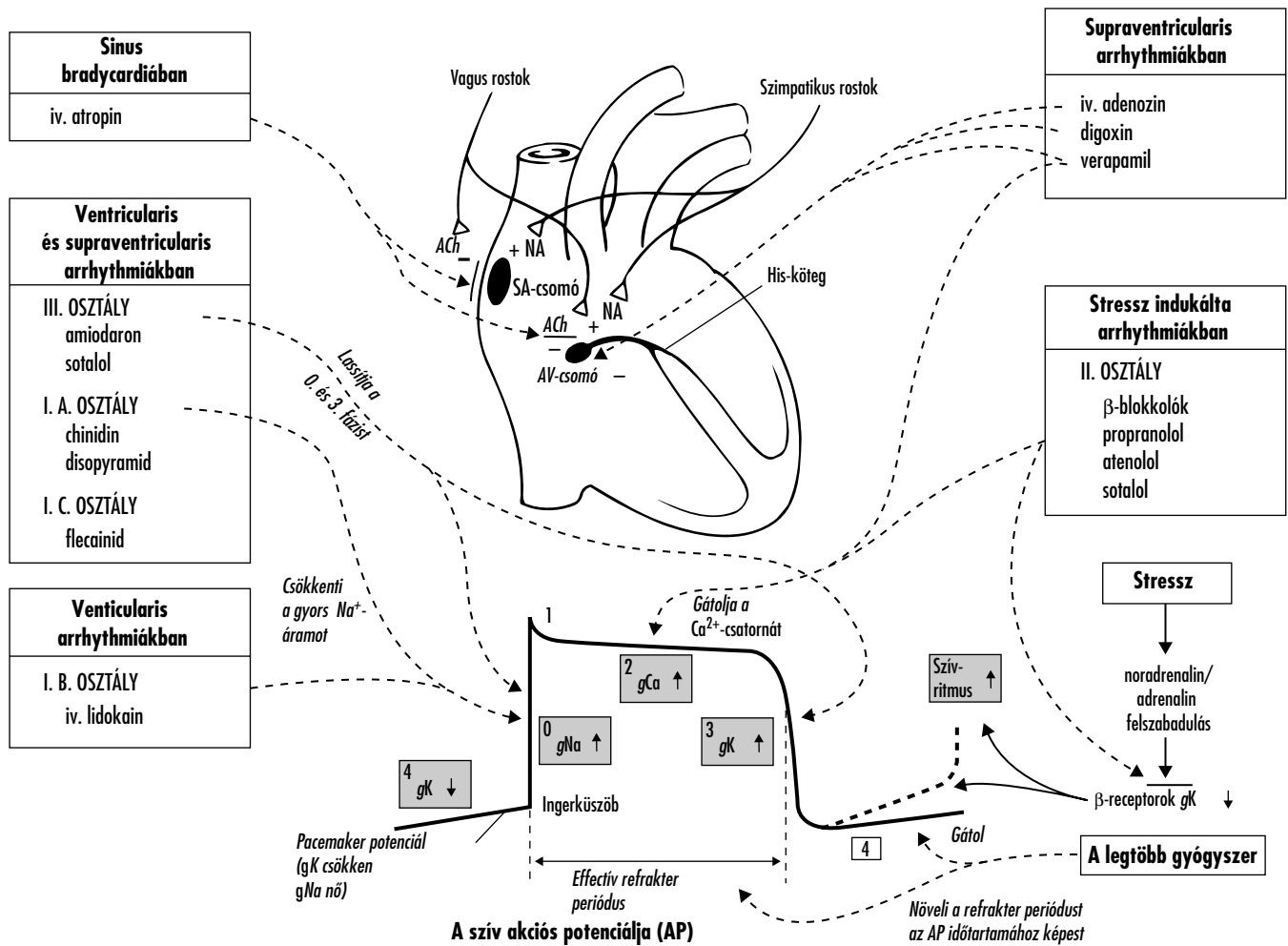
KALCIUM ANTAGONISTÁK

A kalcium-antagonistákat széles körben alkalmazzák az angina kezelésére és kevesebb a súlyos mellékhatás, mint a β -blokkolóknál. A kalcium-antagonisták gátolják az L-típusú feszültségfüggő kalcium-csatornákat az artériák simaizom falában, ezzel relaxációt és vasodilatációt hoznak létre (15. fejezet). Az előterhelést (preload) nem befolyásolják jelentősen. A kalcium-antagonisták ugyancsak hatnak a szív myocardiumában, valamint vezetésre alkalmas szövetekben a kalcium-csatornákra, aminek következtében az akciós potenciál plató szakasza alatti kalcium beáramlás csökken és negatív inotrop hatás alakul ki. Ugyanakkor, a dihidro-piridinek (pl. **nifedipin**, **amlodipin**) viszonylag gyenge szívhatással rendelkeznek, mivel a klinikai dózisok okozta vasodilatatio a szimpatikus tónus reflexus emelkedését eredményezi és ez enyhe tachycardiát vált ki, amely ellensúlyozza a gyenge negatív inotrop hatást. Az **amlodipin**, amely tartós hatású kalcium-antagonista, kevésbé okoz tachycardiát, mint a nifedipin. A **verapamil** és kisebb mértékben a **diltiazem** elnyomják a sinus-csomó aktivitását, és ezzel enyhe nyugalmi bradycardiát okoznak. Az atrioventricularis- (pitvar-kamrai) csomóban csökken a vezetés, mivel a verapamil hatása (eltérően a nifedipintől) frekvencia függő, és hatékonyan csökkenti a szívkamrai frekvenciát a pitvari arrhythmiákban (17. fejezet). A verapamil és diltiazem negatív inotrop hatását részben ellensúlyozza az adrenerg-tónus okozta reflexnövekedés és az utóterhelés (afterload) alatti csökkenés. A verapamilt nem alkalmazzák anginában, mivel szívelégtelenséget vagy AV blokkot okozhat. A diltiazem hatása a verapamil és a nifedipin hatása közé esik, és igen szívesen használják az angina kezelésére, mivel nem okoz tachycardiát.

Dohányzás. A dohányzás elősegíti a thrombosis kialakulását, atherogen, csökkenti a coronaria-keringést és a nikotin okozta szívfrekvencia-, és vérnyomás-emelkedés növeli a szív oxigénigényét. Emellett, a karboxi-hemoglobin képződése csökkenti a vér oxigénszállító kapacitását is. Egyes betegek állapota a dohányzás elhagyásával számottevően javul.

A **coronaria-bypass** vagy a **percutan transarteriás coronaria angioplastica (PTCA)** a gyógyszerre nem reagáló betegeknél javallt. A bypass műtétben a vena saphena, vagy az arteria mamma interna egy darabját iktatják be az aorta és az érintett coronaria elzáródási pontján túli szakasz közé. Ennek hatására a betegek 90%-ban az angina enyhül, vagy javul, de az esetek 50%-ban 7 éven belül a tünetek visszatérnek. Bizonyos patológiás körülmények között a mortalitás csökken (pl. bal oldali fő coronaria-megbetegedés). PTCA-ban az atheromás plakk leválasztására és összenyomására ballonkatétert alkalmaznak.

17. Antiarrhythmias gyógyszerek



A szív fiziológiás ritmusát a sinuscsomó (SA-csomó, *fent*) pacemaker sejtjei szabályozzák, de ez számos módon zavart szenvedhet, és következményei az időnkénti rossz közérzettelől a szívelégtelenség tüneteig terjednek. Arrhythmia az egészséges szíven is felléphet, de súlyos formái (pl. ventricularis tachycardiák) rendszerint szívbetegséggel (pl. myocardialis infarctussal) társulnak. A szív ritmusát a paraszimpatikus idegekből felszabaduló **acetyl-kolin** (ACh), és a szimpatikus idegekből felszabaduló **noradrenalin** (NA) befolyásolja (*felső ábra*).

A supraventricularis arrhythmiák keletkezési helye a pitvari myocardium vagy az atrioventricularis csomó (AV-csomó), míg a ventricularis arrhythmiák a kamrákból származnak. Az arrhythmiát **ectopiás focus** okozhatja, amelyben magasabb frekvenciájú akciós potenciál jön létre, mint a normális pacemakeraktivitás (SA-csomó). Az arrhythmiák gyakoribb oka azonban a **recirkulációs** (re-entry) mechanizmus, amikor a valamilyen patológiás ok miatt elhúzódo akciós potenciál újra ingerli a közeli izomkötegeket, amelyek már nincsenek refrakter periódusban és így, újra depolarizálhatók. Ezzel körbefutó depolarizációs hurok alakul ki.

A legtöbb antiarrhythmias szer helyi érzéstelenítő (azaz gátolja a feszültségfüggő Na⁺-csatornákat), vagy kalcium-antagonista hatású. Ezek a hatások csökkentik a pacemaker sejtek automatizmusát, és meg-

nyújtják a pitvar, a kamra és a Purkinje-rostok effektív refrakter periódusát.

Az antiarrhythmias szereket a következőképpen csoportosíthatjuk:

1. a **supraventricularis arrhythmiákban** (*fent jobbra*);
2. a **ventricularis arrhythmiákban** (*lent balra*); és
3. **mindkét típusban** hatékony vegyületek (*középen balra*).

A stresszállapotokkal társult arrhythmiák, amelyekben fokozott az adrenerg aktivitás (felindultság, izgatottság, thyreotoxicosis, myocardialis infarctus) β-blokkolókkal (*lent jobbra*) kezelhetők. Az akut myocardialis infarctus után gyakori a sinus bradycardia, amely intravénás atropinnal kezelhető, ha a szív perctérfogata csökkent (*fent balra*). Az arrhythmias szereket a Purkinje-rostokra kifejtett elektrofiziológiai hatásuk alapján is csoportosították (*római számok*). Az alsó ábra az antiarrhythmias szereknek a **szív akciós potenciáljára** kifejtett hatását szemlélteti, bár e hatás és a gyógyszer terápiás hatásának összefüggése nem minden esetben ismert. Számos antiarrhythmias szer képes letális arrhythmiát indukálni, különösen azokban a betegekben, amelyek ischaemiás szívelégtelenségben szenvednek. A β-blokkolókat kivéve myocardialis infarctusban, nincs bizonyíték arra, hogy az antiarrhythmias szerek bármely körülmények között csökkentik a mortalitást.

A myocardialis sejtekben két depolarizációs fázis működik, a gyors Na^+ - és a lassú Ca^{2+} -áram. A SA-csomóban és az AV-csomóban csak a Ca^{2+} -áram működik, és mivel a tiszta „ Ca^{2+} -csúcsok” igen lassan vezetnek, ezért a kamrai összehúzódás a pitvarhoz képest késik. A szívizomrostok hosszú refrakter periódusa normális esetben megakadályozza az egy szívverés alatti újraingerlésüket.

PACEMAKER SEJTEK

A SA-csomóban és az AV-csomóban a pacemaker sejtek K^+ -vezetőképességgel rendelkeznek, amely fokozatosan csökken és depolarizációs változást hoz létre. Amikor a depolarizáció eléri a küszöbpotenciált, akciós potenciál keletkezik. A pacemaker-potenciál meredeksége a SA-csomóban nagyobb, mint az AV-csomóban, így normális esetben a SA-csomó határozza meg a szívritmust (sinus rhythmus). A pacemaker és az ingerületvezető sejtek vegetatív beidegzésűek.

Acetil-kolin. A vagusrostokból felszabaduló acetil-kolin a M_2 -muszkarinreceptorokhoz kötődik és azok aktiválása fokozza a K^+ -vezetőképességet (gK), és csökkenti a pacemaker-potenciál meredekségét. Így a membránpotenciál később éri el küszöbértékét és a szívfrekvencia csökken. A vezetés a His-kötegben is lelassul.

Noradrenalin. A szimpatikus rostokból noradrenalin szabadul fel, és kerül a pacemaker szövetek és a myocardium β_1 -receptoraira. A noradrenalin csökkenti a gK-t, így a küszöbpotenciál érték előbb alakul ki, és a szív ritmusa fokozódik (pozitív kronotróp hatás). A noradrenalin a plató fázisban a kalcium beáramlásának fokozásával a kontrakció erejét is növeli (pozitív inotrop hatás).

SUPRAVENTRICULARIS ARRHYTHMIÁKBAN HATÁSOS GYÓGYSZEREK

A **digoxin** izgatja a vagus rostokat (18. fejezet), ezáltal acetil-kolin szabadul fel, amely lassítja a vezetést és megnyújtja az AV-csomóban és a His-kötegben a refrakter szakaszt. Az orális digoxint pitvar-fibrillációban alkalmazzák, amikor is a pitvari ütések frekvenciája olyan magas, hogy a kamrák csak szabálytalan ütemben képesek követni azt. Az AV-csomó vezetésének a késleltetésével a digoxin növeli a gátlás mértékét és lassítja, valamint erősíti a kamrai ütések.

Az **adenozin** az A_1 -adenozinreceptorokat stimulálja és nyitja az Ach-érzékeny K^+ -csatornákat. Ez hiperpolarizálja a sejtmembránt az AV-csomóban és a kalcium-csatornák gátlása révén lassítja az AV-csomóban a vezetést. Az adenozin gyorsan inaktiválódik ($t_{1/2} = 8-10$ s), így a mellékhatások (pl. dyspnoea, bronchospasmus) rövid ideig állnak fent. A paroxymalis supraventricularis tachycardia felfüggesztésére intravénásan adott adenozint alkalmazzák.

A **verapamil** az L-típusú kalcium-csatornák (IV. osztály) (lásd még a 15. és 16. fejezet) blokkolása révén hat és különösen hatásos az AV-csomón, ahol a vezetés teljes mértékben a kalcium-áramtól függ. Ugyancsak gátolja az akciós potenciál plató szakaszában a Ca^{2+} -beáramlást és ezáltal negatív inotrop hatású. Az adenozin jelentős mértékben felváltotta az intravénás verapamilt a supraventricularis tachycardiák kezelésében, mivel biztonságosabb, különösen azoknál a betegeknél, akik tényleg ventricularis tachycardiában szenvednek, és amely esetben a verapamil negatív inotrop hatása végzetes lehet. Az orális verapamilt még mindig használják a supraventricularis tachycardia megelőzésére. A kumulatív negatív-inotrop hatás következtében a verapamilt nem lehet együtt alkalmazni β -blokkolókkal vagy kinidinnel.

A **III. osztály vegyületei** a repolarizáció lassítása révén (3 fázis) hatnak, megnyújtják az akciós potenciált és a refrakter periódust időtartamát minden cardialis szövetben. Az **amiodaron** számos csatornán (pl. K^+ - és inaktivált Na^+ -csatornák) és a β -adrenoceptorokon gátló hatású. Az amiodaron számos olyan esetben hatásos, amikor más szerek hatástalanok, de használatát az egyéb szerekre nem reagáló betegekre korlátozzák, mivel súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezek a fotoszenzitivitás, pajzsmirigybetegségek, neuropathia és pulmonaris alveolitis. A **sotalol** III. továbbá II. osztály aktivitással (β -blokkoló) is rendelkezik. Az amiodaronra jellemző mellékhatásai nincsenek, de a β -blokkolók szokásos mellékhatásait mutatja.

Az **I. A osztály vegyületei** a (nyitott) feszültségfüggő Na^+ -csatornák gátlása révén hatnak. Lassítják a 0. fázist, és megnyújtják az effektív refrakter periódust. Az I. A osztály vegyületei szívfrekvencia függő gátlást okoznak. A diastole alatt, amikor a Na^+ -csatornák zártak, az I. A osztály vegyületei viszonylag lassan disszociálnak, így ha a szívfrekvencia magas a vegyületek a csatornához kötötten maradnak, amely ennek következtében nem tud részt venni az akciós potenciál kialakulásában.

A **disopyramidot** elsősorban orálisan alkalmazzák a visszatérő ventricularis arrhythmia megelőzésére. A disopyramid negatív inotróp hatású és hypotóniát okozhat (különösképp intravénás adáskor), valamint súlyosbíthatja a szívelégtelenséget. További mellékhatásai közé tartozik a hányinger, hányás és az erős antikolinerg hatások, amelyek emberben korlátozhatják felhasználhatóságát (vizelet retenció).

A **chinidin** a supraventricularis és ventricularis arrhythmia kezelésében egyaránt hatékony, de használatát korlátozzák a potenciálisan veszélyes cardialis és a gyakori nem cardialis mellékhatásai. Mellékhatásai antikolinerg hatások, émelygés, hányás, hasmenés, és arrhythmia is provokálhat.

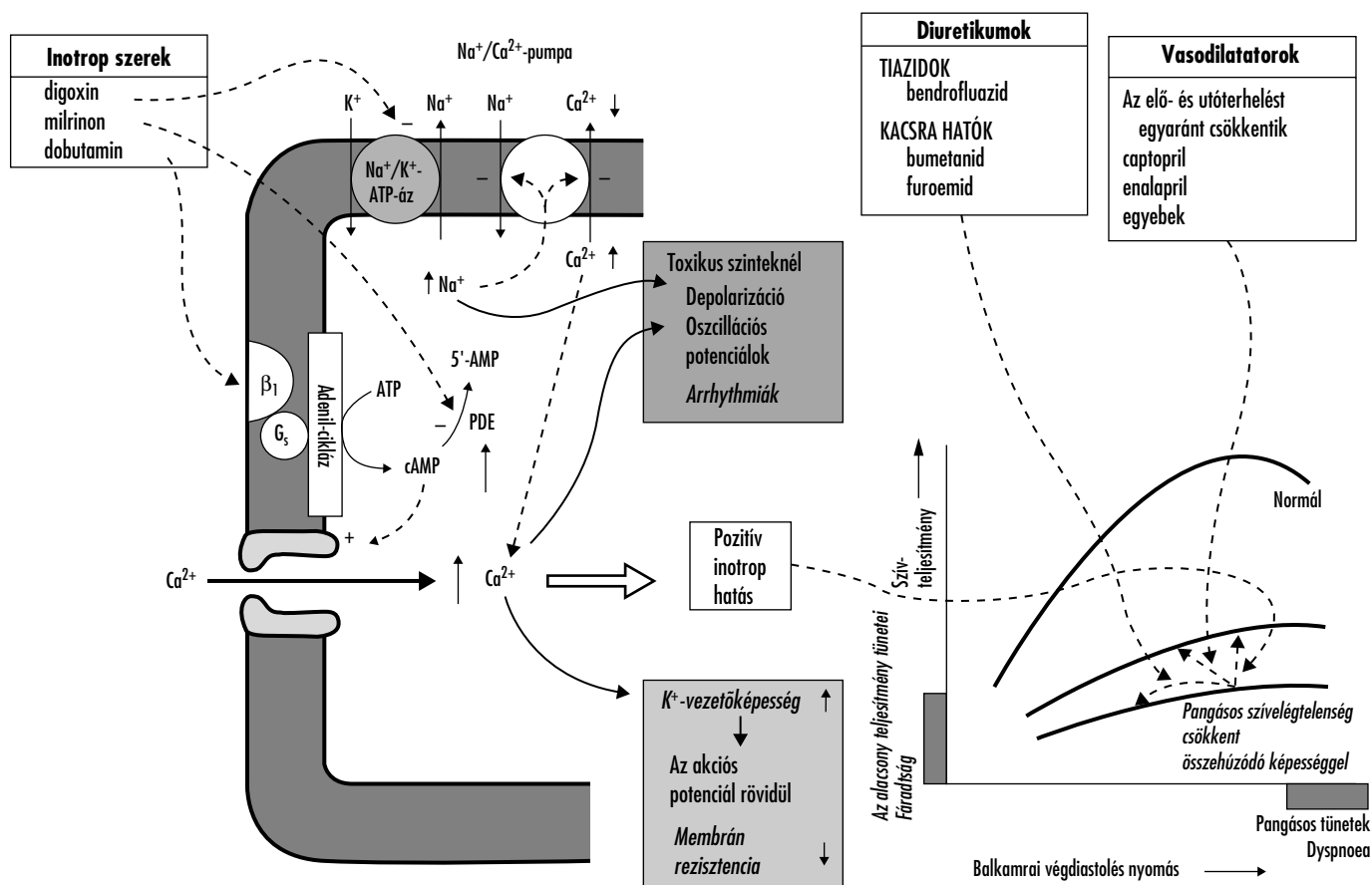
VENTRICULARIS ARRHYTHMIÁKBAN HATÁSOS GYÓGYSZEREK

Az **I. B osztály vegyületei** a (inaktivált) feszültségfüggő Na^+ -csatornák gátlása révén hatnak. Az **iv. lidocaint** (lignocain) rendszerint a myocardialis infarctus és szívűtétek utáni kamrai arrhythmia kezelésére alkalmazzák. Az I. A osztály vegyületeitől eltérően mellékhatása kevés, bár magas plazmakoncentrációkban álmoságot, erős nyugtalanságot és ritkán görcsöket okozhat. Az I. A osztály vegyületeivel ellentétben, amelyek a nyitott Na^+ -csatornát gátolják, a lidocain elsősorban az inaktivált Na^+ -csatornákat gátolja. Normál szívben a lidocain hatása gyenge, mivel gyorsan disszociál a Na^+ -csatornákról, így azok a diastole alatt alapállapotba kerülnek. Az ischaemiás területeken azonban, ahol az anoxia depolarizációt és arrhythmia okoz, sok Na^+ -csatorna inaktiválódott, és ezért érzékeny a lidocainra.

ALTERNATÍV – NEM GYÓGYSZERES – KEZELÉSEK

Pacemaker alkalmazása teljes szívblokkban és időnként tachyarrhythmia kezelésére szükséges. Ha a bal pitvar mérete normális, az egyenáramú sokk a legtöbb pitvar-fibrillációban szenvedő betegben a sinus-ritmushoz való visszatérést eredményezi, de a betegek kb. 60%-ánál a disopyramid kezelés ellenére 1 éven belül relapsus jelentkezik. Az ectopiás focus, vagy a His-köteg sebészi eltávolítása eredményes módszer a supraventricularis arrhythmia befolyásolására. Sokkal biztonságosabb módszer a focus, vagy a köteg eltávolítása intracardialis katéteren elhelyezett elektródokkal (endocavitalis ablatio). Mivel így AV-blokk alakul ki, állandó pacemaker alkalmazása szükséges.

18. Szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszerek



Szívelégtelenség akkor lép fel, ha a szív teljesítménye (perctérfogat) nem elégséges a szövetek megfelelő vérellátásához. Ez számos tünetet eredményez, pl. fáradtság, oedema, légszomj. A jobb- és balszívfél-elégtelenséget együttesen **pangásos szívelégtelenségnek** hívják, amely mind tüdőpangást, mind perifériás oedemát jelent. A szívelégtelenség leggyakoribb okai a hypertonia és a coronariabetegség. A szívelégtelenségben jelentkező alacsony perctérfogat fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitáshoz vezet, amely stimulálja a szívverések erejét és ritmusát, valamint a vascularis rezisztencia fokozásával fenntartja a vérnyomást. Az utóterhelés emelkedése tovább csökkenti a perctérfogatot. A vese csökkent vérellátása **reninszekréciót**, valamint megnövekedett plazma-**angiotenzin-** és **aldoszteronszinteket** eredményez. A nátrium- és folyadék-visszatartás növeli a vér össztérfogatát, fokozza az előterhelést és az oedemaképződés valószínűségét.

A szívelégtelenség kezelését rendszerint **diuretikummal** kezdik (fent középen) (14. fejezet), amely fokozza a nátrium- és folyadékki-választást és a keringő térfogat mérséklésével csökkenti az előterhelést és az oedema kialakulását (hajlított nyíl, jobb oldali ábra). Enyhe szívelégtelenségben tiazid (pl. bendrofluazid) adása elegendő lehet, de a súlyosabb esetekben kacsdiuretikumokat alkalmaznak. Ha a diuretikumokra adott válasz nem kielégítő, akkor vasodilatort is alkalmaznak,

rendszerint **angiotenzin-konvertáló enzim- (ACE-) gátlót** (fent jobb-ra). Az ACE-gátlók (pl. **captopril**) csökkentik a szív terhelését (átlós nyíl, jobb oldali ábra) és a klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy mérséklik a tüneteket és meghosszabbítják a pangásos szívelégtelenségben szenvedők életét. Ha a szívelégtelenség súlyossága miatt a diuretikum és ACE-gátlók kombinációjára nem reagál a beteg, akkor **inotrop szer** (fent balra) adható.

Az inotrop szerek a kalcium citoplazmába jutásának fokozásával növelik a szívizom kontraktilitását (függőleges nyíl, jobb oldali ábra), amely minden egyes akciós potenciálnál bekövetkezik (bal ábra). Így, a megemelkedett cAMP szint révén (bal oldali ábra) a β -adrenoceptor-agonisták (pl. **dobutamin**) és a foszfodiészteráz gátlók (pl. **milrinon**) egyaránt fokozzák a Ca^{2+} -beáramlást, míg a **digoxin** az intracelluláris kalcium mennyiségét közvetett módon növeli, a membrán Na^+/K^+ -ATP-áz (●) gátlása révén. Az inotrop szerek általában arrhythmogén hatásúak, mivel a citoplazmában lévő kalciumfelesleg fokozza a latens pacemaker-aktivitást. A digoxin a legfontosabb inotrop szer, de az akut súlyos szívelégtelenségben, ahol az agyi és vese-keringés életveszélyesen alacsony (cardiogen shock), dobutamint adnak gyakran dopaminnal együtt, intravénás infúzióban.

A vénás dilatáció csökkenti a szívet megtöltő vér nyomását, azaz az előterhelést (preload), míg az arteriolák dilatációja csökkenti azt az ellenállást, amellyel szemben a szívnek dolgozni kell, azaz az utóterhelést (afterload). Az erek tónusának mérséklődése csökkenti az elégtelenül működő szív munkavégzését és oxigénigényét. A legmegfelelőbb értágítók az ACE-gátlók (pl. **captopril**, **enalapril**) lehetnek (*lásd még a 15. fejezetet*), mivel az artériás és vénás rezisztenciát is csökkentik a szívelégtelenségben gyakran jelen lévő érszűkítő hatású angiotenzin-II. szint növekedésének megállításával. Így, a perctérfogat növekszik és a veseerek rezisztenciájának csökkenésével a vese vérátáramlása fokozódik. Ez utóbbi hatás a csökkent aldoszteron-felszabadulással együtt (az angiotenzin-II. stimulálja az aldoszteron-felszabadulást) fokozza a Na^+ - és H_2O -kiválasztást, és csökkenti a keringő vér térfogatát, valamint a vénás visszaáramlást a szívbe. Más vasodilatátorokat csak olyan betegeknél alkalmaznak, akik nem tolerálják az ACE-gátlókat.

INOTROP SZEREK

A **digoxin** a *Digitalis speciosus*hoz tartozó gyűszűvirág leveléből extrahált glikozid. A vegyület a farmakológiai hatásért felelős szteránvázis részéből (aglikon) és az ahhoz kapcsolódó cukormolekulákból (digitoxoz) áll. Ez utóbbiak a vegyület kötődését növelik.

Mechanikus hatások és terápiás haszon. A digoxin fokozza a dekompenzált szív kontrakciós erejét, és csökkenti oxigénfogyasztását. Szívelégtelenségben ez a hatás felelős a digitális terápiás hasznáért. A sinus rhythmust mutató, krónikusan dekompenzált betegeknél ezt az előnyt gyakran megkérdőjelezték, de a legutóbbi klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a digoxin olyan betegeken is képes csökkenteni a szívelégtelenség tüneteit, akik már kaptak diuretikumot. Digitális alkalmazása különösen a pitvarfibrilláció hatására fellépő szívelégtelenségben ajánlott (*17. fejezet*).

Hatásmechanizmus. A digoxin gátolja a membrán Na^+/K^+ -ATP-áz (●), amely az izomsejt membránján keresztüli Na^+/K^+ -cseréért felelős. Ez a folyamat emeli az intracelluláris Na^+ - és másodlagosan az intracelluláris Ca^{2+} -mennyiséget, amely fokozza a szívizom kontrakciós erejét. Az intracelluláris Ca^{2+} -növekedés oka a membránon keresztüli Na^+ -gradiens lecsökkentése, ez pedig mérsékli a diastole alatt bekövetkező Ca^{2+} -kilökést a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -pumpa révén (○).

A digoxin és a K^+ -ionok egyaránt az izomsejtmembránon kívüli „receptorokért” (Na^+/K^+ -ATP-áz) vetélkednek, így a digoxin hatása pl. a diuretikumok okozta *hypokalaemiában veszélyesen felerősödhet*.

Elektrofiziológiai hatások. Ezek a közvetlen és közvetett hatások bizonyultak összhangjának köszönhetően.

Közvetlen hatások (lent □). Nem toxikus koncentrációban: (i) a szív akciós potenciálja rövidül és a membránrezisztencia csökken, feltehetőleg a megnövekedett intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció miatt, amelyről ismeretes hogy növeli a káliumvezetőképességet; (ii) az akciós potenciál megrövidülése a pitvari és kamrai refrakter periódust rövidíti; (iii) toxikus koncentrációban (*fent* ■) depolarizációt okoz (a Na^+ -pumpa gátlásának köszönhetően) és a normális akciós potenciált követően oszcilláló depolarizációs utópotenciálok jelennek meg (a megnövekedett intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció miatt). Ha az utópotenciál eléri az

ingerküszöböt, akciós potenciál keletkezik és ectopiás ütés jön létre. A toxicitást növekedtével, az ectopiás ütések maguk is további ütéseké válhatnak ki, és ezzel önfenntartó ventricularis tachycardia jön létre, amely ventricularis fibrillációhoz vezethet.

Közvetett hatások. A digoxin fokozza a centrális vagus aktivitást és serkenti a szívben a muszkarinerg transzmissziót. Ennek következtében: (i) csökken a szívfrekvencia; (ii) lassul az atrioventricularis (AV-) átvezetés; és (iii) megnyílik az AV-csomó és a His-köteg refrakter periódusa. *Pitvarfibrillációban ezt a hatását aknázzák ki (17. fejezet)*, de toxikus szint esetén szívblokk következhet be.

Egyéb szervekre kifejtett hatások. A digoxin az összes ingerelhető szövetre hat és kardioszelektivitása a Na^+ -pumpa myocardialis funkciókra gyakorolt hatásától függ. Legjellemzőbb extracardialis hatását a beleken fejti ki és étvágytalanságot, hányingert, hányást és hasmenést okozhat. Ezeket a hatásokat részben a bél simaizomzatára kifejtett hatásával, részben a centrális vagus és kemoszenzitív triggerzóna stimulálásával hozza létre. Kevésbé gyakori hatásai közé tartozik a confusio, esetleg pszichózis kialakulása.

Toxicitás. A digoxin intoxikáció *elég gyakori*. Súlyosságától függően szükségessé válhat a digoxinkezelés felfüggesztése, és káliumpótlók, antiarrhythmiaszerek (phenytoin, ill. lidocain) vagy igen súlyos intoxikációban digoxinspecifikus antitestfragszék (Fab) adása.

SZIMPATOMIMETIKUMOK

A szimpatomimetikumok aktiválják a szív β_1 -receptorait és stimulálják az adenil-cikláz, amely hatás a G_s -nek nevezett egyik G-proteinen keresztül jön létre (*balra*). A megemelkedett cAMP aktiválja a cAMP-függő proteinkináz, amely az L-típusú Ca^{2+} -csatornák foszforilációját eredményezi, valamint növeli a csatornák nyitásának valószínűségét. Ez fokozza a Ca^{2+} -beáramlást és ezáltal a szívizom kontrakciós erejét. A szimpatomimetikumokat arrhythmogén, valamint szívritmust és oxigénigényt növelő hatásai miatt, általában kevésbé használják szívelégtelenségben. Ezek a hatások ugyanis myocardialis infarctusban fokozzák az ischaemiát és növelik az infarctusterület nagyságát.

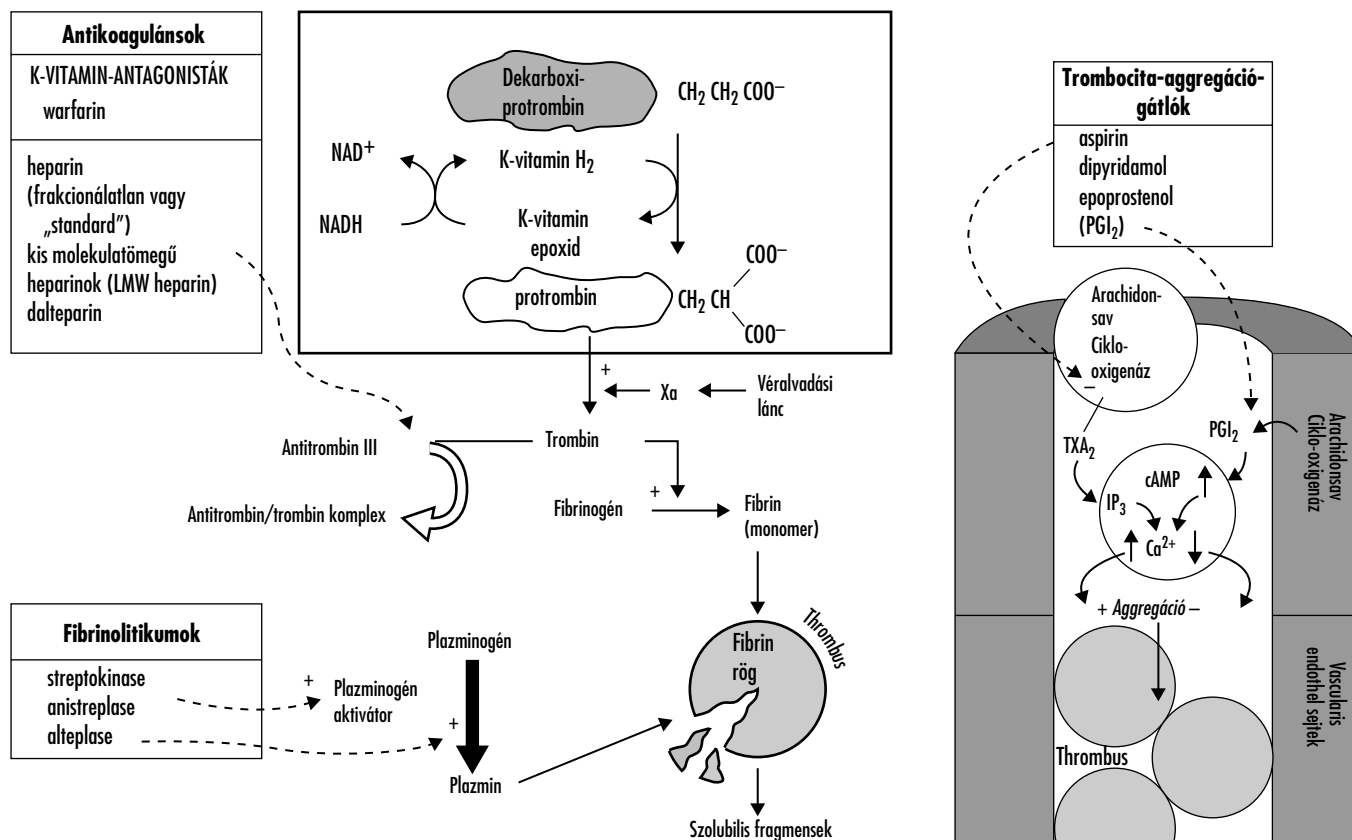
A **dobutamint akut, súlyos decompensatióban** intravénás infúzióban adják. A vegyület stimulálja a szívben a β_1 -adrenoceptorokat, és úgy fokozza a kontraktilitást, hogy a szívritmust kevésbé befolyásolja.

A **dopamin** intravénás infúzióban adva szintén stimulálja a szív β_1 -adrenoceptorait. Alacsonyabb dózisban a veseerek falában lévő dopamin receptorok stimulálásával fokozza a renalis perfúziót. Cardiogen shockban dobutamint és alacsony dózisú dopamint együttesen alkalmaznak.

FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK

A **milrinon** a myocardialis sejtekben gátolja a foszfodiészteráz III-t (PDE, *bal ábra*), így növekszik az intracelluláris cAMP-szint és ennek következtében fokozódik a Ca^{2+} -beáramlás. A myocardialis kontraktilitás fokozása mellett a milrinon értágító hatású is. Más terápiára nem reagáló súlyos, pangásos szívelégtelenségben intravénás infúzióban adják. Nincs arra vonatkozó adat, hogy a milrinon (vagy más PDE-gátlók) javítanak a túlélés esélyét, és ezért a klinikumban ritkán kerülnek alkalmazásra.

19. Véralvadásra ható szerek



Az ábra központi része a véralvadási láncreakció befejező lépéseit mutatja be, amelynek eredményeképp thrombus alakul ki. A keringés lassabban mozgó, vénás oldalán kialakuló thrombus (●) fibrinhálóból áll, amelyet thrombocyták és vörös vértestek töltenek ki. Az **antikoagulánsokat** (*fent balra*) különösképpen a heparint és warfarint széles körben alkalmazzák a **vénás thrombosisok** és **emboliák** (pl. mélyvénás thrombosisban, posztoperatív thrombosis megelőzésében, mesterséges szívbillentyűvel rendelkező betegeken) megelőzésére és kezelésére. Az antikoagulánsok legfőbb nemkívánt mellékhatása a **haemorrhagia (vérzékenység)** kialakulása.

A **heparin** rövid hatású antikoaguláns és csak parenterálisan adható. Antikoaguláns hatásához a vérben található proteázgátló **antitrombin III** jelenléte szükséges, amely a trombinnal 1:1 arányú komplexet képez (⇔). A heparin e komplexképződés **sebességét** kb. 1000-szeresére fokozza és ezzel a trombin majdnem azonnal inaktíválódik. A heparin-antitrombin III komplex ugyancsak gátolja a X.a faktort és néhány egyéb faktort. Az alacsony molekulatömegű heparin-antitrombin komplex csak a X.a faktort gátolja. A heparin *in vitro* és *in vivo* egyaránt hatékony.

A **warfarin** orálisan aktív vegyület. Kumarinszármazék, és szerkezete a K-vitaminhoz hasonló. A warfarin (*fent balra*) blokkolja a glutamils-csoport K-vitaminhoz hasonló α -karboxilációját (*fent, satírozott*) és ez módosított VII., IX. és X. faktorok, valamint protrombin-képződéshez vezet. Ezek a faktorok azonban a koaguláció elősegítése szempontjából hatástalanok. A Ca²⁺-kötő képességet ugyanis a α -karboxiláció biztosítja, amely nélkülözhetetlen a fehérjék számára ahhoz, hogy hatékony ka-

talitikus komplexszé alakuljanak. Az orális antikoagulánsok csak *in vivo* hatásosak és az antikoaguláns hatás kb. 36–48 óra alatt alakul ki. Így, ha azonnali hatás szükséges, akkor heparint is kell adni.

Az antikoagulánsok kevésbé használatosak az **artériás thrombosisok** megelőzésében, mivel a keringés gyorsan áramló artériás oldalán a thrombus zömmel thrombocytákból képződik, csekély fibrin tartalommal. A **thrombocyta-aggregáció-gátlók** (*jobbra*) megakadályozhatják a thrombocyták aggregációját és az artériás thrombosis kialakulását. Az **acetyl-szalicilsav** az egyetlen olyan gyógyszer, amely esetében meggyőzőek a klinikai bizonyítékok a vegyület thrombocyta-aggregáció-gátló hatását illetően. Kimutatták, hogy jótékony hatású az ischaemiás szívbetegségekben és különösképpen a stroke megelőzésében. Feltételezik, hogy az acetyl-szalicilsav a thrombocyták tromboxán-A₂ (TBX-A₂) (*jobb oldali ábra*) szintézisét gátolja. A TBX-A₂ a thrombocyták fő eikozanoidja és az aggregációt erőteljesen indukálja.

A **fibrinolitikumokat** (*lent balra*) intravénásan alkalmazzák és hatásukra a thrombus gyorsan feloldódik. Ehhez első lépésben aktiválják a plazminogént és az plazminná (⚡) alakul, amely proteolitikus enzim lévén bontja a fibrint és így feloldja a thrombust. A thrombolyticumokat, különösen a streptokinase-t, széles körben alkalmazzák a myocardialis infarctus kezelésében, és mindegyik szerrel kimutatták, hogy csökkenti a mortalitást. Leghatásosabbak akkor, ha a myocardialis infarctust követő 3 órán belül adják, míg 24 órán túl hatásuk progresszív csökken. A thrombolyticumok infarctust követő azonnali adása fontosabb, mint az, hogy melyik készítményt adjuk.

A thrombus az érpályában lévő, korosan képződött vérrög. Thrombosis különösen akkor fordulhat elő, ha a véráramlás lelassul, ez pedig lehetővé teszi, hogy az aktivált véralvadási faktorok felszaporodjanak ahelyett, hogy „kimosódnának”. Az alsó végtag vénáiban gyakori probléma a posztoperatív thrombosis. Időnként a thrombus egy kis darabja leszakad (embolus) és a keringés a szervezet távoli helyére szállítja, ahol ennek hatására súlyos károsodás léphet fel, pl. tüdőembolia. Pitvarfibrillációban a pitvari kontrakciók számának csökkenése miatt pang a vér, és ez elősegíti a thrombusképződést. Ezek a thrombusok idővel leválhatnak és agyi emboliát (stroke) okozhatnak.

ANTIKOAGULÁNSOK (VÉRALVADÁS-GÁTLÓK)

A **heparin** a természetben előforduló, erősen savas, változó molekula-tömegű (5000–15 000) glukozamino-glikán. A subcutan vagy folyama-tos intravénás infúzióban adott heparin csökkenti az elektív műtéten, stroke-on és myocardialis infarctuson áteső betegekben a mélyvénás thrombosisok előfordulását.

A heparin legfőbb mellékhatása a vérzések fellépésének veszélye. Ez rendszerint a vegyület adásának felfüggesztésével befolyásolható, mivel a heparin hatástartama rövid (4–6 óra). Amennyiben szükséges, a heparinhatás intravénás protamin injekcióval semlegesíthető. A protamin bázisos peptid, amely a savas heparinnal egyesül. A heparin ritkán allergiás reakciókat és thrombocytopeniát okozhat.

Az **alacsony molekula-tömegű heparinok**nak hosszabb a felezési ide-je, mint a standard heparinnak és az egyszeri subcutan injekció épp-olyan hatásos belőlük, mint az intravénásan adott heparin. A heparin helyett ma egyre nagyobb mértékben alkalmazzák ezeket.

K-VITAMIN ANTAGONISTÁK

A **warfarin** orálisan jó felszívódó vegyület, de a teljes antikoaguláns hatás csak 1–3 nap alatt alakul ki. Ez az idő ahhoz szükséges, hogy a ve-gyület hatására keletkező inaktív véralvadási faktorok fokozatosan helyettesítsék az eredendően jelen lévő aktívakat. A warfarin felezési ide-je hosszú (körülbelül 40 óra), és a kezelés felfüggesztését követően 5 napig is eltarthat, amíg a protrombinidő visszatér a normális értékre. A warfarint a máj metabolizálja és az inaktív 7-hidroxi-warfarinná ala-kítja. A máj microsomalis enzimrendszerét indukáló gyógyszerek (pl. *barbiturátok*, *carbamazepin*) gátolják a warfarin antikoaguláns hatását, míg elvonásukkor haemorrhagia léphet fel. Azok a vegyületek (pl. *ci-metidin*, *etanol*, *metronidazol*), amelyek gátolják a máj enzimrendsze-rét, csökkentik a warfarin lebomlását, és ezáltal potenciálják annak ha-tását. A warfarin hatása alvadási faktorok koncentrációjának (vagy al-vadási faktorokat tartalmazó friss, fagyasztott plazma) adásával füg-geszthető fel, és ez a hatás gyors megszüntetésére választandó meg-oldás. Súlyos túladagolásban intravénás K-vitamin (phytomenadion) adható, de a hatás kifejlődése 6–12 órát igényel.

THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓK

Az **acetyl-szalicilsav** csökkenti az esélyét a myocardialis infarctus ki-alakulásának az instabil anginában szenvedő betegeknél és növeli a túl-élés esélyét az akut myocardialis infarctusban szenvedőknél. Ugyan-csak csökkenti a stroke esélyét a transiens ischaemiás rohamban. Az acetyl-szalicilsav thromboemboliás betegségben való jótékony hatásá-

ról feltételezik, hogy az a thromboxánból lévő TXA_2 szintézis gátlá-sának köszönhető. A thromboxán- A_2 a thrombocytá aggregáció haté-kony indukáló szere. A sejt felszíni receptorokra hat és aktiválja a fosz-folipáz C-t. Ez inozitol-trifoszfát ($InsP_3$) képződést eredményez, amely-nek következtében az intracelluláris kalcium szint emelkedik, ez pedig aggregációt vált ki. Az erek falának endothel sejtjei termelik a proszta-glandin PGI_2 -t (prostaglicin), amely a $TBX-A_2$ fiziológiai antagonis-tája lehet. A PGI_2 a thrombocytán különböző receptorokat stimulál és aktiválja az adenil-cikláz. Ennek eredményeként a cAMP szint emel-kezik, amely az intracelluláris kalcium szint csökkenésével és thrombo-cyta aggregáció gátlással jár együtt. Az acetyl-szalicilsav a ciklo-oxige-náz (32. fejezet) irreverzibilis gátlása révén megakadályozza a $TBX-A_2$ képződést. A thrombocyták nem képesek új enzimet szintetizálni (nin-csen sejtmagjuk), ellentétben az erek endothel sejtjeivel, így a másna-ponta adott acetyl-szalicilsav (320 mg/nap) a dózishoz mérten sokkal hosszabb ideig és szelektív módon gátolja a ciklo-oxigenázt. Így a PGI_2 aggregációt gátló és a $TBX-A_2$ aggregációt kiváltó hatása közötti egyensúly kedvező irányba tolódik el. A **dipyridamol** mesterséges szívbillentyűvel rendelkező betegeknél a warfarinnal együtt alkalmaz-zák a thrombosis kialakulásának megelőzésére. A dipyridamol hatás-mechanizmusa ismeretlen és hatékonysága is kétséges.

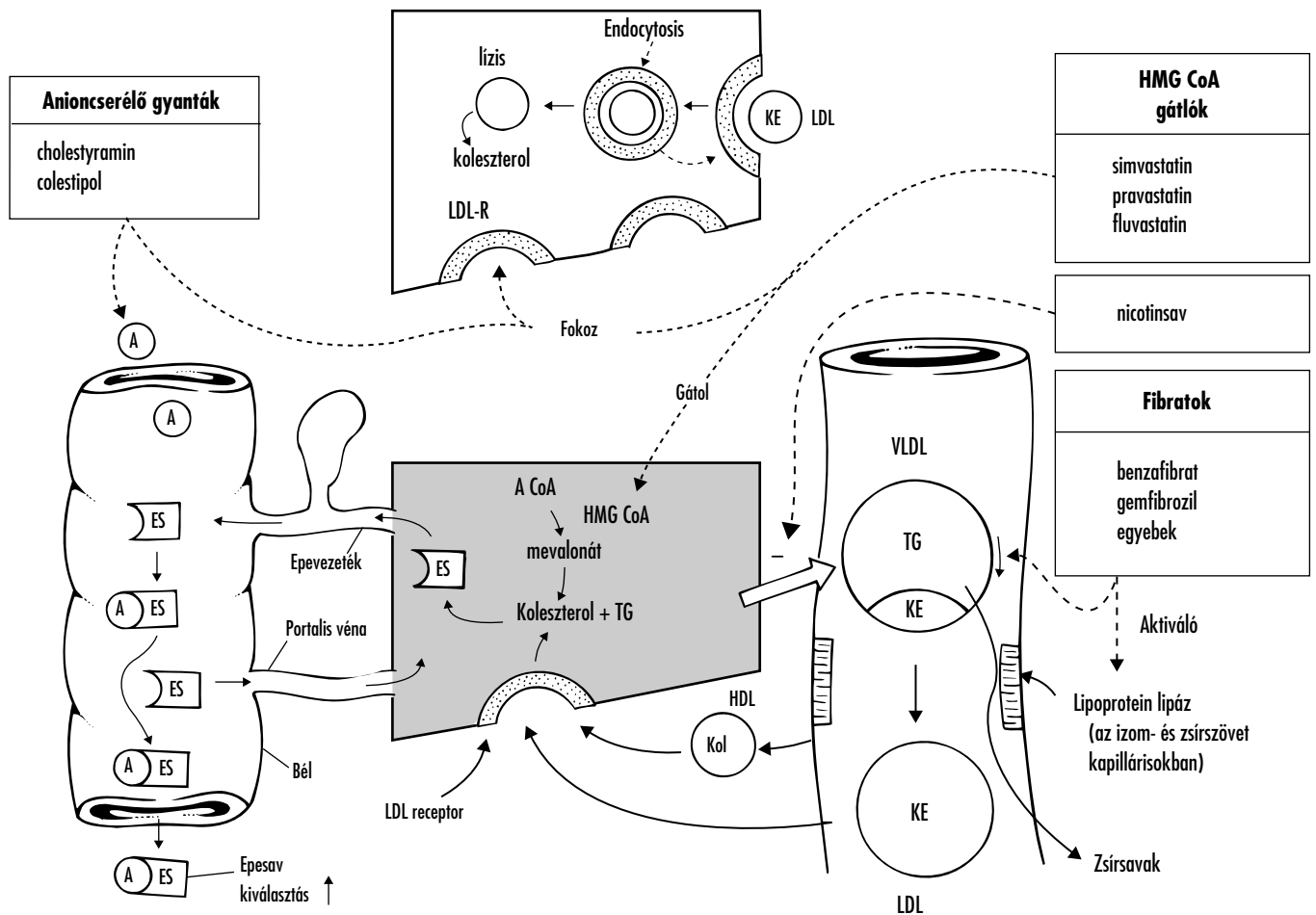
FIBRINOLITIKUMOK (THROMBOLYTICUMOK)

A fibrinolitikumokat (túlnyomórészt a **streptokinase**-t, de növekvő mértékben a szöveti plazminogén aktivátorokat (**tPA**) az Egyesült Ki-rályságban) gyakran alkalmazzák a myocardialis infarctusban a corona-riákat elzáró thrombusok oldására. Intravénás infúzióban adják őket, és ha ez az infarctust követő 3 órában történik, akkor az arteriák kb. 50%-ában okoz reperfüziót. Az *acetyl-szalicilsav és a streptokinase myocar-dialis infarctusban kifejtett terápiás hatása összegződik*. A thrombolyti-cumok fő mellékhatásai a hányinger, hányás, vérzés és az alteplase-t ki-véve allergiás reakciók. A vérzések rendszerint csak a beadás helyére korlátozódnak, időnként azonban stroke is kialakulhat. A **streptoki-nase**, amely nem enzim, a keringő plazminogénhez kötődve olyan akti-vátorkomplexet hoz létre, amely további plazminogént alakít át plaz-minná. Mivel a vérben, a keringő plazmin semlegesíteni képes plaz-mingátlókból nagy mennyiségű felesleg található, a vérzések kialaku-lása rendszerint nem jelent problémát. A thrombusban a plazmingátlók koncentrációja alacsony és így, a streptokinase valamelyest szelektíven hat a fibrinrögre.

Az **alteplase** rekombináns DNS-technológiával előállított plazminogén aktivátor. Allergiás reakciókat nem vált ki és olyan betegeknél is alkalmazható, akiknél az éppen lezajló streptococcus fertőzés vagy strepto-kinase-kezelés további streptokinase használatát kontraindikálja (azaz anaphylaxis veszély esetén). A streptokinase-zal ellentétben, a heparin és alteplase együtt adása előnnyel jár, bár növelik a stroke veszélyét. Az alteplase-t az USA-ban széles körben alkalmazzák és különösen hatá-sos, ha kellően korán adják.

Az **anistreplase** a humán plazminogén és a streptokinase komplexe, amelyet a vegyület katalitikus centrumában anizoil csoporttal inakti-váltak. A vérben az anizoil-csoport lassan lehasad és létrejön az aktív plazminogén-streptokinase. Ily módon a hatástartam 4–6 órára meg-nyúlik, és lehetővé teszi az egyszeri intravénás adást. Mivel a komplex streptokinase-t tartalmaz, így allergiás reakciók előfordulhatnak.

20. Lipidcsökkentők



A lipidek, úgymint a trigliceridek és a koleszterin észterek vízoldhatatlanok és a plazmában olyan részecskék (**lipoproteinek**) magjában szállítódnak, amelyek foszfolipidekből és szabad koleszterinből álló burokkal rendelkeznek. Ezt a felszíni réteget egy vagy több **apolipoprotein** stabilizálja, amelyek egyben mint ligandumok működnek a sejtfelszíni **receptorokon**. A plazma lipoproteinek körülbelül kétharmada a májban szintetizálódik (*satírozott rész*). A trigliceridek (TG) a véráramba szekretálódnak, mint *igen alacsony denzitású lipoproteinek* (VLDL) (\rightleftharpoons). Az izomban és a zsírszövetben a kapillárisok (*jobbra*) rendelkeznek egy olyan enzimmel, a *lipoprotein lipázzal* (LPL), amely a triglicerideket zsírsavakká hidrolizálja, ezek azután bekerülnek az izmokba (energiaforrásnak) és a zsírszövetekbe (tárolásra). A maradék, koleszteril-észterben (KE) gazdag maggal rendelkező részecskéket *alacsony denzitású lipoproteineknek* (LDL) nevezzük. A máj és más sejtek *LDL receptorokat* (LDL-R) tartalmaznak, amelyek endocytosisal (*felső ábra*) távolítják el az LDL-t a plazmából. A máj receptorokon keresztüli *LDL eltávolítás a fő mechanizmusa a plazma LDL szint szabályozásának*.

Az elfogyasztott táplálék zsírjának zsírsavai és koleszterinje a bél mukóza sejtjeiben újra észterifikálódnak és *chylomicronok* magját képezik, amelyek a thoracalis vezetéken (ductus thoracicus) keresztül lépnek a plazmába. A zsírsavak, a lipoprotein lipáz segítségével hidrolizá-

lódnak a chylomicronokról és a trigliceridmentes *maradékot* a máj távolítja el.

Erős pozitív korreláció mutatható ki az LDL koleszterin plazmakoncentrációjára és a közepes és nagy erekben kifejlődő **atherosclerosis** között. Arról a terápiáról, amely csökkenti az LDL és növeli a nagy denzitású lipoprotein (HDL) mennyiségét kimutatták, hogy csökkenti a koszorús erek atherosclerosisának kialakulását. A **lipidcsökkentő szerek** alkalmazása leginkább az olyan betegeknél indokolt, akik az artéria coronaria megbetegedésében szenvednek, vagy a többszörös **rizikó faktorok** következtében nagy a kockázata a koszorús erek megbetegedésének, vagy azoknál a betegeknél, akik familiáris hypercholesterinaemiában szenvednek. Az **anion cserélő gyanták** (fent balra, A) megkötik az epesavakat (E), és mivel azok nem adszorbeálódnak a bélből, a koleszterin kiürülés fokozódik. A **statinok**, 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A (**HMG CoA**) **reduktáz gátlók** (fent jobbra), csökkentik a máj koleszterin szintézist. A gyanták és a statinok okozta hepatocytá koleszterin csökkenés kompenzatóriusan növeli a máj LDL receptorok számát (*felső ábra*) és ennek következtében a plazma koleszterin csökken. A **nikotinsav** (*jobbra középen*) csökkenti a VLDL felszabadulást a májból, míg a **fibrátok** (*jobbra lent*), amelyek zömmel a triglicerid szintet csökkentik, feltehetőleg elsősorban a lipoprotein lipáz stimulálása révén hatnak.

A lipoproteineket egyszervi ultracentrifugálással meghatározott koncentrációjuk alapján csoportosítják. A nagy alkotórészek (chylomicronok, maradványok és a VLDL) a legkevésbé denz és nem atherogének, mivel nagy méretük (30–500 nm átmérő) meggátolja abban, hogy átjussanak az érfalon. Az LDL részecskék (18–25 nm) könnyen bejutnak a sérült artériákba és elsősorban az atherosclerosis kialakulásáért felelős. A HDL részecskék a legkisebbek (5–12 nm átmérőjű) és az epidemiológiai vizsgálatok alapján megállapították, hogy az atheroma alacsonyabb előfordulása a HDL magas szintjével függ össze. A HDL befogadja a sejtekből és a trigliceridjeiket elvesztett lipoproteinekből a koleszterin (eszterifikálatlan) felesleget és ezért rendelkezik egy felületi komponens felesleggel, beleértve a koleszterint is. A koleszterin az újraesztifikáció során kevésbé poláros lesz, elősegítve a HDL hidrofób magjába jutását és lehetővé téve, hogy a felszín további koleszterint fogadjon be. A koleszterin-észterek ezt követően visszajutnak a májba. A koleszterinnek az artériák falából HDL-lel történő eltávolítása, úgy tűnik hogy az alapja az antiatherogen hatásának.

Hyperlipidaemiák. Az elsődleges lipoprotein megbetegedésekben a koleszterin, a trigliceridek, vagy mindkettő szerepet játszhat. A szekunder hyperlipidaemia egy másik betegség eredménye, pl. diabetes mellitus, hypothyroidismus. A leggyakoribb megbetegedésekhez soroljuk a hypercholesterinaemiát. Az esetek kb. 5%-a családi eredetű, de az esetek zömében az ok ismeretlen. A hyperlipidaemia fő terápiája, kivéve a súlyos és örökletes eseteket, az étrendválttatás (pl. kevés zsír és diéta megszorítás az ideális testsúly eléréséhez).

Atherosclerosis. Nem teljesen tisztázott még, hogy az atheromás plakkok (lerakódások) hogyan alakulnak ki az artériákban, de azt feltételezik, hogy az turbulens áramlás indítja el a folyamatot, fokális károsodást okozva az intimán. Az ér lumenébe kinyúló lerakódások koleszterinben gazdagok és egy rostos tetővel rendelkező lipid magból állnak. Ha a tető megreped, akkor a subintima úgy viselkedik, mint a thrombosis központja és az artéria elzáródása instabil anginát, myocardialis infarctust és stroke-ot okoz. Az epidemiológiai vizsgálatok erős pozitív korrelációt mutattak a plazma koleszterin koncentráció (LDL) és a koronária atherosclerosis között, amelynek előfordulását és súlyosságát jelentősen növeli a többi rizikófaktor, beleértve a *dohányzást, a magas vérnyomást, a cukorbetegséget, a családi vagy személyes eredetű korai szívmebetegedést, a balkamrai hipertrófiát.*

LIPIDCSÖKKENTŐK

A HMG CoA reduktáz gátlók (statinok) a legújabb lipidcsökkentő szerek. Nagyon hatékonyan csökkentik az össz- és LDL-koleszterint és kimutatták, hogy adásuk csökkenti a coronaria eseményeket és az össz-mortalitást. Kevés a mellékhatásuk és ma rendszerint az elsőként választott gyógyszerek. A HMG CoA reduktáz gátlók blokkolják a koleszterin szintézisét a májban (amely a legtöbb gyógyszert felveszi). Ez stimulálólólag hat további enzimek expressziójára, amelyek a koleszterin szintézis normál szintre való visszaállításában játszanak szerepet. Ugyanakkor, ez a kompenzatorikus hatás nem teljes és a koleszterin

csökkenése a hepatocitákban az LDL receptorok fokozott expressziójához vezet, amely fokozza a koleszterin clearance-t (eltűnését) a plazmából. Erősen nyilvánvaló, hogy a statinok csökkentik a plazma koleszterin szintet, elsősorban az LDL receptorok számát növelve. A gyógyszer hiányossága, hogy nem hat a homozygota familiáris hypercholesterolaemiában (azaz, olyanoknál akiknek nincs LDL receptora).

A nemkívánt mellékhatások ritkák de közülük a leggyakoribb a myopathia. A myopathia gyakorisága azoknál a betegeknél fokozott, akik nikotinsav, vagy fibrát kombinált terápiában részesülnek. A statinokat nem lehet terheesség idején adni, mivel a koleszterin nélkülözhetetlen a normál magzati fejlődéshez.

Anion-cserélő gyanták. A cholestyramin és colestipol folyadékkal bevehető porok. Fokozzák az epesavak kiválasztását, illetve kiürülését és ezzel több koleszterin alakul át epesavvá. A hepatocyták koleszterin koncentrációjának csökkenése kompenzatorikusan fokozza a HMG CoA reduktáz aktivitást és az LDL receptorok számát. Mivel az anion-cserélő gyanták nem működnek a homozygota familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegeknél, ezért úgy tűnik, hogy a fokozott hepaticus LDL receptor expresszió a fő mechanizmus, amellyel a gyanták csökkentik a plazma koleszterin szintet.

Nemkívánt mellékhatásaik a bélel kapcsolatosak, mivel a gyanták nem abszorbeálódnak, ezért felfúvódást és alhasi diszkomfortot, hasmenést és székrekedést okoznak.

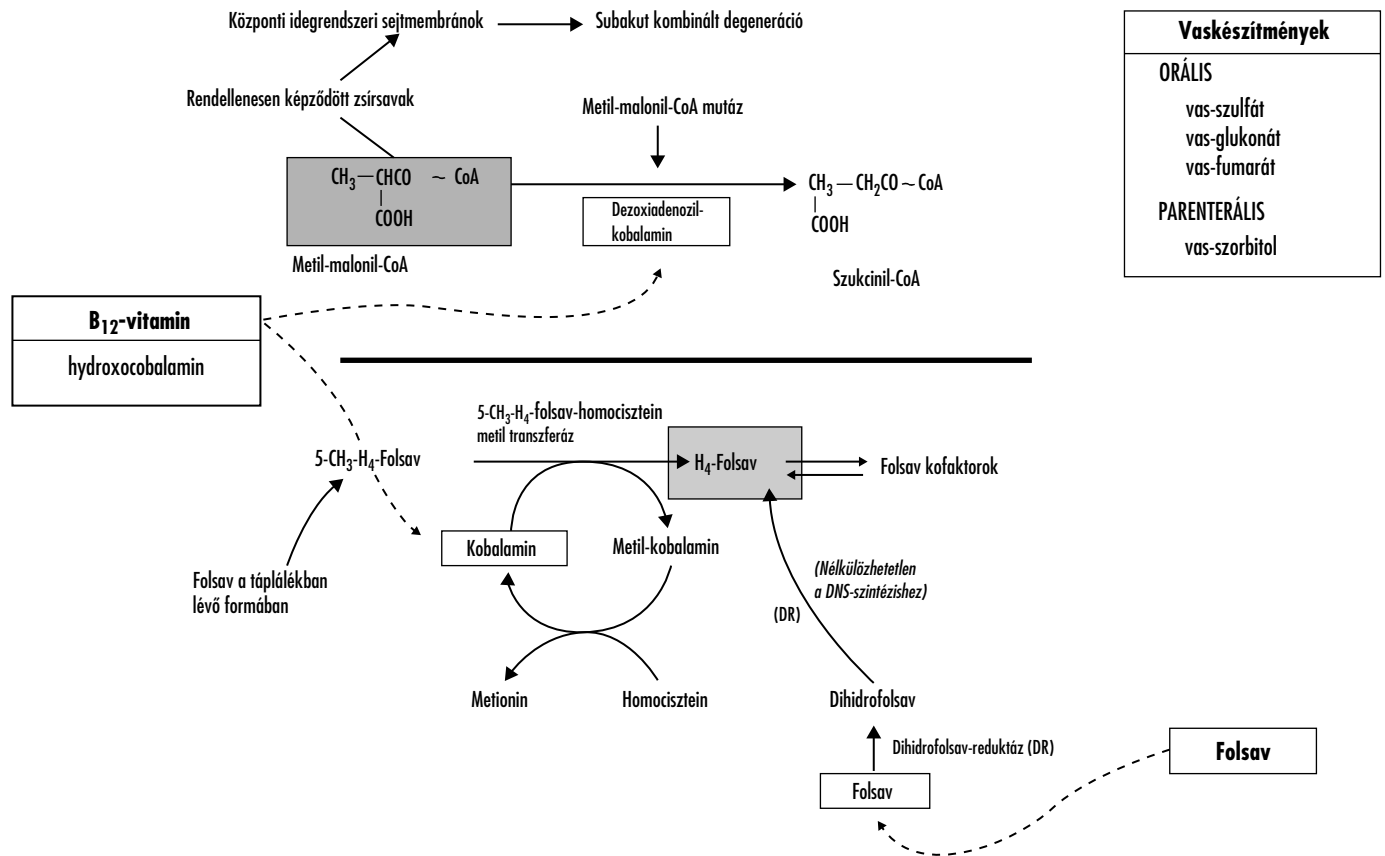
A nikotinsav csökkenti az VLDL kiáramlást, ezért csökkenti a plazma triglicerid szintet (30–50%-kal). Ugyancsak csökkenti a koleszterin szintet (10–20%-kal) és fokozza a HDL szintet. A nikotinsav volt az első lipicsökkentő, amely csökkentette a coronaria megbetegedésben az össz-mortalitást, de használatát nemkívánt hatások korlátozták, mint pl. prosztaglandin-mediált kivörösödést, szédülést és szívdobogást. A nikotinsavat ma elsősorban kombinációban alkalmazzák anioncserélő gyantával olyan betegeknél, akik familiáris hypercholesterinaemiában szenvednek.

A fibrátok (pl. gemfibrozil, benzafibrat) mérsékelten csökkentik az LDL (kb. 10%) és növelik a HDL (kb. 10%) szintet. Ugyanakkor, markáns plazma triglicerid szint csökkenést (kb. 30%) okoznak, nyilvánvalólag a lipoprotein lipáz aktivitás stimulálásával. A fibrátok elsőként választott szerek az igen magas triglicerid szintű betegeknél, akiknél a pankreatitis veszélye áll fenn.

Nemkívánt mellékhatások. Minden fibrát okozhat myositis-szerű szindrómát. A myositis előfordulását fokozza a HMG CoA gátlók egyidejű alkalmazása, ezért az ilyen kombinációkat kerülni kell.

Gyógyszer kombinációk. A súlyos hyperlipidaemia a lipidcsökkentők kombinációs alkalmazását teheti szükségessé pl. ioncserélő gyanta és HMG CoA reduktáz gátló.

21. Anaemiában alkalmazott gyógyszerek



A normál vörösvértest-képződéshez vas, B₁₂-vitamin és folsav szükségesek. Ezek bármelyikének hiánya anaemiát okoz. A vörösvértest képződést az **eritropoietin** szabályozza, amely elsősorban a vesék által kiválasztott hormon. Krónikus vesebetegségekben gyakran fordul elő anaemia az eritropoietin-termelés csökkenése miatt.

A **vas** nélkülözhetetlen a hemoglobinképzéséhez és a vashiány nem megfelelő hemoglobintartalmú microcytákat eredményez (microcytaer hypochroma anaemia). Vashiányban, amely krónikus vérvesztés, terhesség (a magzat vasat von el az anyától), különböző bélbetegségek (a vas abszorpciója csökkenhet), vagy koraszületés (ezek a csecsemők igen alacsony vasszinttel születnek) hatására következhet be, vaskészítmények adása szükséges (*fent jobbra*).

Az orális vaskészítmények fő hátránya a gyakori **gyomor-bél panaszok** kialakulása. A több hónapig tartó terápiában, az alacsony dózissal az orális kezelést addig folytatják, míg a hemoglobinszint normalizálódik és a szervezet vasraktárai feltöltődnek. A gyerekek igen érzékenyek a vastúladagolásra és akár 1 g vas-szulfát is halálos lehet. A vastúladagolást a hatékony vaskeláló szer, **desferroxamin** orális vagy parenterális bevitelével kezelhetjük.

A **B₁₂-vitamin** és **folsav** a normál DNS-szintézis számos lépéséhez nélkülözhetetlen. Bármelyik vitamin hiánya az erythroid prekurzorsej-

tek csökkent termelését és rendellenes érését eredményezi (megaloblastos anaemia). A B₁₂-vitamin hiánya az anaemia mellett **központi idegrendszeri degenerációt** (szubakut kombinált degenerációt) is okoz, amely pszichiátriai és fizikális tüneteket eredményezhet. Az anaemia a H₄-folsav (tetrahydro-folsav) szintézis (*alsó ábra*, □) gátlásának, míg az idegi degeneráció a metil-malonil-CoA (*felső ábra*, □) felszaporodásának köszönhető.

B₁₂-vitamin hiány akkor fordul elő, amikor az intrinsic faktor hiányában (anaemia perniciososa) vagy gastrectomia után B₁₂ vitamin malabsorptio lép fel (nincs intrinsic faktor), vagy különböző vékonybélbetegségekben az abszorpció csökken. Mivel a betegség szinte mindig a B₁₂ vitaminfelszívódási zavara (malabszorpció) miatt jelentkezik, az orális vitaminadás haszna kevés. Így a rendszerint életmentéshez szükséges vitaminpótlást a parenterális B₁₂-vitamin (*balra*) jelenti. A terápia lehetséges formája a hydroxocobalamin, mivel az tovább marad meg a szervezetben, mint a cyanocobalamin (a cyanocobalamin kevésbé kötődik a plazma fehérjékhez és gyorsabban választódik ki a vizelettel).

A **folsavhiány** megaloblastos anaemiához vezet, amely terhességben (a folsavigény megnő) és felszívódási zavarokban (pl. steatorrhea és sprue) következhet be és orális folsavadást (*lent jobbra*) igényel.

VAS

A hem magját vas atom képezi, amely a megfelelő globulináccal egyesülve hozza létre a hemoglobint. A szervezet raktáron kívüli vastartalmának több mint 90%-a hemoglobin formájában található a szervezetben (körülbelül 2,3 g). Bizonyos vasmennyiség (körülbelül 1 g) ferritin és hemosziderin formájában tárolódik a lép, a máj és a csontvelő makrofág sejtjeiben.

Abszorpció. A vas normális körülmények között a duodenumból és a proximális jejunumból szívódik fel. Innen a táplálék vastartalmának 5–10%-a szívódik fel (körülbelül 0,5–1 mg/nap), de ez emelkedhet, ha a vastartalom alacsony. A vas az aktív transzporttal történő felszívódáshoz ferro (kétértékű) formában kell jelen legyen. A plazmában a vas a transferrin nevű β -globulinhoz kötődve szállítódik. A vas kiválasztására nincs külön mechanizmus, így az egyensúly szabályozása a vasabszorpciójában bekövetkező megfelelő változásokkal érhető el.

VASKÉSZÍTMÉNYEK

Az orális terápiában alkalmazott vaskészítmények ferrosókat tartalmaznak, mivel ezek szívódnak fel a leghatékonyabban. Vashiányos betegekben naponta körülbelül 50–100 mg vas képes beépülni a hemoglobinba. Mivel az orális ferrosók 25%-a szívódik fel, ezért a hiány lehető leggyorsabb pótlására naponta 200–400 mg vasat lehet adni. Amennyiben ez a gyomor-bél irritáció következtében nem tolerálható (hányinger, gyomortáji fájdalom, hasmenés, székrekedés), akkor a dózist csökkenteni kell. Ez is teljesen megszüntetni a vashiányt csak jóval lassabban.

Parenterális vaskészítményt csak akkor szabad alkalmazni, ha az orális terápia sikertelen. Ez nem sietteti a hemoglobinválasz kialakulását.

A **vas-szorbitol** vas és szorbit citromsavval képzett komplexe. Ez a készítmény nem alkalmas intravénás beadásra és a bőrszíneződés mérséklése érdekében a mélyebb rétegekbe adják intramuscularisan. A parenterálisan adott vas anaphylaxiás reakciókat okozhat.

Vas toxicitás. Akut mérgezés a leggyakrabban kisgyermekekben fordul elő, akik véletlenül nagyobb mennyiségű vastablettát vettek be. Ez alhasi fájdalommal, hányással, véres hasmenéssel járó nekrotizáló gastroenteritist okoz és később shock is felléphet. Ezt, még átmeneti javulás után is acidosis, coma és halál követheti.

B₁₂-VITAMIN

Megaloblastos anaemiásokban a károsodott DNS szintézis képezi a betegség alapját. A sejtosztódás csökkent, de az RNS- és fehérjeszintézis folytatódik. Ez nagyméretű, fragilis vörösvértesteket (macrocyta) eredményez. A B₁₂-molekula centrumában elhelyezkedő kobaltatom kovalensen köti a különböző ligandokat, ezekkel különféle kobalaminokat képezve. A vitamin aktív formái a *metil-kobalamin* és a *deoxi-adenozil-kobalamin* és más kobalaminoknak is ezeké az aktív formákká kell átalakulniuk.

A B₁₂-molekula (extrinsic faktor) csak akkor abszorbeálódik, ha komplexet képez a glikoprotein természetű, *intrinsic faktoral*, amelyet

a gyomor nyálkahártya *sejtjei* választanak ki. Az abszorpció a distalis ileumban történik egy igen specifikus transzportfolyamat segítségével, és a vitamin ezt követően a transzkobalamin II-höz (plazma-glikoprotein) kötődve transzportálódik. Az *anaemia perniciosa* az intrinsic faktor hiányából ered, amelyet autoantitestek okoznak, úgy hogy magára a faktorra, vagy a gyomor parietalis sejtjeire hatnak (atrophiás gastritis).

Metil-malonil-CoA-mutáz. Ez az enzim deoxi-adenozil-kobalamin igényel a metil-malonil-CoA–szukcinil-CoA átalakuláshoz. B₁₂-vitamin hiányában ez a reakció nem zajlik le és ennek következtében a *metil-malonil-CoA* felszaporodik. A felszaporodott enzim rendellenes zsírsavak szintézisét eredményezi, amelyek beépülnek az idegsejtmembránokba és a B₁₂-vitamin hiányra jellemző neurológiai elváltozásokat okozzák.

Az **5-CH₃-H₄-folsav-homocisztein metil-transzferáz** az 5-CH₃-H₄-folsavat és a homociszteint alakítja át H₄-folsavvá és metioninné. Ebben a reakcióban a kobalamin metil-kobalaminná alakul. Ha a B₁₂-vitaminhiány ezt a reakciót meggátolja, akkor a táplálékban és a raktárakban lévő folsav (5-CH₃-H₄-folsav) nagyobb része nem alakul át a folsav-kofaktorok prekursorává (H₄-folsav), és a DNS szintézishez szükséges folsav-kofaktorok hiánya fejlődik ki. Ez a reakció köti össze a folsav és a B₁₂-vitamin metabolizmusát és magyarázza, hogy a folsav magas dózisa miért javítja a B₁₂-vitamin hiánya okozta anaemiát, az idegi degenerációt azonban nem.

FOLSAV

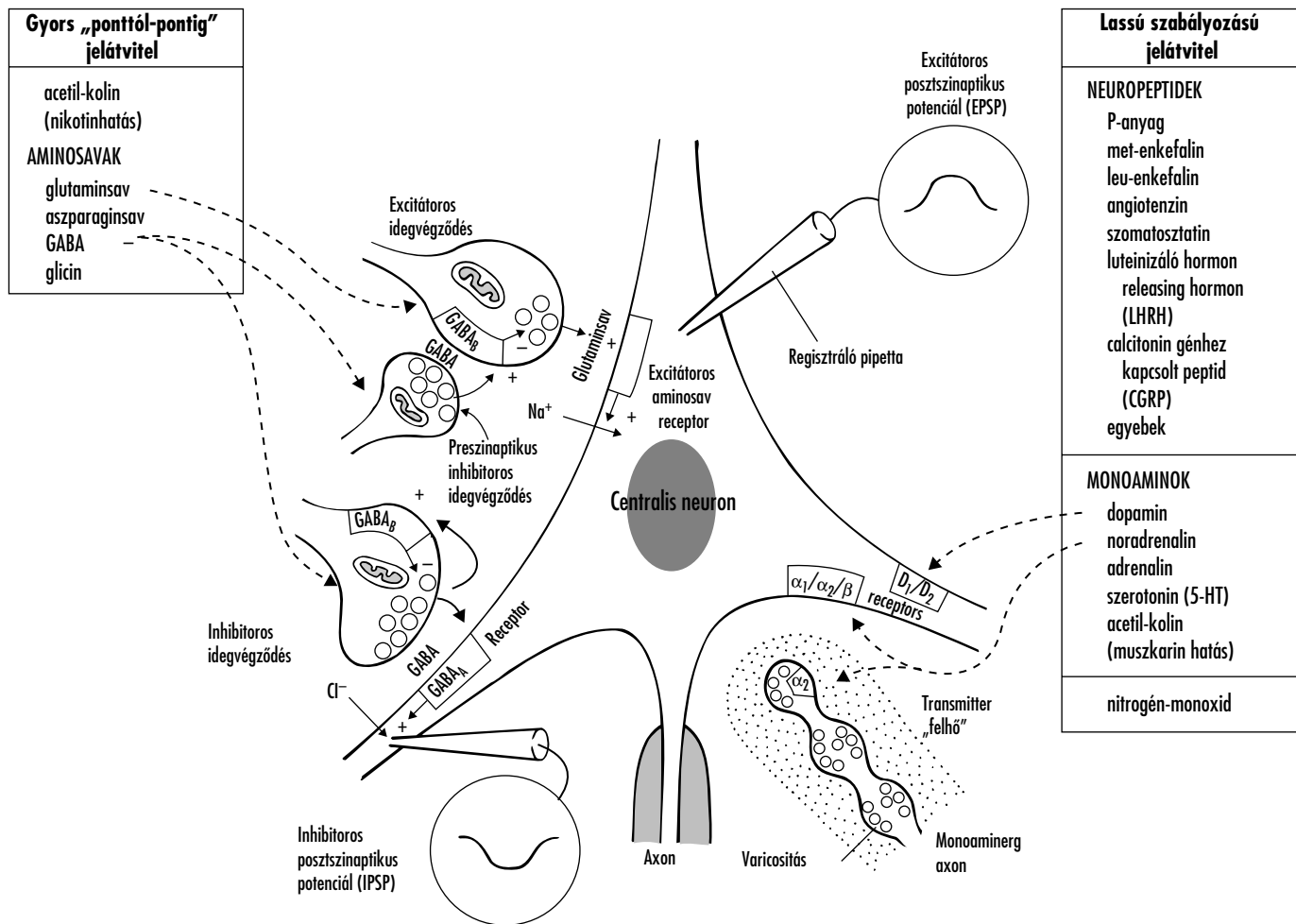
A szervezet kevés folsavat raktároz (5–20 mg) és mivel a napi igény magas, így a folsavhiány és a megaloblastos anaemia gyorsan kifejlődik (1–6 hónap), ha a folsav utánpótlás megszűnik. A folsav a proximális jejunumban teljes mértékben felszívódik, de a táplálékban lévő folsav zömmel az 5-CH₃-H₄-folsav poliglutamát formája. A glutamil-csoportok a mono-glutamát 5-CH₃-H₄-folsav abszorpciója előtt egy kivétellel elhidrolizálódnak. A B₁₂-vitamin hiánnyal ellentétben a folsav hiányát gyakran okozza nem megfelelő mértékű folsav felvétele a táplálékkal. Egyes gyógyszerek (pl. *phenytoin*, *orális fogamzásgátlók*, *isoniazid*) az abszorpció csökkentése révén okozhatnak folsavhiányt.

Toxikus folsav- és B₁₂-vitamin-hatások nem ismeretesek. Az azonban fontos, hogy B₁₂-vitamin-hiányos állapotban ne adjunk folsavat önmagában, mivel az anaemia ugyan javulhat, de a neurológiai degeneráció folytatódik és irreverzibilissé válhat.

ERITROPOIETIN

A hypoxia, vagy vérzések fokozott hemoglobin-szintézist és erythrocyta-felszabadulást eredményeznek. Ezeket a változásokat a keringő eritropoietin (166 aminosavból álló glikoprotein) megnövekedett mennyisége közvetíti. Az eritropoietin a csontvelőben lévő erythroid prekursorsejtek receptoraihoz kötődik és fokozza a hem-szintézisben szerepet játszó enzimek transzkripcióját. A rekombináns eritropoietint (**epoetin**, intravénás vagy subcutan injekcióban adva) a zömmel hormondeficiencia okozta krónikus vesebetegség hatására fellépő anaemia kezelésére adják.

22. A központi idegrendszer transzmitterei



A központi idegrendszerre ható gyógyszerek használata sokkal gyakoribb, mint bármely más gyógyszer-családé. Terápiás alkalmazásukon túl az olyan szereket, mint a **koffeint**, az **alkoholt**, és a **nikotint** társadalmi méretekben fogyasztják élvezeti szerként. A centrálisan ható vegyületek tartós szedés esetén gyakran okoznak dependenciát (29. fejezet) és ezért jó néhányuk használata szigorú szabályozás, ellenőrzött gyógyszerkiadás hatálya alá esik.

A centrálisan ható vegyületek terápiás hatásának mechanizmusa rendszerint ismeretlen, tükrözve ezzel ismereteink hiányát a neurológiai és pszichiátriai kórképek területén. A központi idegrendszer transzmittereinek ismerete nélkülözhetetlen, mivel gyakorlatilag minden centrális támadáspontú gyógyszer a szinaptikus transzmisszió befolyásolásával fejti ki hatását.

Azok a transzmitterek, amelyek a gyors, „ponttól pontig” típusú idegi ingerületvezetésben vesznek részt: **aminosavak** (balra), kivéve néhány nikotinreceptort tartalmazó kolinerg szinapszist. A legfontosabb centrális izgató transzmitter a **glutaminsav**, amely a membrán Na^+ -vezetőképességének növelésével depolarizálja a neuronokat. A legfontosabb gátló transzmitter a **α -aminovajsav (GABA)**, és a központi idegrendszer szinapszisainak feltehetőleg egyharmadában ez szabadul

fel. A GABA a membrán Cl^- -vezetőképességének fokozásával hiperpolarizálja a neuronokat, és a nyugalmi membránpotenciált a Cl^- -egyensúlyi potenciáljának közelében stabilizálja. A **glicin** szintén gátló transzmitter, elsősorban a gerincvelőben.

A gyors, „ponttól pontig” jelátvitel mellett az agy rendelkezik egy sokkal diffúzabb szabályozó rendszerrel, amely transzmitterként **monoaminokat** működtet (lent jobbra). Ezeknek az axonkötegeknek a sejttestjei az agy számos területét behálózzák. A transzmitter-felszabadulás a monoaminerg neuronok varicosus terminális hálózata mentén több ponton, diffúz módon következik be, és igen nagy számú célsejtre hat. A centrális monoaminerg pályák funkciója még nem egyértelmű, de szerepet játszanak az olyan betegségekben, mint a **parkinsonismus**, a **depresszió**, a **migrén** és a **schizophrenia**.

Számos **peptidet** (fent jobbra) fedeztek fel a centrális neuronokban és idegvégződéseikben. Transzmitter szerepük igazolása még általában meglehetősen hiányos. Ezek a peptidok a diffúzan ható szabályozó transzmitterek egy másik csoportját képezhetik, de mind ez idáig legtöbbjük élettani szerepe még tisztázatlan.

Újabban felvetették, hogy a **nitrogén-monoxid (NO)** az agyban, mint neurotranszmitter működhet.

A γ -aminovajsav a központi idegrendszer minden területén megtalálható, de elsősorban a helyi gátló interneuronokban. A GABA gyorsan kialakuló gátló hatást fejt ki a centrális neuronokra a görcskeltő bicucullinnal gátlható posztszinaptikus GABA_A receptorok keresztül. Bizonyos GABA receptorok (GABA_B) a bicucullinnal nem gátlhatóak, de **baclofennel** (p-kloro-fenil-GABA) szelektíven aktiválhatóak. Számos GABA_B receptor található a preszinaptikus idegvégződéseken, és ezek aktiválása csökkenti a transzmitter-felszabadulást (pl. a glutaminsavét és magát a GABA-ét is). A baclofen a gerincvelőben csökkenti a glutaminsav-felszabadulást, és így görcsoldó hatású, amely pl. a sclerosis multiplexben fellépő spasticus állapotok megakadályozására alkalmas.

A preszinaptikus idegvégződésekből történő felszabadulást követően az aminosav transzmitterek a reuptake (visszavételi) rendszer révén inaktiválódnak.

A **benzodiazepinek**, a **barbiturátok** (24. fejezet), valamint a görcs-gátló **vigabatrin**, és feltehetőleg a **valproat** (25. fejezet) is olyan gyógyszerek, amelyről feltételezhető, hogy módosítják a GABA-erg szinaptikus transzmissziót.

A **glicin** a gerincvelői interneuronokban található gátló transzmitter. Hatása sztrichninnel antagonizálható, míg felszabadulását a tetanus toxin gátolja, és mind a sztrichnin, mind a tetanus toxin konvulziót okoz.

A **glutaminsav** az excitatoros aminosavreceptorok számos típusát aktiválja gyakorlatilag minden centrális neuront izgatnak. Ezeket a receptorokat (ligandum-függő) kainát, AMPA* és NMDA* altípusokba soroljuk, függően attól, hogy ezekkel a glutaminsav-analógokkal szelektíven aktiválhatóak-e, vagy sem. A receptoroknak egy másik családját (G-protein kötött) képezik a metabotróp receptorok. Az NMDA-receptor-antagonistákról (pl. 2-amino-foszono-valerát) kimutatták, hogy az epilepsia számos állatkísérletes modelljében görcsgátló hatásúak, és jótékony hatásúnak bizonyulhatnak stroke-ban, ahol a neuronális károsodások legalábbis egy részéről azt feltételezik, hogy az nagymértékű glutaminsav-felszabadulás eredménye. A lamotrigin antiepileptikum (25. fejezet), amelyről azt feltételezik, hogy legalábbis részben a preszinaptikus glutaminsav felszabadulás csökkentése révén hat.

MONOAMINOK

Az **acetil-kolin** hatása az agyban döntően izgató jellegű. Ez a transzmitter szabadul fel a neuromuscularis junctióban a motoneuronok idegvégződéseiből és a gerincvelőben a Renshaw-sejtes collateralis axonok szinapszisaiban. Ennek legjobb példája a centrális nikotin-szinapszis. Az acetil-kolin centrális neuronra kifejtett izgató hatása rendszerint muszkarinreceptorokon keresztül mediálódik, és a feszültségfüggő K⁺-vezetőképesség (M áram) gátlása játszhat benne szerepet. Ez a gátlás fokozza a sejt ingerelhetőségét és serkenti annak válaszkészségét a tónusos izgató hatásokra.

A basalis ganglionok különösen gazdagok kolinerg neuronokban, míg a többi neuron valószínűleg a kérgi kiváltott válaszokban és a memóriában játszik szerepet. Az **atropinszerű** vegyületek rontják a memóriát, ezért a hyoscint amnesziás hatása anesztéziában premedikációra teszi alkalmassá (23. fejezet). Az atropinszerű vegyületeket

* AMPA, a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav; NMDA, N-metil-D-aszpartát.

centrális hatásaik révén *tengeribetegségben* és *parkinsonismusban* (26. fejezet) is alkalmazzák. Az **Alzheimer-kórt**, amely a senilis dementia gyakori formája, és ma még nem tudjuk hatásosan gyógykezeltetni, a kolinerg neuronok számának csökkenése és memóriakiengesés jellemzi. A **tacrin** kolinészteráz-gátló, amelyet mérsékelt (kb. 15%) sikerrel alkalmaznak Alzheimer-kóros betegeknek, sajnos azonban a vegyület hepatotoxikus.

A **katecholaminok** rendszerint gátló hatásúak, ha lokálisan alkalmazzák őket a centrális neuronokon.

A **dopaminerg** pályák a középgyban a *substantia nigra* területéről a basalis ganglionokhoz, míg a *középgygból* a limbikus cortexhez és más limbikus területekhez futnak. A harmadik dopaminerg pályarendszer (a tuberoinfundibuláris) a prolaktin-felszabadulás szabályozásában vesz részt. A nigrostriális pályák feladata az akaratlagos mozgások szabályozása, és ezek degenerációja parkinsonismust okoz. *Schizophreniában* a mesolimbikus pályarendszer „túl működése” következik be, eddig ismeretlen ok folytán. A Parkinson-kór kezelésére *dopamin-agonistákat* (26. fejezet), míg *schizophreniában* (27. fejezet) *dopamin-antagonistákat* alkalmaznak. A kemoszenzitív trigger zóna (CTZ) szintén tartalmaz dopaminreceptorokat és a dopamin-antagonisták *antiemetikus* hatásúak (30. fejezet).

Noradrenalin tartalmú sejtek az agytörzs több magcsoportjában is előfordulnak. E magvak közül a hídban lévő *locus coeruleus* a legnagyobb, amely a dorsalis előagy egésze felé küld pályákat, de elsődlegesen az agykéreg és a hippocampus irányába. A hypothalamusban szintén található nagy intenzitású noradrenerg rostok. A limbikus előagyban (különösen a nucleus accumbensben) lévő noradrenalin és dopamin a leszálló, „jutalmazó” pályarendszerben játszhat szerepet, amelyet a *gyógyszer dependenciával* (31. fejezet) hoznak összefüggésbe. A noradrenerg funkciók romlása *depresszióval* társulhat (28. fejezet).

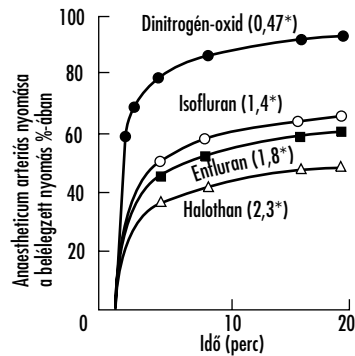
Szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT) az agytörzs *raphe nucleusa*nak sejtestjeiben található, és innen számos előagyi területhez, valamint a gerincvelő ventralis és dorsalis szarvaihoz futnak pályák. Ez utóbbi, leszálló pályarendszer szabályozhatja a fájdalomérzékenységet (29. fejezet). A szerotonin, akárcsak a noradrenalin, szerepet játszhat a *depresszió*-ban. A CTZ-ban 5-HT₃-receptorok találhatóak, és antagonistáik antiemetikus hatásúak. Az 5-HT_{1D}-receptorok a cranialis erekben fordulnak elő, és az antagonista hatású **sumatriptan** enyhíti a migrénes rohamokat az erek konstriktiója révén, amelyek a roham során abnormálisan dilatált állapotban vannak.

A centrális neurotranszmitterek legnépesebb csoportját a **neuropeptid**-ek képezik, bár szerepükről egyelőre keveset tudunk. A P-anyagról és az enkefalinokról például feltételezik, hogy a fájdalomérzékenységben játszanak szerepet (29. fejezet).

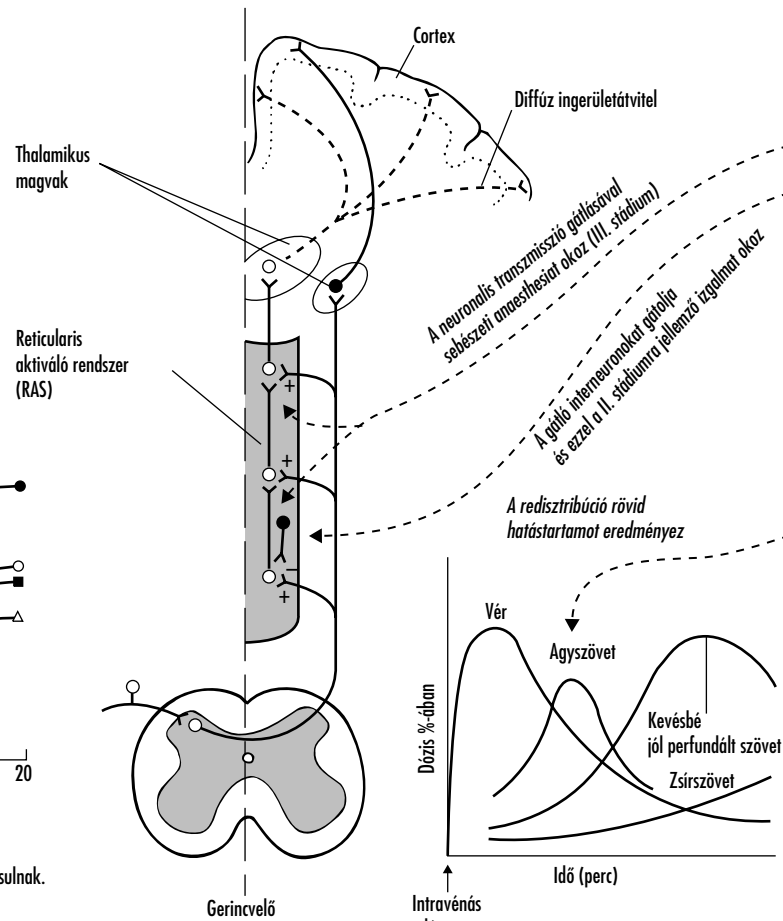
NO. A nitrogén-monoxid-szintáz (NOS) a neuronok kb. 1-2%-ban található meg az agy számos területén, pl. cerebrális cortex, hippocampus, striatum. A NOS-t más neurotranszmitterekkel pl. GABA, glutaminsav, szomatosztatin, neuropeptid-Y, kolokalizáltan található meg, valamint a NO befolyásolja más transzmitterek felszabadulását. Az NO agyi élettani szerepe ismeretlen, de vannak arra vonatkozó adatok, hogy a szinaptikus plaszticitásban pl. a hosszútávú potenciációban, játszhat szerepet.

23. Általános érzéstelenítők

Premedikáció
SZORONGÁSOLDÁS benzodiazepinek
SZEKRÉCIÓ ÉS VAGUS REFLEX CSÖKKENTÉS muszkarin-antagonisták
POSZTOPERATÍV ANTIEMESIS antiemetikumok
FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS opioid analgetikumok

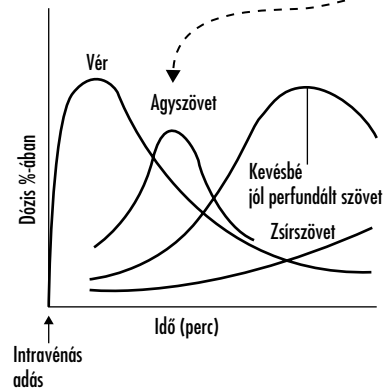


* () = Vér/gáz arány. A magasabb értékek jobb vérolékonyságot tükröznek és hosszabb indukciós és visszatérési idővel társulnak.



Inhalációs anesztetikumok
dinitrogén-oxid
halothan
isofluran
enfluran

Intravénás szerek
BARBITURÁTOK
thiopental
methohexital
NEM BARBITURÁTOK
propofol
ketamin



Az általános érzéstelenítés az érzékelés hiányát jelenti, amely reverzibilis tudatvesztéssel társul. Az inert gázoktól a szteroidokig számos vegyülettel lehet állatokban érzéstelenítést elérni, de ezek közül csak néhányat alkalmaznak a klinikumban (*jobbra*). Emberöltők óta alkalmazott érzéstelenítők az éter, kloroform, ciklopropán, etil-klorid és a triklór-etilén.

Az anesztetikumok minden ingerelhető szövetnek csökkentik az ingerlékenységét beleértve a centrális neuronokat, a szívizmot, valamint a sima- és a harántcsíkolt izomzatot. Ezek a szövetek azonban, eltérő érzékenységgel reagálnak az érzéstelenítőkre, és ezek közül is a legérzékenyebbek közé tartozik a tudatos funkciókért felelős agyterület (*középen*, \square). Így, az anesztetikumokból beadható olyan dózis, amely a cardiovascularis- és a légzőközpontok vagy a myocardium jelentős depressziója nélkül okoz reverzibilis tudatvesztést. Mindamellett, a legtöbb érzéstelenítő *terápiás szélessége szűk*.

Az általános érzéstelenítés rendszerint különböző szerek adását jelenti:

- **premedikációban** (*fent balra*),
- az érzéstelenítés **kiváltásában** (*lent jobbra*) és
- az anaesthesia **fenntartásában** (*fent jobbra*). Az előkészítés kettős célú:

1. az anaesthesia paraszimpatomimetikus hatásának megelőzése (bradycardia, bronchus szekréció); és
2. a szorongás, vagy fájdalom csökkentése.

Az előkészítő gyógyszerelést gyakran mellőzik a kis műtéteknél. Amennyiben szükséges, a megfelelő szert (pl. hyoscine) intravénásan adják be.

Bevezető érzéstelenítést leggyakrabban **thiopental**, vagy **propofol** iv. adásával érnek el. A tudatvesztés másodpercek alatt bekövetkezik és fenntartására inhalációs anesztetikumot alkalmaznak. A **halothan** az Egyesült Királyságban (Magyarországon is) széles körben alkalmazott inhalációs érzéstelenítő, bár igen ritkán posztoperatív hepatitist válthat ki. Az **enfluran** és az **isofluran** újabb szerek, amelyeket egyre növekvő mértékben alkalmaznak, mivel nem hepatotoxikusak. A legszélesebb körben alkalmazott inhalációs anesztetikum a **dinitrogén-oxidot** (max. 70%-ban) és oxigént tartalmazó gázkeverék. Az oxigénnel, mint vivőgázzal együtt alkalmazzák az inhalációs anesztetikumok esetén, vagy opioid analgetikumokkal kombinálják (pl. *fentanyl*). A dinitrogén-oxid szedációt és analgéziát okoz, de önmagában nem képes az érzéstelenítés fenntartására.

Az érzéstelenítés során, különösen éter hatására jól elkülöníthető „stádiumok” alakulnak ki. Először, létrejön az analgesia (I. stádium), ezt az izgalmi szakasz (excitatio, II. stádium) követi, amelyben a gátló reticularis neuronok gátlódnak (\ominus). Ezután kialakul az anaesthesia (III. stádium), amelynek mélysége a beadott érzéstelenítő mennyiségétől függ. Ezek a stádiumok a manapság használt anesztetikumoknál nem ilyen nyilvánvalóak.

Reticularis aktiváló rendszer (RAS). A RAS az agytörzsi formatio reticularisban lévő komplex poliszinaptikus pályarendszer, amely dif-fúz módon ágazik el az agykéreg felé. A vegyületek reticularis aktiváló rendszerben mutatott aktivitása az öntudat fenntartásában játszik szerepet. Mivel, a rendszer különösen érzékeny az anesztetikumok depresszív hatására, így feltételezik, hogy ez hatásuk elsődleges támadás-pontja.

Az anesztetikumok hatásmechanizmusa. Egyelőre nem ismert, hogy az anesztetikumok, hogyan fejtik ki hatásukat. Hatékonyságuk jól korrelál lipidoldékonyságukkal így, az anesztetikumok feloldódhatnak a sejtmembrán lipidkettősrétegében, ezzel a membránt megfeszítik, „kiterjesztik” és növelik fluiditását. A membránban kialakuló változások megváltoztatják az ionok mozgását (csökkentik a nátrium- vagy fokozzák a káliumbéáramlást) és kialakul az érzéstelenység. Ezt az elméletet támogatja az a megfigyelés, hogy magas nyomás képes megszüntetni az érzéstelenítést, feltehetőleg azért, hogy „visszarendezi” a sejtmembránt. Egy másik lehetőség, hogy az anesztetikumok a fehérje hidrofób részéhez kötődhetnek, és gátolhatják annak normális működését.

PREMEDIKÁCIÓ

Szorongásoldás (24. fejezet). Ezen a területen a leghatékonyabb vegyületek az orális **benzodiazepinek**, mint pl. diazepam, lorazepam.

A szekréció és vagusreflex csökkentése. A nyálzás és bronchusszekréció megelőzésére a **muszkarinreceptor-antagonistákat**, rendszerint az **atropint** vagy **hyoscint** alkalmazzák. Ami még fontosabb, hogy kivédik a szívritmuszavarokat, különösen a halothan, suxamethonium és neostigmin okozta bradycardiát. A hyoscin emellett antiemetikum is és bizonyos mértékű amnesziát (emlékezetvesztést) is okoz.

Analgetikumok. Az opioid analgetikumok, mint pl. a morphin (29. fejezet), adhatók műtét előtt, bár ez a választás csak akkor logikus, ha a betegnek fájdalmai vannak. A **fantanyl** és rokon vegyületeit (pl. **alfentanyl**) intravénásan alkalmazzák a dinitrogén-oxid anaesthesia kiegészítésére. Ezek az opioidok erősen lipid-oldékonyak és hatásuk gyorsan kialakul. Az újramegoszlás (redisztribúció) következtében a hatástartamuk rövid.

Posztoperatív antiemesis. Anaesthesiát követően igen gyakori a hányinger és hányás. Ezért gyakran az operáció alatt és utána adott opioid vegyületek a felelősek. Időnként a premedikációval együtt antiemetikumokat (pl. **metoclopramid**, **ondansetron**) is adnak, de ezek sokkal hatékonyabbak, ha az anaesthesia alatt iv. alkalmazzák.

INTRAVÉNÁS NARCOTIKUMOK

Ezek a vegyületek önmagukban is adhatók rövid sebészi beavatkozásokhoz, bár elsősorban az anaesthesia létrehozására alkalmazzák őket.

Barbiturátok. Az iv. beadott **thiopental** kevesebb, mint 30 másodperc alatt hozza létre az altatást (általános érzéstelenítést), mivel az erősen lipidoldékony vegyület gyorsan oldódik és jól perfundál az agyba. A thiopental anaesthesiából a visszatérés, a kevésbé perfundált szövetekbe való redisztribúció következtében gyors (*jobb alsó árba*). A thiopental a máj folyamatosan metabolizálja 12–16%/óra sebességgel. A thiopental „altató dóziséknál” alig magasabb dózisban myocardium- és légzőközpont-depressziót okoz. Igen ritkán anaphylaxia fordulhat elő.

Nem barbiturát származékok. Számos, a barbiturátokhoz képest potenciális előnnyel (pl. kevesebb myocardialis depresszió, gyorsabb elimináció) rendelkező vegyületet vezettek be a terápiában, de hosszabb távon csak néhányat találtak sokkal kedvezőbb hatásúnak. Mivel a *propofol* (2,6-diizopropil-fenol) anaesthesiából a visszatérés gyors, valamint nem okoz hányingert vagy másnapos levertséget, ezért széles körben alkalmazzák. Időnként azonban görcsöket, és igen ritkán anaphylaxiát okozhat. A **ketamin** intramuscularisan és intravénásan is adható. Subanaesthesiás dózisban analgetikus hatású, de gyakran okoz hallucinációkat. Fő alkalmazási területe a paediatric anaesthesia.

INHALÁCIÓS NARCOTIKUMOK

Felvétel és megoszlás (bal alsó ábra). Az anaesthesia kialakulásának sebessége elsősorban a vegyület *vérben való oldékonyságától* és a *gáz belélegzett koncentrációjától* függ. Ha az alacsony oldékonyságú szer (dinitrogén-oxid) a tüdő felől az artériás vérbe diffundál, akkor viszonylag kis mennyiség szükséges a vérben a telítettség eléréséhez. Így, az artériás vérben a nyomása (és ennél fogva az agyi nyomása is) gyorsan emelkedik. A jobban oldódó szerekből (halothan) sokkal több kell hogy oldódjon, hogy az anesztetikum artériás vérben kialakuló nyomása megközelítse a belélegzett gáz nyomásértékét, így az érzéstelenítés kialakulása lassabb. Az anaesthesiából való visszatérés szintén elhúzó-dóbb az anesztetikumok oldékonyságának növekedtével.

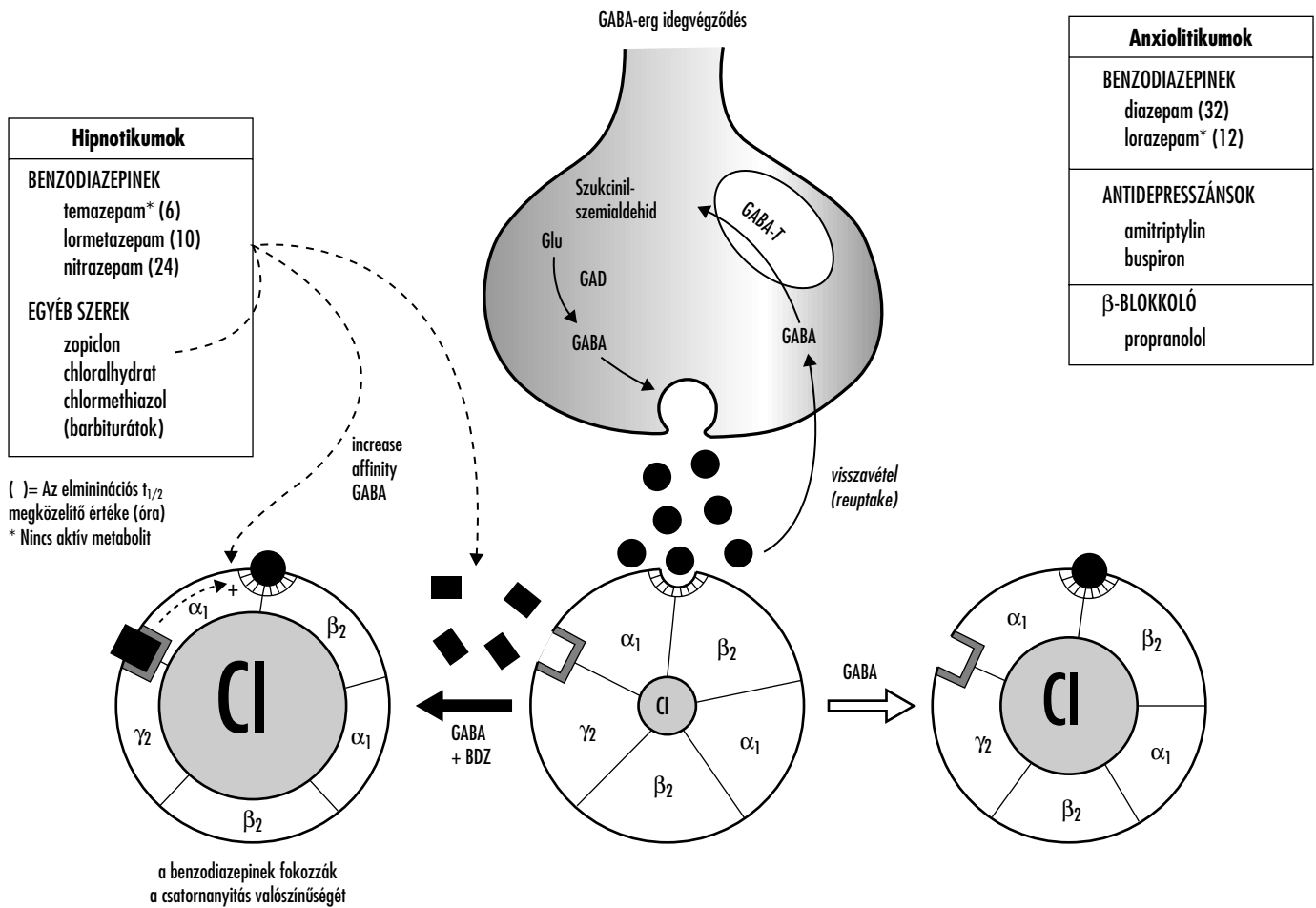
A **dinitrogén-oxid** önmagában nem elég hatásos anesztetikum, de gyakran alkalmazzák, mint nem gyúlékony vívgáz az inhalációs érzéstelenítők adásakor, lehetővé téve ezzel azok koncentrációjának szignifikáns csökkentését. A dinitrogén-oxid jó analgetikum és oxigénnel készült 50%-os keverékét (Entonox) akkor alkalmazzák, ha analgesia elérése szükséges (pl. szülés, közlekedési baleset). A dinitrogén-oxid alig gyakorol hatást a cardiovascularis- vagy a légzőrendszerre.

A **halothan** (CF₃CHBrCl) hatásos szer, és mivel gőze nem irritáló, így az érzéstelenítés problémamentes és jól tűrhető. Hatására, elsősorban myocardialis depresszió révén, dóziszfüggő hypotensio alakul ki. A halothan gyakran okoz arrhythmiát, és mivel a myocardiumot érzékenyíti a catecholaminokkal szemben, az adrenalin-infiltráció szív megállást hozhat létre. Mint a legtöbb inhalációs anesztetikum, a halothan is csökkenti a légzőközpont működését, amelynek eredményeképpen csökken a perctérfogat és emelkedik az artériás Pco₂ nyomás. A halothan legfontosabb toxikus mellékhatása a kb. 35 000 esetenként előforduló súlyos májnecrosis, bár enyhébb májkárosodás feltehetőleg sokkal gyakoribban fordul elő. A beadott halothan több mint 20%-át a máj metabolizálja, és a keletkező metabolitok közül néhány közvetlen májkárosító, vagy celluláris makromolekulákhoz kötődve antigéneket hoz létre, amelyeket a szervezet testidegenként ismer fel. A súlyos hepatotoxicitás valószínűsége ismételt halothan adás után megnő, ezért az kerülendő.

Az **enfluran** (F₂HC-O-CF₂-CHFCl) hatásában hasonló a halothanhoz. Az enfluran sokkal kevésbé metabolizálódik (2%), mint a halothan és hepatitist okozó hatása nem ismeretes. Az enfluran hátránya, hogy az EEG-ben görcstevékenységet és időnként izomrángást okozhat.

Az **isofluran** (F₃CCHCl-O-CF₂H) a halothanhoz hasonló hatású, de kevésbé cardiodepressív, és nem szenibilizálja a szívet az adrenalinnal szemben. A szisztémás vascularis rezisztencia csökkentése révén dóziszfüggő hypotensiót hoz létre. Az abszorbeált mennyiség mindössze 0,2%-a metabolizálódik, így kicsi a valószínűsége, hogy az isofluran hepatitist okoz.

24. Anxiolitikumok és hipnotikumok



Az alvászavarok és az akut szorongásos állapotok gyógyszeres kezelésében (hipnotikumok, ill. anxiolitikumok) a **benzodiazepinek** (BDZ) játsszák a döntő szerepet. Este nagy dózisban adva őket altatnak, ha viszont naponta többszöri kis dózisban alkalmazzák őket, akkor szedációt hoznak létre és csökkentik a szorongást.

A BDZ-k *anxiolitikus, hipnotikus, izomrelaxáns és antikonvulzív* (25. fejezet) hatással rendelkeznek, amelyről úgy gondolják, hogy azt zömmel a központi idegrendszer *GABA*-mediált gátlásának fokozása révén hozzák létre. Az idegvégződésekből felszabaduló (*fent középen, satírozott*) *GABA* (●) kötődik a **GABA_A-receptorokhoz** (☞), amelyek aktiválódása fokozza a neuron *Cl⁻*-vezető képességét (*lent jobbra*). A *GABA_A/Cl⁻*-csatornakepleken egy BDZ-moduláló kötőhely is található (☐). A BDZ-kötőhelyek BDZ-agonistákkal (■) történő elfoglalása konformációs változást hoz létre a *GABA*-receptorokban. Ez növeli a *GABA*-kötődés affinitását és fokozza a *GABA* hatását a neuronális membrán (*lent balra*) *Cl⁻*-vezető képességére. A **barbiturátok** egy másik kötőhelyen hatnak és hasonló módon növelik a *GABA* hatását (*nincs az ábrán*). *GABA* hiányában a BDZ-k és a barbiturátok alacsony dózisa nem befolyásolja a *Cl⁻*-vezető képességet.

A BDZ-k népszerűsége egyértelműen alacsony toxicitásukból fakad, bár újabban megállapították, hogy a krónikus BDZ kezelés a tanulási folyamatok romlását, toleranciát és **dependenciát** okozhat. Éppen

ezért, a BDZ-eket csak 2-4 hétig szabad alkalmazni a súlyos szorongásos állapot, vagy álmatlanság oldására.

Számos **antidepresszáns** (pl. **amitriptylin**) szintén anxiolitikus hatású és nem okoz dependenciát. A **bupiron** nem-szedatív hatású anxiolitikum, amely a szerotonerg szinapszisokon hat.

A különböző benzodiazepineket hipnotikumként (*fent jobbra*) és anxiolitikumként (*fent balra*) is alkalmazzák. A megfelelő készítmény kiválasztását elsősorban hatástartamuk határozza meg. Számos BDZ a májban **aktív metabolit**tá alakul, amelynek eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) hosszabb lehet, mint az anyavegyületé. Például a diazepam ($t_{1/2} \approx 20-80$ óra) aktív N-dezmetil metabolitjának kiürülési felezési ideje elérheti a 200 órát.

A hipnotikumként használt BDZ-eket (*balra fent*) a rövid hatástartamúak és a hosszabban hatók csoportjába oszthatjuk. A gyorsan eliminálódó vegyület (pl. **temazepam**) általában a nappali szedációs hatás hiánya miatt népszerű. A tartós hatású vegyületek (pl. **nitrazepam**) akkor részesülhetnek előnyben, amikor a hajnali felébredés a probléma, valamint ha nappali anxiolitikus hatás elérése szükséges. A **zopiclon** a benzodiazepin-receptorokon hat, de ciklo-pirrolon származék. Ennek az újabb szernek rövid a hatástartama.

A **GABA-receptorok** (22. fejezet) GABA_A típusa a hipnotikumok/anxiolitikumok hatásában játszik szerepet. A GABA_A-receptor a ligandum-szabályozott ioncsatornák fő csoportjához (szuperfamiliájához) tartozik (ilyen még a nikotin, a glicin és az 5HT₃-receptor). A GABA_A receptor számos alegységből áll (α , β , γ és δ) és, az egyes alegységek variánsait is előállították klónozással (hat α -, négy β -, négy γ -, és két δ -alegységet szekvenáltak). Az agyban lévő természetes GABA_A receptorok alegység-összetétele ismeretlen. Ha a GABA_A receptor pentamer (mint a nikotin receptor), akkor a legfőbb típus feltehetőleg a $2\alpha_1 2\beta_2 \gamma_2$, mivel az ezeket az alegységeket kódoló mRNS-ek gyakran együtt fordulnak elő az agyban. A GABA_A-alegységek különböző kombinációjára vonatkozóan békából nyert oocitán elektrofiziológiai vizsgálatokat végeztek (az oocitába a saját mRNS-ét injektálták). Kimutatták, hogy a GABA-ra az α - és β -alegységből álló receptorok válaszolnak (pl. a Cl⁻ vezető képesség növekszik), míg az olyan receptorhoz, amely a BDZ-re teljesen válaszol, a γ_2 -alegység szükséges. A jelenlegi fotoaffinitási vizsgálatok arra engednek következtetni, hogy a BDZ- és GABA-kötőhelyek részben ko-lokalizáltak az α -alegységen (*alsó ábrarész*).

Újban olyan vegyületeket fedeztek fel, amelyek a BDZ-receptorokon *antagonistaként*, vagy *parciális agonistaként* hatnak. Más vegyületek tulajdonképpen fokozzák a szorongást, és ezeket *inverz agonistáknak* nevezzük. Továbbra is tisztázatlan az a kérdés, vajon parciális agonisták fejlesztése elvezet-e szedatív mellékhatástól mentes anxiolitikumhoz.

A **flumazenil** olyan kompetitív BDZ-antagonista, amelynek hatástartama rövid és intravénásan adandó. A flumazenil a BDZ-k szedatív hatásának felfüggesztésére használható anaesthesiában, intenzív ellátásban, diagnosztikai vizsgálatokban és túladagolásban.

Barbiturát-receptor. A barbiturátok növelik a GABA-mediált gátlást azáltal, hogy GABA-stimulus hatására megnyújtják a Cl⁻-csatorna nyitások időtartamát (a BDZ-k fokozzák a Cl⁻-csatorna nyitások gyakoriságát). A barbiturátok sokkal erősebb központi idegrendszeri gátlószerek, mint a BDZ-k, mivel magasabb koncentrációban közvetlenül növelik a Cl⁻-vezető képességet és csökkentik a neuronális posztszínaptikus membránok érzékenységét az izgató transzmitterekkel szemben.

A barbiturátokat régen széleskörűen alkalmazták, de ma mind hipnotikumként, mind anxiolitikumként idejétmúltak, mivel könnyen pszichés és fizikai függőséget eredményeznek, indukálják a microsomalis enzimeket, és viszonylag kismértékű túladagolásuk is végzetes lehet. Ezzel ellentétben a jelentős mértékű BDZ-túladagolás nem okozott súlyos, tartós hatásokat. A barbiturátok (pl. **thiopental**, 23. fejezet) továbbra is fontosak az anaesthesiában és még mindig alkalmazzák őket antikonvulzívumként (pl. **phenobarbital**, 25. fejezet).

BENZODIAZEPINEK (BDZ)

A benzodiazepinek orálisan aktívak és bár, legtöbbször a májban oxidációval metabolizálódnak, a hepatikus enzimrendszereket nem indukálják. A BDZ-k centrálisan depresszánsok, de ellentétben más hipnotikummal és anxiolitikummal, orális adás után maximális hatásuk normális esetben nem okoz végzetes, vagy akár csak súlyos légzési depressziót sem. Bronchopulmonaris betegségben szenvedő betegeknél vagy intravénás adás esetén azonban bekövetkezhet a légzésdepresszió.

Nemkívánt mellékhatásaik álomság, az éberség csökkenése, izgatottság és ataxia, különösen időseknél.

Dependencia. A fizikai elvonási tünetek azoknál a betegeknél is jelentkezhetnek, akik csak rövid ideig kaptak BDZ-t. A hetekig, hónapokig

észlelhető tünetek a szorongás, álmatlanság, depresszió, hányás és érzékelésbeli változások.

Gyógyszerinterakciók. A BDZ-k a többi központi idegrendszeri depresszánsal, mint például az alkohol, barbiturátok és antihisztaminok, additív vagy szinergista hatást fejtenek ki.

Az **intravénás BDZ-eket** (pl. **diazepam**, **clonazepam**) status epilepticusban (25. fejezet) és igen ritkán pánikrohamokban alkalmazzák (mindamellát, az orális **alprazolam** valószínűleg hatékonyabb és biztonságosabb ez utóbbi betegség kezelésére). A **midazolam**, eltérően a többi BDZ-től, vízdoldékony sókat képez, és mint intravénás szedatívumot alkalmazzák endoszkópos és fogászati beavatkozások esetén. Ha BDZ-eket adnak intravénásan, akkor jelentkezik jelentős amnesziás hatásuk és a betegek semmire sem emlékeznek a kellemetlen procedúrából.

ANTIDEPRESSZÁNSOK

A triciklusos antidepresszánsok, mint például az **amitriptylin** anxiolitikus hatású. Depresszióban és szorongásos kórképekben alkalmazzák, valamint olyan betegeken, ahol tartós anxiolitikus kezelés szükséges, és a BDZ-k dependenciához vezetnek. A monoaminoxidáz-gátlók különösen hasznosak lehetnek a phobias szorongásos kórképekben (28. fejezet).

A SZEROTONIN- (5-HT-) RECEPTOROKON HATÓ GYÓGYSZEREK

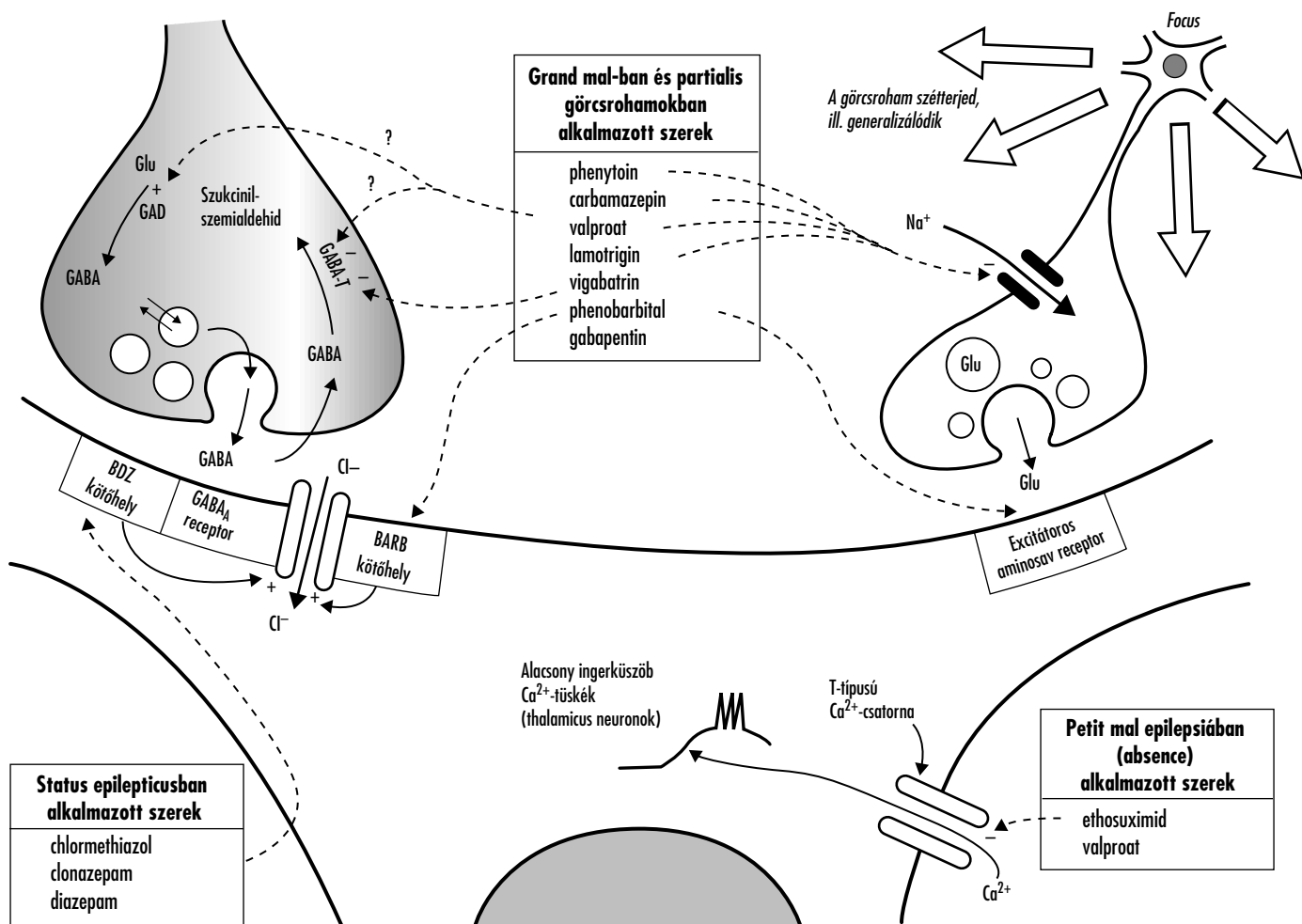
A szerotoninerg sejttestek a középagy raphe magvaiban helyezkednek el és az agy számos területére futnak innét pályák, így oda is (hippocampus, amygdala, frontális cortex), amelyeket az anxiétás szempontjából fontosnak gondolunk. Patkányokban a raphe magvak léziója anxiolitikus hatást eredményez, míg az 5-HT-receptorok agonistával történő stimulálása anxiogén hatású. A szerotonin szorongásban játszott szerepét erősítette, amikor azt találták, hogy a dorsalis raphe magvakba juttatott BDZ-mikroinjekció csökkenti a neuronok kisülését és anxiolitikus hatást hoz létre. A vizsgálat azt sugallta, hogy az 5-HT-antagonisták hasznos anxiolitikumok lehetnek. Az 5-HT₃- (pl. ondansetron) és 5-HT₂-receptor-antagonistáknak (pl. ritanserin) alig van, ha van egyáltalán anxiolitikus hatásuk. Ugyanakkor, a **bupiron**, amely 5-HT_{1A}-receptor parciális agonista, emberben anxiolitikus hatású, és feltehetőleg a hippocampus (ahol kevés a receptor tartalék) posztszínaptikus 5-HT_{1A}-receptorain antagonistaként hatva fejt ki hatását. A bupiron nem szedatív hatású és nem okoz dependenciát. Természetesen, anxiolitikus hatása csak a kezelés megkezdését követő 2. héttől jelentkezik és a bupiron egyéb indikációja tisztázatlan.

Bizonyos **β -blokkolók**, mint például a propranolol igen hatásosak lehetnek a szorongás vegetatív tüneteinek, mint pl. a tremor, palpitáció, izzadás és hasmenés enyhítésére.

A **chloralhydrat** a szervezetben triklór-etanollá alakul, amely hatékony hipnotikum. Olcsó készítmény, de gyomorirritációt okozhat. A **dichloralphenazon** olyan chloralhydrat-származék, amely nem irritálja a gyomrot. Ezek a vegyületek fiatalokban és idősekben egyaránt használhatók. Toleranciát és dependenciát okozhatnak.

A **chlormethiazol** adása nem előnyösebb a rövid-hatású BDZ-kkel szemben, kivéve az időseket, akiknél kevésbé okoz másnap szédültséget. Akut alkoholelvonásban és status epilepticusban intravénás infúzióban adagolják. A chlormethiazol dependenciát okoz és csak meghatározott időtartamig alkalmazható.

25. Antiepileptikumok



Az epilepsia krónikus betegség, amelyben a lezajló görcsrohamok az agyi neuronok rendellenes kislüléseitől származnak. A rohamokat tapasztalati alapon osztályozzák.

A **parciális (focális) görcsroham** az agy meghatározott területén fejlődik ki (*felső jobb oldali ábra*) és az egyik végtag clonusos rángására korlátozódhat. A kislüések azonban szétterjedhetnek (\Rightarrow) és generalizáltá válhatnak (**másodlagos generalizált görcsrohamok**). **Generalizált rohamnak** azt nevezzük, amikor nincs bizonyíték a lokalizált kiindulásra, vagyis a rohamkezdetben mind a két féltéke részt vesz. Ide tartoznak a **tónusos-clonusos rohamok** (*grand mal* - periodikus tónusos merevség, amelyet később az egész test erős rángása követ) és az **absence-ek** (*petit mal* - az eszméletvesztések rendszerint kevesebb mint 10 másodpercig tartanak).

A tónusos-clonusos és a parciális görcsrohamokat elsősorban orális **carbamazepinnel** (*fent középen*), **phenytoinnal** vagy **valproattal** kezelik. E gyógyszerek hatásossága hasonló, és a tónusos-clonusos rohamban szenvedő betegek 70-80%-át egyetlen gyógyszer is képes befolyásolni, míg a parciális görcsrohamban szenvedőknek csak 30-40%-át. A nehezen kezelhető betegekben a **lamotrigin**, **vigabatrin** vagy **gabapentin** együttadásával csökkenthető a görcsrohamok gyakorisága, de ezeknek a nehezen kezelhető betegeknek mindössze kb. 7%-a válik

teljesen görcsmentessé. A **phenobarbital**, a primidon és clonazepam alternatív gyógyszerként adhatók, de erősen szedatív hatásúak.

Az absence rohamokat rendszerint **ethosuximiddel** (*lent jobbra*) vagy valproattal kezelik. A petit mal felnőttkorra csak igen ritkán marad meg, de a gyerekek körülbelül 50%-ában a későbbiekben grand mal típusú görcsök alakulnak ki.

A **status epilepticus** olyan állapot, amelyben a görcsök egymást követik anélkül, hogy a beteg visszanyerné az eszméletét. A görcsök megszüntetéséhez intravénás készítményekkel (*lent balra*) történő azonnali beavatkozás szükséges. A beavatkozás elmaradása esetén a betegnél teljes fizikai kimerültség és agyi károsodás léphet fel. A clonazepam vagy a diazepam kezelés hatásos lehet, de a megfelelő megoldást a folyamatos chlormethiazol infúzió adja.

Az antiepileptikumok görcsrohamokat befolyásoló hatásmechanizmusa sok esetben nem tisztázott, bár rendszerint a GABA-mediált gátlás fokozása (benzodiazepinek, vigabatrin, phenobarbital, valproat) (*az ábra bal oldala*), vagy a Na⁺-beáramlás csökkentése (phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin) (*jobb oldalai ábrarész*) révén hatnak. Az ethosuximid és valproat a tüske-aktivitást kiváltó Ca²⁺-áramot gátolhatja a thalamicus neuronokban (*lent jobbra*).

Az esetek 60-70%-ában a betegség etiológiája ismeretlen, bár a genetikai tényezők jelentősek. Az agy károsodását kiváltó hatások, pl. tumorok, asphyxia (fulladás), fertőzések, vagy fejsérülés epilepsiához vezethetnek. Az epilepsiásokban számos gyógyszercsoport, így a *fenotiazinok*, *tricyklikus antidepresszánsok* és számos *antihisztamin* válthat ki görcsrohamokat.

AZ ANTIKONVULZÍVUMOK HATÁSMECHANIZMUSA

A legtöbbet tanulmányozott vegyület a **phenytoin**, amely terápiás dózisban nem befolyásolja a glutaminsav-, illetve GABA-indukált transzmitter felszabadulást, vagy neuronális választ. Antikonvulzív hatása feltehetőleg a *nagyfrekvenciás repetitív aktivitás gátlásának* tulajdonítható. Az, hogy a phenytoin ezt hogyan hozza létre, nem tisztázott, bár „*voltage clamp*”-kísérletekben kimutatták, hogy bármely választott membránpotenciálnál növeli az inaktívált Na⁺-csatornák részarányát. A phenytoin elsődlegesen az inaktívált (zárt) Na⁺-csatornához kötődik, ezáltal inaktív állapotban stabilizálja azokat, és így meggátolja nyugalmi (zárt) állapotba történő visszatérésüket, amely ahhoz szükséges, hogy újra ki tudjanak nyílni (5. fejezet). Ismételt, nagyfrekvenciájú depolarizáció az inaktív állapotú Na⁺-csatornák arányát növeli. Mivel ezek a csatornák a phenytoin-gátlásra érzékenyek, a Na⁺-beáramlás folyamatosan csökken mindaddig, amíg az már nem lesz képes akciós potenciált kiváltani. Normális frekvenciánál a phenytoin nem befolyásolja számottevően a neuronális ingerületvezetést, mivel a Na⁺-csatornák sokkal kisebb hányada inaktívált állapotú. A **carbamazepin**, a **lamotrigin** és a **valproat** hasonló módon hat a neuronális Na⁺-csatornákra. A valproat feltehetően a centrális GABA-erg gátlást is fokozza a glutaminsav dekarboxiláz aktivitás stimulálása és/vagy a GABA-ketoglutarat transzamináz (GABA-T) aktivitás gátlása révén. A **vigabatrin** a GABA-T irreverzibilis gátlószere, amely növeli az agyban a GABA-szintet és a centrális GABA-felszabadulást. A benzodiazepinek (pl. **clonazepam**) és a **phenobarbital** szintén fokozzák a centrális gátlást, de a szinaptikusan felszabadult GABA-nak a GABA_A-receptor/Cl⁻-csatornák komplexre kifejtett hatása révén (23. fejezet). A phenobarbital a glutaminsav hatását is csökkentheti az excitátoros szinapszisokban.

Absence típusú görcsrohamokban oszcilláló neuronális aktivitás lép fel a thalamus és az agykéreg között. A thalamicus neuronok oszcillációjában a (T-típusú) Ca²⁺-csatornák játszanak szerepet, amelyek révén alacsony ingerküszöbű tüskesisülések alakulnak ki, és ez a sejtek rohamokban történő „tüzelését” teszi lehetővé. Újabb eredmények arra utalnak, hogy az absence-t kontrolláló szerek (**ethosuximid** és **valproat**) a thalamocorticalis oszcillációt elfojtva csökkentik a Ca²⁺-beáramlást, amely az absence típusú görcsrohamok kiváltásában játszik döntő szerepet.

PARTIALIS ÉS GRAND MAL ROHAMOKBAN ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK

A rohamok kezelésében a monoterápiát részesítik előnyben, mivel ez csökkenti a nemkívánt mellékhatásokat és a gyógyszer-interakciókat. Mindemellett, a legtöbb beteg nem is élvez extra előnyt a kombinációs kezeléssel. Első választásként az epilepsia kezelésére a carbamazepint és a valproatot alkalmazzák, mivel ezek viszonylag kevés nemkívánt mellékhatást okoznak, és úgy tűnik, hogy a kognitív funkcióra és a magatartásra a legkevésbé hátrányos hatásuk. Néhány antikonvulzívum, különösképpen a phenytoin, phenobarbital és a carbamazepin *májenzim-indukálók* és számos gyógyszer metabolizmusát stimulálják, pl. orális antikoagulánsok, warfarin, theophyllin.

A **carbamazepin** a májban az aktív carbamazepin-10,11-epoxidá metabolizálódik, amely a vegyületnek mind antikonvulzív, mind neurotoxikus hatásában szerepet játszik. A phenytoinnal ellentétben, a carbamazepin dózisát emelve a szérumszint koncentráció lineárisan emelkedik. Gyakoriak az enyhe neurotoxikus tünetek (hányinger, fejfájás, álomság, diplopia és ataxia), és ezek rendszerint meghatározzák a dozírozás korlátait. Az agranulocytosis ritka egyéni túlérzékenységi reakció a carbamazepinnel szemben.

A **phenytoin** egy telíthető enzimrendszer révén hidroxilálódik a májban. A metabolizmus sebessége jelentős mértékben individuális, és a dózis megváltoztatását követően akár 20 napra is telhet, míg a szérumszint stabilizálódik. Éppen ezért, a dózis csak fokozatosan emelhető arra az értékre, amely a görcsöket már kivédi, vagy amelytől *cerebellaris rendellenességre* utaló jelek lépnek fel (nystagmus, ataxia, dysarthria). A gyógyszer szérumszint-mérése különös jelentőségű, mivel ha a metabolizáló enzim telítődik, akkor már a dózis kismértékű emelése is toxikus vérszinteket eredményezhet.

Nemkívánt mellékhatásként fejfájás, tremor, hányás és szédülés jelentkezhet, míg a tartós kezelés gingiva hypertrophiát, acnét, bőrszűsságot, az arcvonások „eldurulását” és hirsutismust okozhat.

A **phenobarbital** a tónusos-clonusos és partialis görcsrohamok kezelésére valószínűleg éppolyan hatékony, mint a carbamazepin vagy a phenytoin, de sokkal erősebb szedatívum. Tartós használata alatt tolerancia fejlődik ki, és a hirtelen elvonás status epilepticust válthat ki. Mellékhatásként felnőtteken *kisagyi eredetű tünetek* (pl. szedáció, ataxia, nystagmus) és álomság jelentkeznek, míg gyermekeken hyperkinesia. A **primidon** aktív antikonvulzív hatású metabolitokká szeszformálódik és ezek közül az egyik a phenobarbital.

A **vigabatrin**, **gabapentin** és **lamotrigin** újabban bevezetett „kiegészítő” készítmények olyan betegeknek, ahol az epilepsia nem megfelelően kontrollálható a többi antiepileptikummal. A lamotrigin, amely önmagában is alkalmazható, hasonlóan tűnik a phenytoinhoz, csak a mellékhatása kevesebb.

PETIT MAL (ABSENCE) KEZELÉSÉRE ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK

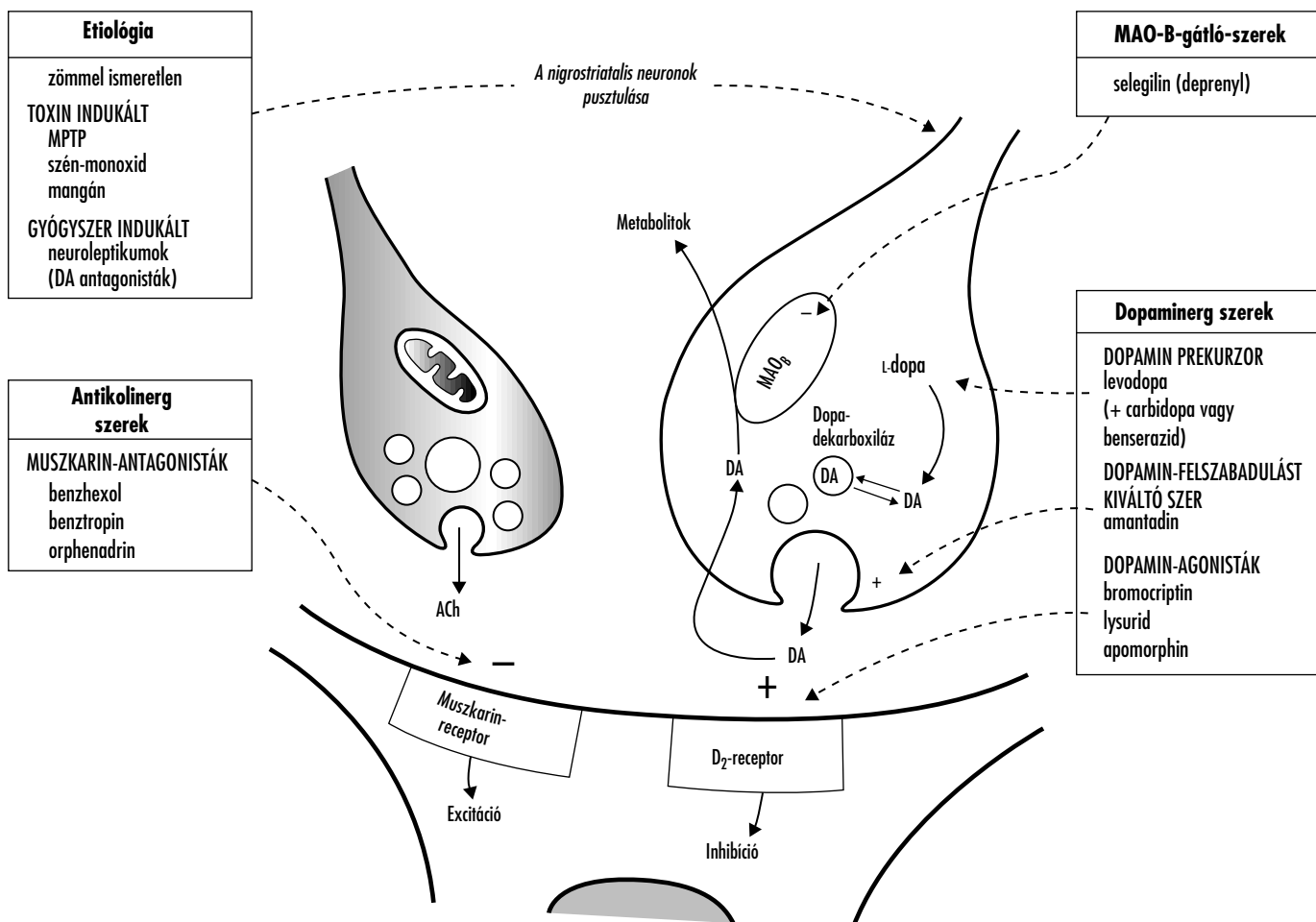
A **ethosuximid** csak absence típusú és myoclonusos görcsrohamok (rövid ideig tartó rángó mozgások eszméletvesztés nélkül) kezelésében hatásos.

GRAND MAL ÉS PETIT MAL EPILEPSIÁBAN HATÁSOS SZEREK

Valproat. A valproat előnye viszonylag enyhe szedatív hatása, széles spektrumú aktivitása és enyhe nemkívánt mellékhatásai (hányinger, súlygyarapodás, vérzékenység kialakulására utaló jelek és átmeneti hajhullás). Legnagyobb hátránya, hogy az esetenkénti egyedi túlérzékenységre *súlyos, vagy végzetes hepatotoxicitást* okoz.

Benzodiazepinek. A **clonazepam** olyan antikonvulzívum, amely absence-ekben, tónusos-clonusos görcsrohamokban és myoclonusban hatékony. Erősen szedatív vegyület és tartós orális alkalmazás esetén tolerancia is fellép.

26. Antiparkinson szerek



A Parkinson-kór a basalis ganglionokat érintő betegség, amelyet mozgásszegénység, rigiditás és tremor jellemez. Fokozatosan súlyosbodó kórkép, amely hatékony kezelés hiányában egyre fokozódó magatehetlenséghez vezet.

A 60-as évek elején Parkinson-kórban elhunyt betegek agyának vizsgálatakor a **basalis ganglionok** (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus) erősen csökkent **dopaminszintjét** mutatták ki. Így a Parkinson-kór volt az első olyan betegség, amelyet az agy egyik specifikus transzmitterének rendellenességével lehetett összefüggésbe hozni. A Parkinson-kór legfőbb patológiai oka a dopaminerg **nigrostriatalis pálya** kiterjedt degenerálódása, bár a degeneráció oka rendszerint ismeretlen (*fent balra*). Ennek a pályarendszernek a sejttestjei a középagyban a substantia nigra területére lokalizálódnak, és a Parkinson-kór nyilvánvaló tünetei feltehetőleg csak akkor jelennek meg, ha e neuronok több mint 80%-a degenerálódik. A Parkinson-kórban szenvedő betegek körülbelül egyharmadában demencia is kialakul.

Parkinson-kórban a dopamin pótlása nem járható terápia, mivel a dopamin nem jut át a vér-agy gáton. Ugyanakkor előnyaga a **levodopa** (L-dopa) penetrál, és az agyszövetben dopaminná dekarboxilálódik (*jobb oldali ábra*). Az orálisan adott levodopa az agyon kívül jelentős mértékben metabolizálódik és ezért szelektív *extracerebrális dekarboxiláz-gátlóval* (**carbidopa** vagy **benserazid**) adják együtt. Ez utóbbiak,

a perifériás metabolitok csökkentésével, jelentősen mérséklék a hatékony dózist és a perifériás nemkívánatos mellékhatásokat (*hányinger, orthostaticus hipotensio*). A kezelés fő vonala levodopa és perifériás dekarboxiláz-gátló együttese. Más, Parkinson-kórban használatos dopaminerg szerek (*lent jobbra*) a közvetlenül ható **dopamin-agonisták** és az **amantadin**, amelyek dopamin-felszabadulást hoznak létre. A dopaminerg szerek perifériás mellékhatásainak egy része csökkenthető a dopamin-antagonista **domperidonnal**, amely nem penetrál az agyba. A monoaminoxidáz-B (MAO-B) gátlása **selegilinnel** (*fent jobbra*) a levodopa hatását potenciálja. A selegilin önmagában alkalmazva enyhén csökkenti a tüneteket, mindazonáltal a levodopa igényt néhány hónappal késlelteti.

Parkinson-kórban, ahogy a nigrostriatalis neuronok fokozatos degenerálódásával csökken a (gátló) dopamin felszabadulása, ennek következtében a striatumban lévő excitátoros kolinerg interneuronok viszonylagos „túlműködést” mutatnak (*balra, □*). Ez az egyszerű elgondolás adja az **antikolinerg szerekkel** (*lent balra*) történő kezelést alapját. Alkalmazásuk a tremor kontrollálásában a leghasznosabb, amely rendszerint a parkinsonizmus meglévő jellemvonása. Az muskarin-antagonisták megvonása súlyosbíthatja a tüneteket. A neuroleptikumok okozta akut dystoniák kivédésére **benztropint** adnak intravénásan (*27. fejezet*).

A Parkinson-kór etiológiája egyelőre ismeretlen, és eddig sem endogén, sem exogén (környezetből származó) neurotoxint nem sikerült felfedezni. Ilyen vegyület létezését azonban erősen támogatta az a drámai felfedezés, hogy a kaliforniai kábítószer-élvezőkben (akik pethidint akartak előállítani) az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahydro-piridin (MPTP) a nigrostriatalis pályák degenerációját és Parkinson-kórt eredményezett. Az MPTP az 1-metil-4-fenil-piridin (MPP⁺) metaboliton keresztül indirekt módon hat, amely a MAO-B hatására képződik. Egyelőre nem bizonyított, hogy az MPP⁺ hogyan pusztítja el a dopaminerg idegsejtet, bár képződése során a MAO-B hatására keletkezett szabadgyökök károsíthatják a mitochondriumot és/vagy peroxidáció révén a sejtmembránt.

A **neuroleptikumok** (27. fejezet) a dopamin-receptorokat gátolják és gyakran okoznak Parkinson-szerű tüneteket.

DOPAMINERG SZEREK

A parkinsonismusban szenvedő betegek többségének leghatékonyabb kezelési módja **levodopa** és szelektív extracerebrális dekarboxiláz-gátló együttadása.

Hatásmechanizmus. A levodopa a dopamin-bioszintézisben annak közvetlen előanyaga, amely képes bejutni az agyba, és ott dopaminná alakul. A Parkinson-kóros betegek agyában a dekarboxileződés helye pontosan nem ismert. Mivel nem a dopa-dekarboxiláz a sebességmeghatározó, ezért a „maradék” dopaminerg idegvégződésben elégséges enzimnek kell lenni. Másik lehetőség, hogy az átalakulás a noradrenerg vagy szerotoninerg idegvégződésben következik be, mivel a dekarboxiláz-aktivitás ezekben a neuronokban nem specifikus. Bármely esetben, a rendellenes dopamin-felszabadulást eredményesen helyettesíti a levodopa-kezelés és figyelemre méltó, hogy a legtöbb Parkinson-kóros beteg, gyakran akár drámai módon is javulhat

A **nemkívánt mellékhatások** igen gyakoriak, és zömmel a dopaminerg neuronok széleskörű stimulációjából erednek. A *hányinger* és *hányás* az area postrema kemoreceptor trigger zónájának stimulációjából fakad, amely a vér-agy gáton kívül fekvő terület. Ezt a hatást csökkentheti a perifériásan ható dopamin-antagonista domperidon. A levodopa-kezelésben a leggyakoribb korlátozó tényező a *pszichiátriai* mellékhatások kialakulása. Ezek közé tartoznak az intenzív álmok, hallucinációk, pszichotikus állapotok és a konfúzió. A hatások a mesolimbikus vagy mesocorticalis dopaminerg receptorok stimulációjának köszönhetőek (emlékeztetőül megjegyezzük, hogy ennek a rendszernek a túlműködése a schizofreniával társítható). Az orthostaticus hypotonia gyakori, de rendszerint tünetmentes. A *dyskinesia* igen jelentős nemkívánt mellékhatás, amely a Parkinson-kór korai stádiumában rendszerint túladagolást tükröz és egyszerű dóziscsökkentéssel (vagy frakcionálással) jól befolyásolható.

A **tartós kezelés problémái.** Öt évet meghaladó kezelést követően a betegek 50%-ban hatástalanság észlelhető. Egyesekben a parkinsonos akinesia fokozatos rosszabbodása tapasztalható. A rosszabbodás másik formája a levodopa dózisos hatástartamának csökkenése („*end-of-dose rosszabbodás*”). Így, különböző dyskinesziák léphetnek fel, és idővel számos beteg tapasztalja meg az egyre súlyosbodó és gyors oszcilláció fellépését a mobilitás és a dyskinesziák között – az „*on-off*” hatást. A gyógyszer dózisokra adott válaszok fluktuációja a levodopa plazma-

sztintjeinek minimumértékével hozható összefüggésbe. Úgy tűnik, hogy a neuronok folyamatos degenerációjával csökkenti a striatum kapacitását a fluktuáló levodopa szint puffereelésében, mivel levodopa iv. infúziójával, vagy sc. apomorphinnal kiváltott folyamatos dopaminerg stimuláció befolyásolja a dyskinesziát. Természetesen, a kezelésnek ez a formája általánosságban nem célszerű. Egyszerű megoldás azonban az orális levodopa kombinálása apomorphin egyszeri injekciójával az „off” periódusban, és számos fluktuáló parkinsonos beteg életét kiegyensúlyozottabbá teszi.

DOPAMIN-AGONISTÁK

A **bromocriptin** szelektív D₂-agonista. Gyakran adják levodopával kombinációban a Parkinson-kór késői szakaszában azzal a céllal, hogy csökkentsék a levodopa késői, nemkívánt mellékhatásait („wearing-off” és „on-off” jelenségek). A bromocriptin nemkívánt mellékhatásai hasonlóak a levodopáéhoz (pl. hányinger, pszichiátriai tünetek, orthostaticus hypotensio), de sokkal gyakoribbak, és a kezelés során sokkal súlyosabbá válnak.

A bromocriptin gátolja a prolaktin hypophysisből történő felszabadulását, és ezért *hyperprolactinaemia* kezelésére alkalmazzák. Használják még a növekedési hormon felszabadulásának gátlására *acromegaliában*, bár egészséges egyénekben a vegyület növeli a hormonfelszabadulást. A növekedési hormon gátlása acromegáliásokban azon dopamin-receptorok jelenléte miatt következik be, amelyek egészségesekben nem találhatók meg.

A **lysurid** D₂-agonista és hatása hasonló a bromocriptinéhez, de a pszichiátriai mellékhatások sokkal súlyosabbak.

Az **apomorphin** a D₁- és a D₂-receptorokat stimulálja. Előrehaladott parkinsonismusban subcutan injekcióban adják a betegeknek.

DOPAMIN FELSZABADULÁST KIVÁLTÓ SZEREK

Az **amantadin** muszkarin-blokkoló hatással rendelkezik, és feltehetőleg fokozza a dopamin-felszabadulást. Antiparkinson hatása mérsékelt, de a tolerancia hamar kialakul.

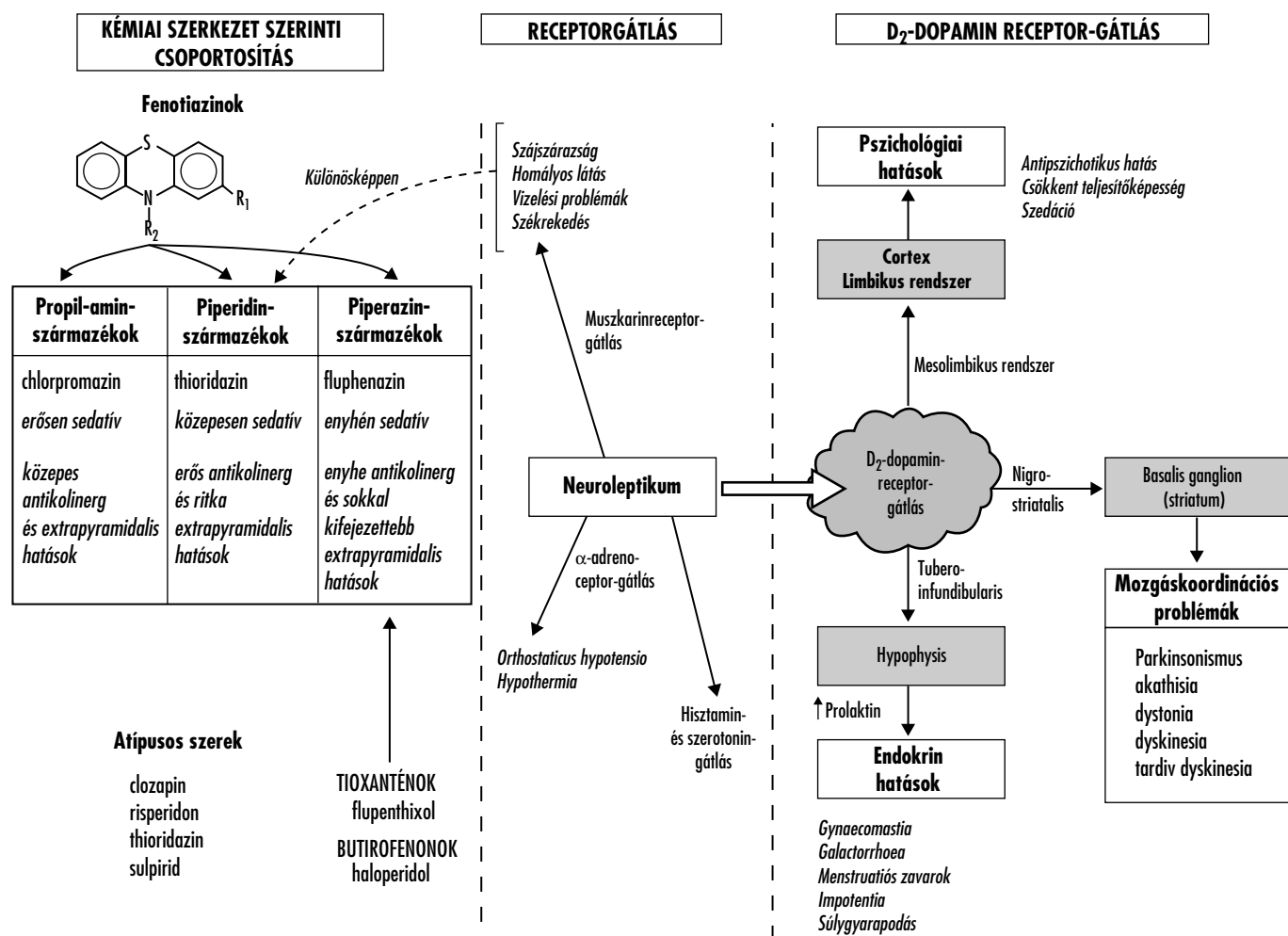
MAO-B-GÁTLÓSZEREK

A **selegilin** (deprenyl) szelektíven gátolja az agyban lévő MAO-B-t, amely számára a dopamin jelenti a szubsztrátot, míg a noradrenalin és szerotonin nem. A selegilin csökkenti a dopamin metabolizmusát az agyban és fokozza a levodopa hatását, így annak dózisa akár egyharmadára is csökkenthető. Mivel a selegilin védi az állatokat az MPTP hatásától, azt feltételezték, hogy a szer lassíthatja a parkinsonismus kifejlődését a betegekben, ez a hatás azonban nem igazolódott.

ANTIKOLINERG GYÓGYSZEREK

A **muscarinreceptor-antagonisták** némi javulást eredményezhetnek a Parkinson-kór korai szakaszában, de az akinesziát, amely a legtöbb funkcionális mozgásképtelenségért felelős, kevésbé befolyásolják. Ezenkívül gyakoriak a nemkívánt mellékhatások, úgymint szájszárazság, vizeletretenció, székrekedés. Még súlyosabb esetekben az antikolinerg szerek befolyásolják a memóriát és a koncentrációs képességet, továbbá vizuális hallucinációkkal járó organikus eredetű zavart állapotot váltanak ki, különösen az idős és demenciálódó betegeken.

27. A pszichotikus kórképek gyógyszerei – neuroleptikumok



A schizophrenia specifikus pszichológiai megnyilatkozásokkal jellemzett kórkép. Ezek közé tartoznak a hallási hallucinációk, téveseszmék, gondolkodás-, és magatartászavarok. Az újabb kutatási eredmények arra utalnak, hogy a schizophreniát fejlődési rendellenességek okozzák, amely a mediális temporális lebenyt (parahippocampalis gyrus, hippocampus és amygdala), valamint a cortex temporalis és frontalis lebenyét érinti. A schizophrenia lehet genetikailag determinált betegség, de arra is vannak bizonyítékok, amelyek intrauterin történéseket, valamint szüléseti komplikációkat tesznek felelőssé. A neuroleptikumok a schizophrenia számos tünetét képesek befolyásolni. Hatásuk nagyobb része a pozitív tünetek, azaz a hallucinációk és a téveseszmék kezelésében nyilvánul meg. A negatív tüneteket, úgymint a szociális visszahúzódottságot és az emocionális apátiát kevésbé befolyásolják. A betegek 30%-a csak mérsékelt javulást mutat és 7%-uk még tartós kezelést követően sem javul. A neuroleptikumok mind **dopaminreceptor-antagonisták**, amely arra utal, hogy a schizophrenia a *mesolimbikus* és/vagy *mesocorticalis* dopaminerg pályák fokozott aktivitásával mutat összefüggést (*fent jobbra*). Ezzel az elképzeléssel összhangban az amfetamin (amely noradrenalin- és dopamin-felszabadulást okoz) egészséges egyéneknél pszichotikus állapotot képes létrehozni, amely megkülönböztethetetlen a paranoid schizophreniától. A neuroleptikumok csak hetek múltán képesek a schizophreniás tüneteket befolyásolni és a betegek

többsége éveken át tartó folyamatos kezelésre szorul. A relapsus gyakori, még a gyógyszerrel karbantartott betegek körében és a betegek több mint kétharmada visszaesik, ha abbahagyja a gyógyszer szedését.

Természetesen a neuroleptikumok a basalis ganglionok (striatum) dopaminreceptorait is gátolják és ez gyakran eredményez kimerültséggel és bénultsággal járó **mozgászavart** (extrapyramidalis hatások) (*jobbra*). Ilyenek a Parkinson-tünetek és az akut dystóniás reakciók (amely antikolinerg szerekkel történő kezelést tehet indokolttá), az akathisia (motoros nyugtalanság) és a tardiv dyskinesia (orofaciális és törzsi mozgások), amelyek irreverzibilisek is lehetnek. Egyelőre nem tisztázott, hogy a tardiv dyskinesia mi okozza, de mivel a gyógyszer elhagyásával a tünetek súlyossága válhatnak, ezért feltételezik, hogy a striatalis dopaminreceptorok superszenzitivizálódásáról lehet szó. Egyes „atípusos szerek” (*balra lent*) mentesek, vagy viszonylag mentesek, az extrapyramidalis mellékhatásoktól alacsony dózisban, de csak a clozapin az, amelyik sohasem okoz ilyen mellékhatásokat.

A hypophysisben a dopamin a D₂-dopamin-receptorokra hatva gátolja a prolaktin-felszabadulást. Ezt a neuroleptikumok gátolják és az ennek hatására kialakuló fokozott prolaktin-felszabadulás gyakran okoz **endokrin mellékhatásokat** (*lent jobbra*).

A neuroleptikumok **muszkarinreceptor** és α -adrenoceptor gátló hatással is rendelkeznek és így **vegetatív mellékhatásokat** (*középen*),

DOPAMINRECEPTOROK

A dopaminreceptorokat korábban két típusba sorolták (D_1 és D_2). Jelenleg öt klónozott dopaminreceptor ismert, amelyek ebbe a két csoportba tartoznak. A D_1 -szerű csoportba tartozik a D_1 és D_5 , míg a D_2 -szerű csoportba a D_2 , D_3 és D_4 . A dopaminreceptorok mindegyike hét membránátívelevő hurokkal (domain) rendelkezik, amely a G-proteinhez kötött receptorok jellemzője, és amely adenil-cikláz enzim stimulációhoz (D_1) vagy gátláshoz (D_2) kötődik.

A **D_1 -szerű dopaminreceptorok** (D_1 -, D_5 -altípus) elsősorban a poszt-szinaptikus gátlásban játszanak szerepet. A legtöbb neuroleptikum gátlja a D_1 -receptorokat, de ez a hatás nem korrelál antipszichotikus aktivitásukkal. Különösen érvényes ez a *butirofenonok* esetében, amelyek erős hatású neuroleptikumok, de ugyanakkor gyenge D_1 receptor-antagonisták.

A **D_2 -szerű dopaminreceptorok** (D_2 -, D_3 -, D_4 -altípus) mind a preszinaptikus, mind a poszt-szinaptikus gátlásban szerepet játszanak. A dopamin legtöbb ismert funkciójában úgy tűnik a D_2 -receptorok részt vesznek. A neuroleptikumok D_2 -receptor affinitása szoros összefüggést mutat antipszichotikus aktivitásukkal, és ez közvetett bizonyítékot nyújt arra a nézetre, hogy a schizofrenia valamilyen módon kapcsolatban áll a centrális dopaminerg pályák „túlműködésével” és ebben a D_2 -receptorok játszanak szerepet. A D_2 -receptorok (és a D_3 - és D_4 -receptorok is) a limbikus-agyban található, amely a hangulati és emocionális stabilitásért felelős. Mivel a nucleus caudatus területén, ahol a D_2 -receptorok nagy sűrűségben található, a nigrostriatalis pályarendszer felől futnak be idegrostok, ezért a neuroleptikumok gyakran okoznak mozgászavarokat. Egyelőre nem tisztázott, hogy a neuroleptikumok antipszichotikus hatásában a D_3 -receptorok éppúgy részt vesznek-e mint a D_2 -receptorok. A D_4 -receptorok a D_3 típushoz hasonlóak. A clozapin különleges szer, mivel különösen nagy affinitást mutat a D_4 -receptorhoz, de alacsony affinitást a D_2 -receptorokhoz.

A **neuroleptikumok hatásmechanizmusa**. Ma még tisztázatlan, hogy a neuroleptikumok milyen mechanizmussal csökkentik a schizofreniás tünetek súlyosságát. Egyfelől, minden antipszichotikum dopamin-antagonista, ezért feltételezik, hogy a schizofrenia a mesolimbicus/mesocorticalis pályarendszerek „túlműködésével” lehet összefüggésben. Ugyanakkor, nehéz meggyőző elváltozásokat találni erre vonatkozóan a schizofreniás betegek dopaminerg rendszerében.

KÉMIAI SZERKEZET SZERINTI CSOPORTOSÍTÁS

Különböző kémiai szerkezetű vegyületek széles skálája mutat antipszichotikus aktivitást és közös tulajdonság bennük a dopaminreceptorok gátlása.

A **fenotiazinokat** a fenotiazinyűrű N-atomjához kapcsolódó oldallánc alapján csoportosítják.

1. Propil-amin oldallánc. Az alifás oldallánccal rendelkező fenotiazinoknak viszonylag csekély a hatékonysága és az ábrán látható, szinte összes mellékhatással rendelkeznek. Elsőként a **chlorpromazint** alkalmazták schizofreniában, és ma is széleskörben alkalmazzák, bár több nemkívánatos mellékhatással rendelkezik, mint az újabb vegyületek. Igen erősen szedatív hatású, és különösképpen agresszív betegek kezelésében hasznos. Nemkívánat mellékhatásai közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók, mint például agranulocytosis, anaemia haemolytica, bőrkiütések, cholestaticus icterus és fényérzékenység.

2. Piperidin oldallánc. A csoport legfontosabb képviselője a **thioridazin**. A vegyület előnye, ami különösen idős betegeknél való alkalmazásánál kedvező, hogy szedése viszonylag ritkán párosul mozgászava-

Egyéb kémiai csoportok

Butirofenonok. A **haloperidol** antikolinerg hatása gyenge, és kevésbé okoz szedációt, valamint hypotóniát, mint a chlorpromazin. Ugyanakkor a mozgászavarok előfordulásának gyakorisága magas.

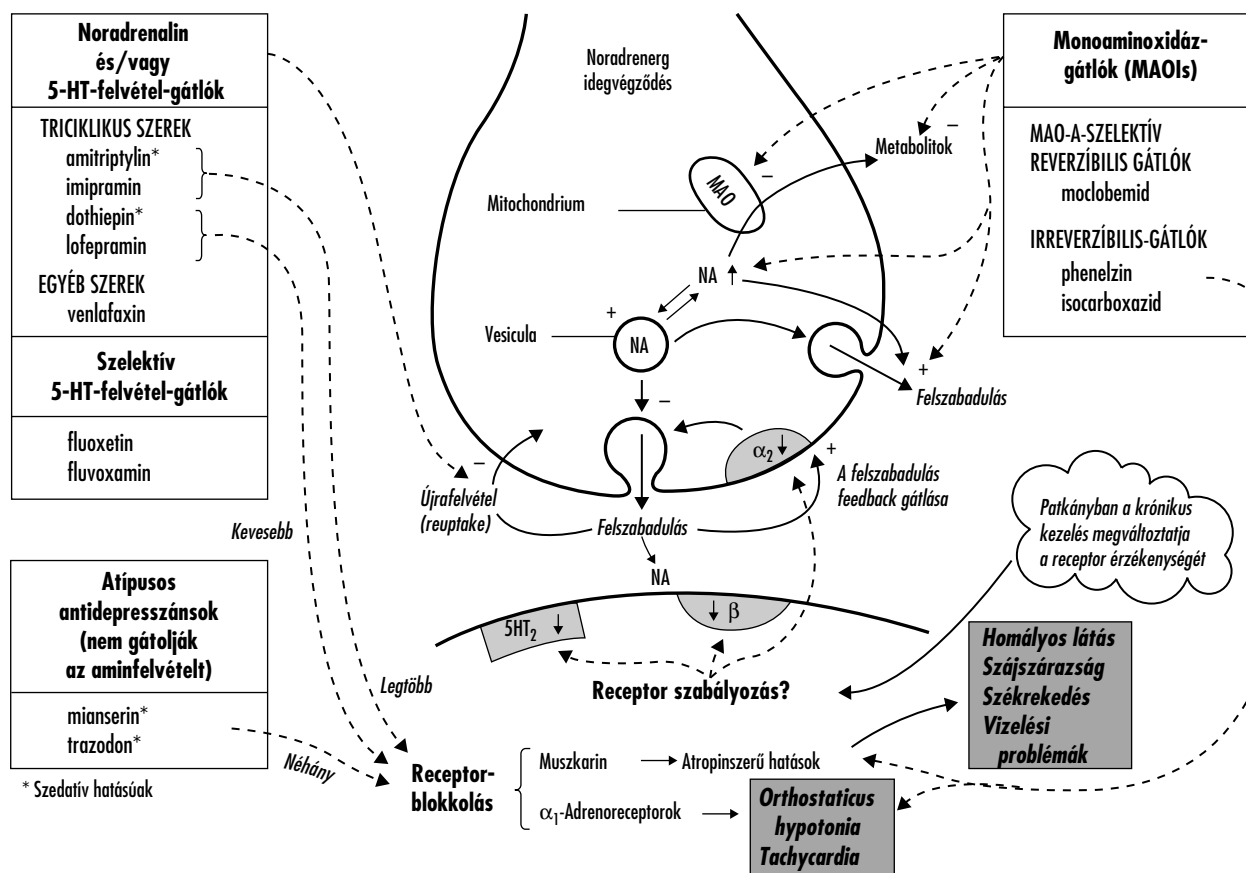
Az **atípusos antipszichotikum (clozapin, risperidon, thioridazin, sulpirid)** elnevezés onnan származik, hogy ezek a vegyületek ritkábban okoznak mozgászavarokat, bár ennek oka nem ismeretes. A **clozapint** egyesek úgy tekintik, mint az egyetlen igazán atípusos neuroleptikumot, mivel esetenként az egyéb neuroleptikumokkal nehezen kezelhető betegeken is hatékony, és szinte sohasem okoz mozgászavarokat. A clozapin csak korlátozottan alkalmazható az ilyen nehezen kezelhető betegek csoportjának, mivel a betegek kb. 3%-ában neutropeniát és kb. a betegek 1%-ban végzetes kimenetelű agranulocytosist okoz. (A fehérvérsejtek ellenőrzésére rendszeres vérvizsgálat szükséges.) A clozapin atípusos tulajdonságú, mivel a klinikailag hatékony dózisokban gátlja a D_4 -receptorokat (zömmel a limbikus területeken fordulnak elő) és viszonylag gyenge a hatása a striatalis D_2 -receptorokra. Ugyanakkor, a clozapin számos más receptort is gátl (ábra közepe), beleértve a muszkarin- és 5-HT₂-receptorokat. Mivel az antikolinerg szerek meggátolják a neuroleptikumok indukálta mozgászavarokat, ezért lehetséges hogy a muszkarinreceptorok gátlása hozzájárul a clozapin atípusos hatásához, bár a **thioridazin**, amelynek szintén nagy az affinitása a muszkarinreceptorokhoz, magas dózisban extrapiramidális hatásokat okoz. Egy másik felvetés szerint a clozapin atípusos hatása az erős 5-HT₂-receptor-gátló tulajdonságának tulajdonítható. Ez azonban pusztán feltételezés, mivel a ritanserin (5-HT₂-antagonista) nincs hatással a hallucinációra és a téveseszmére. A **risperidon** újabb antipszichotikum, amelynek nincs szedatív hatása, és nem gátlja a kolinerg- és α -adrenerg-receptorokat. Gátlja az 5-HT₂-receptorokat, de sokkal erősebb D_2 -receptor-antagonista, mint a clozapin, alacsony dózisban nem okoz extrapiramidális mellékhatásokat, de ezt az előnyt magasabb dózisoknál elveszti. A **sulpirid** nagyon specifikus D_2 -blokkoló, amelyet széles körben alkalmaznak mivel kicsi az extrapiramidális mellékhatásokat generáló hatása, és bár meglehetősen szedatív hatású, a betegek jól tolerálják. A sulpirid hatásával kapcsolatban azt vetették fel, hogy a mesolimbikus D_2 -receptorokhoz nagyobb az affinitása, mint a striatalisokhoz.

Lényeges lehet azonban, hogy az atípusos neuroleptikumok D_3 -dopaminreceptor affinitása viszonylag nagyobb, mint más neuroleptikumoké, bár éppen az atípusos vegyületek azok, amelyek két-háromszor hatékonyabbak a D_2 -, mint a D_3 -receptorokon. Egy másik ok lehet, hogy a vegyületek magas antikolinerg aktivitása gátlja a mozgászavarok kifejlődését.

DEPÓKÉSZÍTMÉNYEK

A schizofren betegek egyre növekvő számban „térnek vissza a társadalomba”. Ez a fenntartó terápiában a hosszú hatású depóinjekciók fokozott alkalmazásához vezetett. A **flupenthixol**, **haloperidol** és **fluphenazin** decanoát származékának olajos injekciója 1–4 hetes intervallumokban adható, de ezeknek a készítményeknek az alkalmazása növeli a mozgászavarok gyakoriságát.

28. A kedélybetegségek gyógyszerei – antidepresszánsok



A kedélybetegségeket a kedélyállapot zavara jellemzi, amely a magatartás, a munkaképesség, az étvágy, az alvás és a testsúly megváltozásával társul. A szélsőséges megnyilvánulások a fokozott izgalmi állapottól és túlzott jókedvtől (**mánia**) a **súlyos depressziós állapotokig** terjedhetnek. A depresszióban, amely sokkal gyakoribb, mint a mánia, a beteg tartósan szomorúvá és boldogtalanná válik. A depresszió gyakran előforduló kórkép, és bár öngyilkossághoz is vezethet, kórjósata általában kedvező.

A depresszió kezelésére leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek gátolják a noradrenalin- (NA) és/vagy a szerotonin- (5-HT) felvételét (*fent balra*). A **triciklikus** szerek régóta használatosak és hatékonyságuk is bizonyított, de gyakran szedatív hatásúak és vegetatív mellékhatásaik (■) korlátozhatják alkalmazásukat. A triciklikus szereknél a túladagolás a legveszélyesebb, elsősorban kardiotoxicitása következtében, de a konvulzió is gyakori. A **szelektív szerotonin-felvétel-gátlók** (SSRI) újabb gyógyszerek, amelyeknek széles a terápiás-indexe és a mellékhatás spektrumuk is különböző (elsősorban gastrointestinalis). Sokkal ritkábban alkalmazott szerek a **monoaminoxidáz-gátlók** (MAOI) (*fent jobbra*), amelyek bizonyos ételekkel és vegyületekkel veszélyes interakcióba lépnek. Az újabban bevezetett reverzibilis MAO-A-gátlók (RIMA) (*fent jobbra*) azonban növelhetik az ilyen típusú szerek alkalmazását.

Egyes „**atípusos**” antidepresszánsok nem MAO-gátlók, és az amin-felvételt sem gátolják (*lent balra*). Mindegyik antidepresszáns görcsrohamokat is kiválthat, és egyik sem alkalmazható biztonsággal a

depresszióban szenvedő epilepsziás betegeknél. Az antidepresszáns kezelés jellemző sajátága, hogy a jótékony hatás csak 2-3 hét után jelentkezik. Ennek oka ismeretlen, de összefüggésben lehet a centralis 5-HT és/vagy adrenoceptorok (■) érzékenységének fokozatos változásával. A betegek kb. 70%-a kedvezően reagál az antidepresszáns kezelésre, de súlyos vagy refrakter depresszióban a gyógyszeres kezelés mellett szükség lehet az elektrokonvulzív terápiára (ECT) is. A monoterápiára és/vagy ECT-re rezisztens betegek esetében egyes pszichiaterek a triciklikus antidepresszánsokat MAO-gátlókkal vagy lítiummal kombinálják, de a gyógyszer-kombinációk alkalmazásakor veszélyes interakciók léphetnek fel. Az antidepresszánsok hirtelen megvonása, különösen a MAO-gátlóké hányingert, hányást, pánikot, szorongást és motoros nyugtalanságot okozhat.

A depresszió oka és az antidepresszánsok hatásmechanizmusa ismeretlen. A **monoamin-elmélet** azon az elképzelésen alapszik, hogy a depresszió a centrális noradrenerg és/vagy szerotoninerg rendszer csökkent aktivitásából fakad. Bár az elmélettel szemben súlyos problémák merültek fel, jobb teória mégsem lépett a helyébe. Az utóbbi időben az érdeklődés az antidepresszáns kezelés agyi **receptor-regulációra** kifejtett hatása felé irányult.

Mániában és bipoláris kedélybetegségekben (ahol a mánia a depresszióval váltakozik) a kedélyállapot stabilizálására **lítiumot** alkalmaznak. A lítiumosok terápiás indexe alacsony és gyakoriak a nemkívánt mellékhatások. A **carbamazepin** is rendelkezik kedélyállapot stabilizáló hatással, így a lítiumkezelésre érzékeny betegeknél alkalmazható.

A depresszió monoamin-elmélete. A *serpin*, amely kiüriti az agyban a noradrenalin- és szerotonin-raktárakat, gyakran okoz depressziót. Ezzel ellentétben a *triciklikus antidepresszánsok* és rokon vegyületeik gátolják a NA- és/vagy 5-HT-visszavételt, a MAO-gátlók pedig fokozzák ezen biogénaminok agyi koncentrációját. Mindkét hatás növeli a szinaptikus résben a NA- és/vagy szerotonin-koncentrációját. A depressziós betegekben feltételezett csökkent működésű centrális noradrenerg és szerotoninerger rendszer igazolására számtalan vizsgálatot végeztek, de ezek a vizsgálatok nem hoztak egyértelmű eredményeket. A depresszió monoamin-elméletével kapcsolatban számos probléma merült fel. Különösen nehéz megérteni, hogy míg a triciklikus antidepresszánsok gyorsan gátolják a NA/5-HT-felvételt, addig többhetes kezelés szükséges az antidepresszáns hatás kifejlődéséhez. Úgyszintén, néhány vegyület antidepresszáns hatású, de nem befolyásolja az aminfelvételt (pl. mianserin, trazodon), míg a cocain gátolja ugyan a fevételt, de nem antidepresszáns hatású.

Receptor-reguláció. Krónikusan kezelt rágcshalókban az antidepresszánsok fokozatosan csökkentik a centrális 5-HT₂-receptorok, valamint a β₁- és α₂-adrenoceptorok érzékenységét (alulszabályozás). Nem tisztázott, hogy a humán terápiában is hasonló receptor-érzékenység változások képezik-e az antidepresszánsok hatásmechanizmusát, de azt kimutatták, hogy a krónikus antidepresszáns kezelés hatására a clonidin (α₂-adrenoceptor-agonista) érzékenység csökken.

AMIN-FELVÉTEL-GÁTLÓ VEGYÜLETEK

A „**triciklikus antidepresszáns**” elnevezés eredetileg a dibenz-azepin (pl. **imipramin**) és dibenzo-ciklo-heptadin (pl. **amitriptylin**) szerkezeti gyűrűs vegyületekre vonatkozott. Ez a széleskörben alkalmazott terminológia ma már megtévesztő, mivel számos második generációs antidepresszáns, az eredeti triciklikus antidepresszánsokhoz hasonló farmakológiai tulajdonságokkal, egy, kettő vagy négy gyűrűből áll.

A triciklikus antidepresszánsok egyike sem rendelkezik kiemelkedő aktivitással, és a gyógyszerválasztás a leginkább elfogadható vagy kívánatos mellékhatások alapján történik. Így a szedatív hatású **amitriptylin** és **dothiepin** az agitált és szorongó betegek esetén a legmegfelelőbb, és ha lefekvéskor adják, akkor hipnotikumként is hat. A triciklikus antidepresszánsok receptorális hatásokban hasonlítanak a fenotiazinokra, és azokhoz hasonlóan gátolják a kolinerg *muszkarinreceptorokat*, az α₂-adrenoceptorokat és a *hisztaminreceptorokat*. Ezek a hatások gyakran okoznak szájszárazságot, homályos látást, székrekedést, vizeletretenciót, tachycardiát és orthostaticus hypotoniát. Túldozírozás esetén, a triciklikus antidepresszánsok kolinerg- és chinidinszerű hatása arhythmákat és hirtelen halált is okozhat. *Szívbetegségben alkalmazásuk kontraindikált.*

Az SSRI-oknak nincsenek kellemetlen vegetatív mellékhatásaik, valamint a triciklikusokat jellemző étvágyfokozó hatásuk, de vannak más jellegű mellékhatásaik, amelyek közül a leggyakrabban a hányinger, hányás, hasmenés és székrekedés. Az SSRI-ok ma általánosan elfogadott első választásos szerek, különösen a kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél, vagy azoknál, akiknél a szedációt mindenképpen el kell kerülni, továbbá azoknál, akik a triciklikus szerek okozta antikolinerg hatást nem képesek tolerálni. A **venlafaxin** olyan új szer, amely mind a noradrenalin, mind a 5-HT-felvételét gátolja, de nincs meg a triciklikusokat jellemző receptor-gátló hatás. Nemkivánatos mellékhatásaiiban az SSRI-okra hasonlít.

ATÍPUSOS ANTIDEPRESSZÁNSOK

Az atípusos vegyületek alig vagy egyáltalán nem befolyásolják az amintranszportot. Általában kevesebb vegetatív mellékhatást okoznak és mivel kevésbé kardiotoxikusak, túladagolásuk is kevésbé veszélyes.

A **mianserin** és a **trazodon** szedatív antidepresszánsok. A mianserin α₂-adrenoceptor-antagonista és a központi idegrendszer noradrenerg idegvégződéseire lévő gátló típusú α₂-autoreceptorok blokkolása révén fokozhatja a szinaptikus rés NA-tartalmát. A mianserin agranulocitosiszt és aplasticus anaemiát (különösképpen idősekben) okozhat.

MONOAMINOXIDÁZ-GÁTLÓK (MAOI)

Az régebbi MAO-gátlók (pl. **phenelzin**) irreverzibilis és nem szelektív gátlószerei és a tapasztalatok szerint az atípusos depresszió és a fóbias szorongásos állapotok kezelésére a legalkalmasabbak. Használatukat nemkivánatos mellékhatásaik (orthostaticus hypotensio, szédülés, antikolinerg hatások és májkárosodás) és szimpatomimetikus aminokkal (pl. *ephedrin*, amely gyakran fordul elő köhögés elleni készítményekben és decongestívumokban), és *tiramint* tartalmazó ételekkel (pl. sajt, vadhús, alkoholos italok) fellépő, súlyos hypertóniát okozó kölcsönhatásaik korlátozzák. Az elfogyasztott tiramint normális esetben a MAO metabolizálja a bélfalban és a májban, de ha az enzim gátolt, akkor a tiramin bekerül a keringésbe és ott a szimpatikus idegvégződésekből noradrenalin felszabadulást okoz (közvetett szimpatomimetikus hatás). A monoaminoxidáz-gátlók nem specifikusak, és csökkentik a barbiturátok, az opioid fájdalomcsillapítók és az alkohol metabolizmusát. A pethidin különösen veszélyes a MAO-gátló szedő betegeknél, mivel (még nem ismert mechanizmussal) hyperpyrexia, hypotoniát és comát okoz. A **moclobemid** reverzibilis gátlószert, amely szelektíven gátolja a MAO-A-t (lásd *selegilin*, 26. fejezet). A szer jól tolerálható, és fő mellékhatása az insomniát és hányingert. A moclobemid ugyanazokkal a gyógyszerekkel lép kölcsönhatásba, mint a többi MAO-gátló, de mivel reverzibilis gátlószert, ezért a kölcsönhatás okozta hatások gyorsan csökkennek, amint a szer adását megszüntetjük. A moclobemidet második választásként alkalmazzák a depresszióban a triciklikus szerek és az SSRI-ok után.

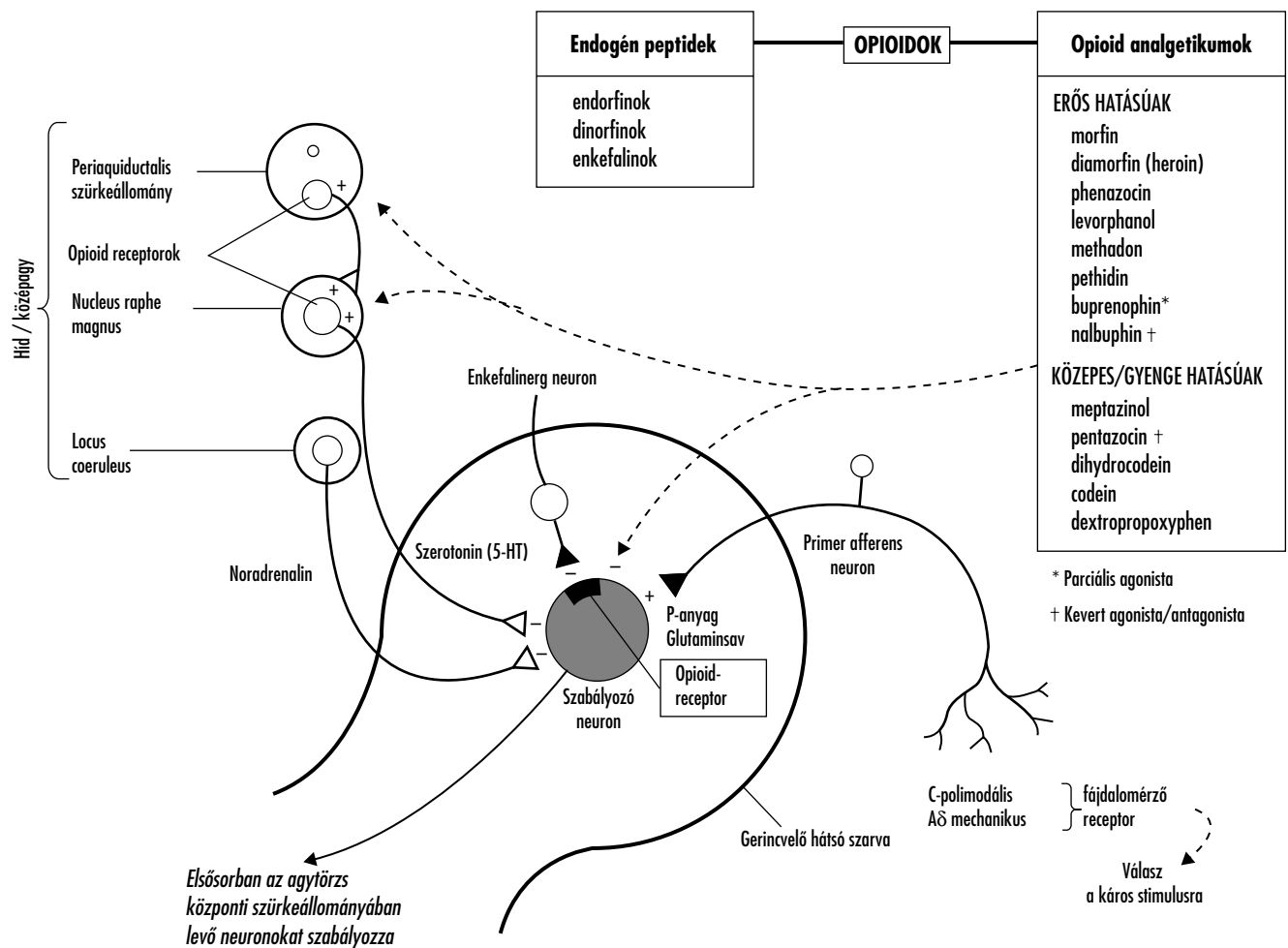
LÍTIUM

A lítiumot a *maniás/depressziós* betegségek megelőzésére alkalmazzák. Az *acut mania* kezelésére is adják, de mivel a mánia ellenes hatás kifejlődéséhez napok szükségesek, így akut betegekben rendszerint a **neuroleptikumokat** részesítik előnyben. A lítiumot, mint antidepresszánsát a triciklikus szerekkel együtt alkalmazzák a nehezen gyógyítható betegeknél.

A lítium a bélből gyorsan felszívódik. Terápiás szélessége kicsi, ezért a szérumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell (terápiás tartomány 0,5-1,0 mM). Nemkivánatos mellékhatásai hányinger, hányás, anorexia, hasmenés, kéztremor, polydipsia és polyuria (néhány betegnél nephrogen diabetes insipidus fejlődik ki), hypothyroidismus és súlynövekedés. A *lítiumtoxicitás* tünetei közé tartozik az álmoság, ataxia, confusio, és 2-3 mM-os szérumszint felett életveszélyes görcsök és coma léphet fel.

Hatásmechanizmus. A lítium hatásmechanizmusa ismeretlen, de újabb jelentőséget tulajdonítanak a másodlagos-messenger rendszerrel való kölcsönhatásnak. Különösképpen azért, mivel a lítium 1 mM-nál kisebb koncentrációban gátolja a foszfatidil-inozitol (PI) anyagcsere-folyamatban az inozitol-1-foszfát hidrolízisét inozitollá. Ez a membrán PIP₂ kiürülését okozza (lásd *1. fejezet*), és ezáltal csökkentheti azon transzmitterek hatását, amelyeknél a receptor másodlagos-messenger rendszere az inozitol-trifoszfát/diacil-glicerol (IP₃/DG) átalakulás.

29. Opioid analgetikumok



A fájdalomreceptorok erős ingerlése a gerincvelő hátsó szarvának lamina-I és -II részében szinapszis alkotó primer afferens idegrostokban kislülést vált ki. A hátsó szarvban lévő szabályozó neuronok (●) a fájdalomérzést az agytörzsi neuronokon keresztül a szenzoros kéreghez továbbítják. A felszálló fájdalomérző pályákban működő transzmitterekről egyelőre keveset tudunk, bár néhány primer afferens idegrostról úgy tartják, hogy peptidokat szabadít fel (pl. P-anyag, kalcitonin-génnel kapcsolatos peptidok) (ábra alsó része, sátrózott terület).

A hátsó szarv szabályozó neuronjainak aktivitása számos gátló anyaggal modulálható. Ide tartoznak a lokális interneuronok, amelyek opioid peptidokat (pl. met-enkefalin) szabadítanak fel, és a leszálló noradrenerg és szerotoninergerg idegrostok, amelyek az agytörzsből indulnak (fent balra), és önmagukat aktiválják az opioid peptidokkal. Így, mind az agytörzsben, mind a gerincvelőben felszabadult opioid peptidok képesek csökkenteni a hátsó szarv szabályozó neuronjainak aktivitását és analgesiót okoznak. A különböző gátló mechanizmusok normális szabályozása nem ismert, de az opioid peptidok hatása a specifikus opioid receptorokon keresztül mediálódik.

Az opioid analgetikumok (jobbra) olyan vegyületek, amelyek az endogén opioid peptidok hatását utánozva az opioid receptorok (rendszerint μ -receptorok) tartós aktiválódását hozzák létre. Ez analgesiót, légzésdepressziót, eufóriát és szedációt okoz. Az opioidok gyakran okoznak hányingert, hányást és antiemetikumok egytáadására is szükség lehet.

A bél plexusaira kifejtett hatásuk miatt, ahol szintén találhatók opioid peptidok és receptorok, székrekedést okoznak, ezért opioid kezelésben rendszerint kiegészítő hashajtó alkalmazása szükséges (13. fejezet). Az opioid analgetikumok folyamatos alkalmazása toleranciát és dependenciát eredményez a betegeken, ennek ellenére a morfin dózisznövelése a terminális állapotú betegeken sem automatikus, és ahol indokolt, ott többnyire az egyre erősödő fájdalom és nem a tolerancia miatt kerül rá sor. Hasonlóképpen, klinikai vonatkozásokban a dependencia nem számottevő. Sajnos, az opioid analgetikumok alkalmazásában való túlságos óvatosság gyakran indokolatlanul eredményez a betegeken nem kielégítő fájdalomcsillapítást.

Néhány analgetikum, mint például a codein, a morfinnál kevésbé hatékony és nem adható equianalgesias dózisban a nemkívánt mellékhatások megjelenése miatt. Ennek a dózismegszorításnak köszönhetően az ilyen vegyületek a gyakorlatban sokkal kisebb valószínűséggel okoznak légzésdepressziót és dependenciát. Ezek a készítmények az enyhe és közepes erősségű fájdalmakban alkalmazhatók hasznosan.

A naloxon az opioid receptorok specifikus antagonistája és a morfinszerű vegyületek okozta légzésdepressziót képes felfüggeszteni. Dependencia esetén az elvonási tünetet is képes eliminálni. Az elektroakupunktúrás analgesia, a transcutan idegstimuláció okozta analgesia és a placebo hatások naloxonnal esetenként parciálisan gátlhatók, és ez az endogén opioid peptidok szerepére utal.

Az **opioidok** úgy definiálják, hogy olyan vegyületek, amelyek hatása naloxonnal antagonizálható. Az **opioid peptid**ek nagy prekursor molekulákból képződnek, három csoportjuk ismert és ezeket különböző gének kódolják. A *pro-opiomelanokortin*ből (POMC) keletkezik az opioid peptid β -endorfin és számos egyéb nem-opioid peptid, beleértve az adrenokortikotrophormon (ACTH). A *proenkefalin*ből képződik a leu-enkefalin és a met-enkefalin. A *prodinorfin*ből számos olyan opioid peptid képződik, amely az N-terminálison leu-enkefalint tartalmaz (pl. dinorfin-A). A három prekursor molekulából származó peptidok mindegyike a központi idegrendszerben eltérő anatómiai megoszlást mutat és a különféle opioid receptorokhoz eltérő az affinitásuk. E peptidok pontos funkciója, mind az agyban, mind a szervezet egyéb részein ma még tisztázatlan.

Az **opioid receptorok** megtalálhatók a központi idegrendszer egész területén és három csoportra oszthatók. A μ -receptorok legnagyobb koncentrációban a fájdalomérzésért felelős agyterületeken helyezkednek el és a legtöbb opioid analgetikum ezzel a receptor altípussal lép kölcsönhatásba és hozza létre az analgesiót. Az enkefalinok a δ -receptorokra, míg a dinorfinok a κ -receptorokra szelektívek. A κ -receptorok aktivációja szintén analgesiót hoz létre, de ellentétben a μ -receptor agonistákkal (pl. **morfin**), amelyek eufóriát okoznak a κ -agonisták (pl. **pentazocin**, **nalbuphin**) diszfóriát hoznak létre. Néhány opioid analgetikum (pl. *pentazocin*) a σ -receptoron hatva stimuláns és pszichostimuláns hatást vált ki. (A fenciklidin, amely pszichostimuláns, ezekhez a receptorokhoz kötődik.) Mivel ezek a hatások nem gátolhatók naloxonnal, a σ -receptorok nem opioid receptorok. Az opioid peptidok a központi idegrendszer és a bél szinapszisaiban gátló hatást fejtenek ki. A μ - és δ -receptorok aktiválása a K^+ -csatornákat G-proteinen keresztül aktiválva hyperpolarizálja a neuronokat. A κ -receptorok aktiválása a membrán Ca^{2+} -csatornáit gátolja.

ERŐS HATÁSÚ OPIOID ANALGETIKUMOK

Ezeket a vegyületeket elsősorban a tompa, rosszul lokalizálható (visceralis) fájdalmak kezelésére alkalmazzák. A szomatikus fájdalmak élesen jelentkeznek és gyenge opioid analgetikumokkal, vagy nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) (32. fejezet) csökkenthetők. A **morfin** parenteralisan széles körben alkalmazzák erős fájdalmak enyhítésére, míg **orálisan** a terminális állapotú beteg kezelésének eszköze.

A **morfin** és a többi opioid analgetikum számos centrális hatással rendelkezik, mint pl. analgesia, eufória, szedáció, légzésdepresszió, a vasomotori központ gátlása (orthostaticus hypotoniát okoznak), a III. (szemmozgató) agyideg stimulálása révén miosis (kivéve a pethidint, amely gyenge atropinszerű hatással rendelkezik), valamint hányinger és hányás a kemoreceptor triggerzóna stimulálásának köszönhetően. Rendelkeznek köhögéscsillapító hatással is, de ez nem korrelál opioid aktivitással. Perifériás hatásai következtében székrekedés, epegörccs és az Oddi-sphincter összehúzódása is felléphet. A morfin okozhat hisztamin-felszabadulást, amelynek eredménye vasodilatatio és viszketés. A morfin a májban glükoronsavval konjugálódva inaktív morfin-3-glükoronidná és morfin-6-glükoronidná metabolizálódik, amely a morfinnál is hatékonyabb analgetikum, különösen ha intrathecalisan adják.

Tartós alkalmazás során az opioid analgetikumok számos hatásához *tolerancia* (azaz, csökkent válasz-készség) alakul ki. A miosishoz és a székrekedéshez kevésbé fejlődik ki tolerancia.

Dependencia. Az opioid analgetikumokhoz fokozatosan mind fizikai, mind pszichikai dependencia fejlődik ki, és a kezelés hirtelen felfüggesztése elvonási tüneteket okoz (31. fejezet).

A **diamorfin** (heroin, diacetyl-morfin) a morfinnál kétszer hatékonyabb, de gyorsan 6-acetyl-morfinná (ami aktív) és sokkal lassabban morfinná metabolizálódik. A morfinnál erősebben euforizál, míg viszonylag kevésbé okoz hányingert, székrekedést és hypotoniát.

A **methadon** orálisan jól szívódik fel és a hatástartama hosszú. Orálisan a heroin vagy morfin hozzászokottak fenntartó kezelésére használják, akikben meggátolja az intravenás szerek okozta fülzúgást (lásd még 31. fejezet).

A **pethidin** hatása hasonló a morfinhoz, de rövidebb ideig hat. Equianalgesias dózisban azonos mértékben okoz légzésdepressziót, ugyanakkor gyenge köhögéscsillapító és kevésbé okoz székrekedést. A pethidin a morfinnál erősebben lipidoldékony, így hatása gyorsan kialakul és ez alkalmassá teszi szülési fájdalmak enyhítésére. A pethidin a májban metabolizálódik és nagy dózisoknál norpethidin akumulálódhat, amely excitátoros hatású (dilatált pupilla, convulsiók). A pethidin a MAO gátlókkal (28. fejezet) veszélyes interakcióba lép és delíriumot, hyperpyrexiaát és konvulziót, vagy légzésdepressziót okozhat.

A **buprenorphin** parciális μ -receptor agonista. Igen erősen lipidoldékony és sublingualis adás mellett hatékony analgetikum. Hatástartama a morfinénál sokkal hosszabb, bár tartós hányást okozhat. A légzésdepresszió, amennyiben előfordul, naloxonnal nehezen fordítható meg, mivel a buprenorphin igen lassan disszociál a receptorokról.

A **nalbuphin**, amely κ -agonista és μ -antagonista, a morfinnal equipotens módon hoz létre analgesiót és légzésdepressziót, míg hányingert és hányást kevésbé okoz. Magasabb dózisokban dysphoriaát vált ki.

GYENGE HATÁSÚ OPIOID ANALGETIKUMOK

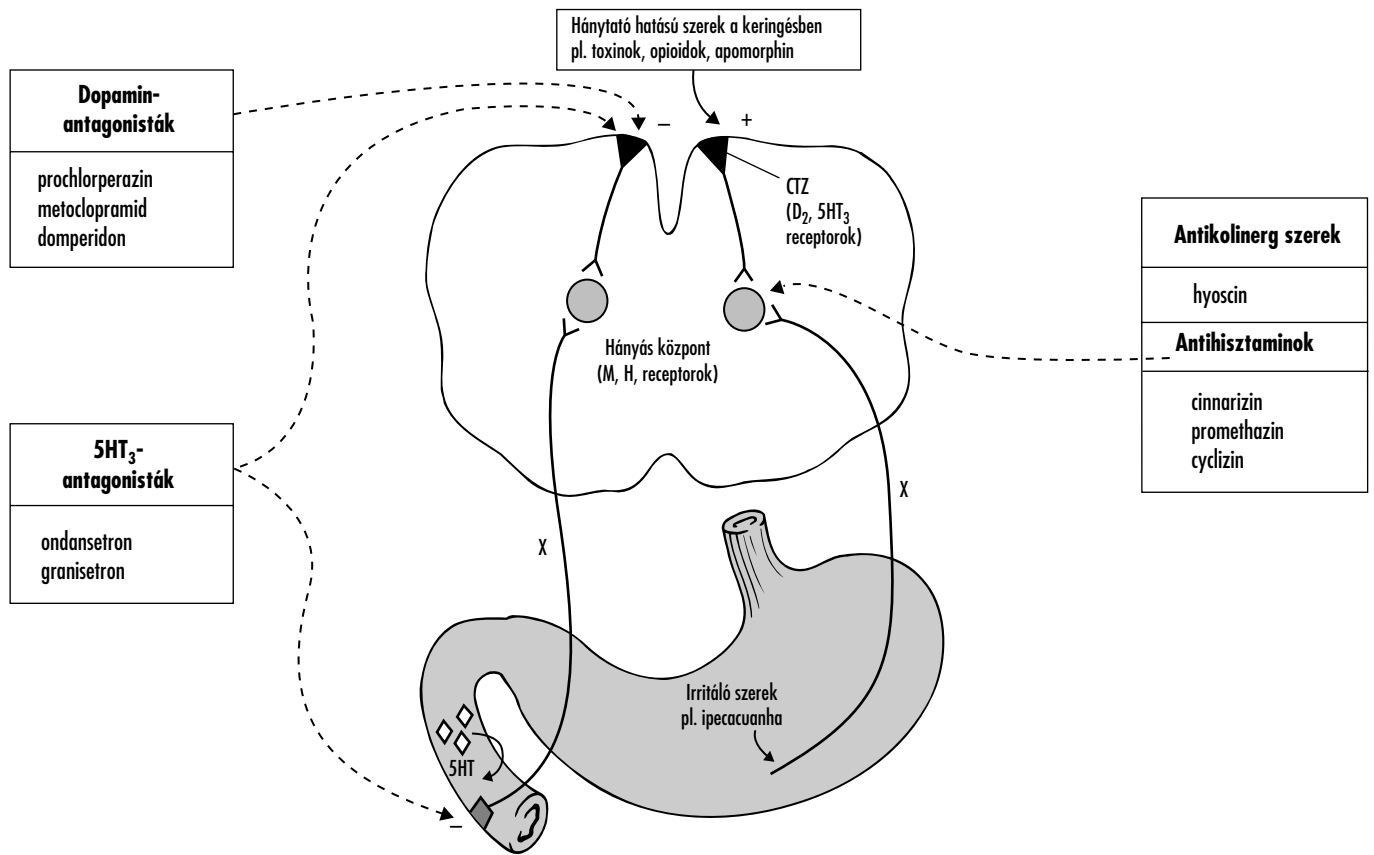
A gyenge hatású analgetikumokat az „enyhe-közepes erősségű” fájdalmakban alkalmazzák. Ezek a vegyületek dependenciát okozhatnak és abususra, visszaélésre lehetnek alkalmasak. Ugyanakkor, a gyógyszerfüggők számára kevésbé vonzóak, mivel nem váltanak ki kellemes „izgalmi állapotot”.

A **pentazocin** orálisan előnytelenül gyenge analgetikum, de parenteralisan adva hatékonysága a morfin és a codein közé esik. A κ - és σ -receptorokon agonistaként, míg a μ -receptorokon antagonistaként hat. Kevésbé valószínű, hogy dependenciát okoz. Ez részben annak köszönhető, hogy gyakran hallucinációkat, rémálmokat és gondolkodásavarokat idéz elő a σ -receptorok aktivációja révén.

A **codein** (metil-morfin) orálisan jól szívódik fel, de az opioid receptorokhoz az affinitása nagyon csekély. A vegyület kb. 10%-a a májban morfinná demetilálódik, amely felelős a codein analgesias hatásáért. Mellékhatásai (székrekedés, hányás, szedáció) korlátozzák a lehetséges dózis olyan szintre emelését, amely kevésbé okoz analgesiót, mint a morfin. A codeint köhögéscsillapító és hasmenésgátló szerként alkalmazzák.

A **dextropropoxifen** hatékonysága a codeinének kb. fele, de equianalgesias dózisban hatása hasonló. A dextropropoxifent gyakran adják együtt fix kombinációként acetyl-szalicilsavval vagy paracetamolal (pl. co-proxamol), de kevés az arra vonatkozó bizonyíték, hogy az ilyen kombinációk hatékonyabbak, mint az NSAID-ok magukban. A paracetammal való kombináció túladagolásban veszélyes, mivel a dextropropoxifen légzésdepressziót és akut szívelégtelenséget okoz, míg a paracetamol hepatotoxikus.

30. Antiemetikumok (hányás- és szédülés ellenes szerek)



Émelygést és hányást számtalan tényező okozhat, beleértve a gyógyszereket (pl. citotoxikus szerek, opioidok, anaestetikumok, digoxin), a vestibularis betegséget, a provokatív mozgásokat (pl. tengeribetegség), a migrént és a terhességet. A hányást sokkal egyszerűbb kivédeni, mint megállítani amikor már elkezdődött. Éppen ezért, ha lehetséges, az antiemetikumokat jóval a hányást kiváltó ingert megelőzően kell adni. Az antiemetikumokat nem szabad a diagnózis előtt adni, mivel az késleltetheti a betegség alapjául szolgáló ok meghatározását.

A hányást a medullában levő (felső ábrarész) **hányás központ** (●) szabályozza. A hányásközpont ingerlése jelentős mértékben az area postrema területén lévő **kemoszenzitív triggerzónától** (CTZ) (▼) származik. Mivel a CTZ-t nem védi a vér-agy gát (az része a circumventricularis rendszernek), ezért a keringő toxinok vagy gyógyszer molekulák stimulálhatják. A CTZ nagyszámú dopamin (D₂) receptort tartalmaz, amely megmagyarázza, hogy a Parkinson-kór kezelésére alkalmazott szerek miért okoznak hányingert és hányást. Másrészt, a **dopamin receptor antagonisták** antiemetikus hatásúak (fent balra) és az emetogén szerek (pl. számos citotoxikus daganatellenes szer) okozta hányingert és hányást csökkentésére alkalmazzák.

Az utóbbi időben, az **5-HT₃ antagonistákat** (pl. ondansetron, *balra lent*) találták hatékony antiemetikumoknak, és mivel kevesebb mellékhatással rendelkeznek, ezért egyre szélesebb körben alkalmazzák őket a rák kemoterápia és az általános érzéstelenítés okozta hányingert és hányást kivédésére vagy csökkentésére. Egyelőre tisztázatlan, hogy az 5-HT₃ antagonisták hogyan fejtik ki antiemetikus hatásukat. Az 5-HT₃ receptorok nagy számban fordulnak elő a CTZ-ban, de perifériás hatásuk is fontos lehet. Számos citotoxikus szer (és a röntgensugárzás is) 5-HT-t szabadít fel a bél enterokromaffin sejtjeiből (◇) és ez aktiválja az 5-HT₃ receptorokat a vagus érző rostjaiban (◆) (alsó ábrarész). A gyomorban levő érzőrostok ingerlése irritáló szerekkel (pl. ipecacuanha, bakteriális toxinok) „reflexes” hányingert és hányást okoznak.

A dopamin és 5-HT₃ antagonisták hatástalanok a **tengeribetegség** okozta hányingert és hányást csökkentésében. Az **antikolinerg-szerek** vagy az **antihisztaminok** (jobbra), amelyek közvetlenül a hányásközpontra hatnak, hatásosak lehetnek, bár gyakoriak a mellékhatások. A vestibularis megbetegedéssel párosuló szédülés és hányás kezelésére az antihisztaminok (pl. promazin, cinnarizin), a fenotiazidok vagy a betahisztin alkalmasak.

A **hányásközpont** a medulla laterális formációjában található a nucleus olivari szintjén. Ide a következő helyekről futnak be afferensek:

1. *Limbikus agy*. Ez a terület elsősorban a kellemetlen szaggal és látvánnyal összefüggő hányásért felelős. A corticalis afferensek szintén szerepet játszanak a kondicionált hányásreflexben, amely akkor fordulhat elő, amikor a beteg látja vagy szagolja a citosztatikus szereket, amelyeket kaphattak.
2. *Kemoszenzitív triggerzóna*.
3. *Nucleus solitarius*. Ez biztosítja az ívet a gag-reflex számára (az a reflex, amelyet ujjunk szánkba történő nyúlásával váltunk ki).
4. *Gerincvelő* (spinoreticularis idegek).
5. *Vestibularis rendszer*. A vestibularis- és tengeribetegség okozta hányinger és hányás kialakulásában játszik szerepet.

A hányással kapcsolatos idegpályák neurotranszmitterei egyelőre nem teljesen ismertek. Ugyanakkor, a CTZ D₂ és 5-HT₃ receptorokban gazdag. A vestibularis apparátusból a hányásközpontba történő neurotransmisszióban kolinerg és hisztaminerg szinapszisok játszanak szerepet.

A hányásközpont a nervus vagus, valamint az abdominalis izmok gerincvelői motoros neuronjai fele kapcsol át. Felelős azoknak a komplex eseményeknek a szabályozásért, amelynek a hányás az alapja. Ilyenkor a reverz perisztaltika a bél felső szakaszának tartalmát a gyomorba juttatja. A glottis zár, a légzés visszatartott, az oesophagus és a gyomor sphincter elernyed és végül az abdominalis izmok összehúzódnak kilövellve a gyomortartalmat.

A gyógyszer okozta hányás. A citotoxikus szerek emetikus potenciálja változó, de egyesek, pl. a cisplatin, súlyos hányást okoz a legtöbb betegnél. Ezen szerek emetikus hatásában úgy tűnik a CTZ játszik szerepet és a dopamin antagonistákat gyakran alkalmazzák, mint antiemetikumokat. A fenotiazin **prochlorperazin** széles körben alkalmazták, mint antiemetikumot. Kevésbé szedatív, mint a chlorpromazin, de súlyos dystoniás panaszokat okozhat (mint az összes típusos antipszichotikum, 27. fejezet). A **metoclopramid** D₂ antagonistá, de a beleken prokinetikus hatást is mutat és fokozza számos gyógyszer felszívódását (13. fejezet). Ez előny lehet pl. migrénben, ahol a fájdalomcsillapító felszívódása fokozott. A nemkívánt reakciók rendszerint enyhék, de súlyos dystoniás reakciók fordulhatnak elő (nagyobb gyakorisággal a fiatal és nőstény állatokban). A domperidon hasonló a metoclopramidhoz, de nem jut át a vér-agyagáton és ritkán okoz szedációt, vagy extrapiramidális tüneteket. Az 5-HT₃ antagonistáknál, mint pl. az **ondansetron**nál, hiányzanak a dopamin antagonisták nemkívánt mellékhatásai, ugyanakkor constipatiót vagy fejfájást okoznak. Klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy az erősen hánytató citotoxikus szerek okozta súlyos hányás jobban ellenőrizhető az intravénás antiemetikus szerek kombinációjából, mint pl. **metoclopramid** és **dexamethason**. Az **ondansetron** és **dexamethason** kombinációja kivédi a cisplatin okozta hányást a

legjobb betegben. Nem ismeretes, hogy a dexamethason miért antiemetikus hatású.

A **tengeribetegség** igen gyakori jelenség és magába foglalja a hajón, levegőben stb. kapott rosszulleteket. A betegséget sápadtság, hideg verejték, hányinger és hányás jellemzi. A tünetek viszonylag fokozatosan alakulnak ki, de végső soron hányásban vagy öklendezésben csúcsosodnak ki, melyet gyakran a rossz közérzet átmeneti enyhülése követ. A folyamatos provokatív mozgás (pl. hajóút) egyre fokozódó védekező alkalmazkodást eredményez és 4 nap elteltével az emberek többsége tünetmentessé válik. A tengeribetegségről azt tartják, hogy az, az ellentétes szenzoros információkra (azaz a szemből és a vestibularis rendszerből érkező eltérő jelzésekre) adott válasz. Keveset tudunk a tengeribetegség neuronális mechanizmusairól, de labyrinthectomiát vagy a vestibularis cerebellum eltávolítását követően nem alakul ki.

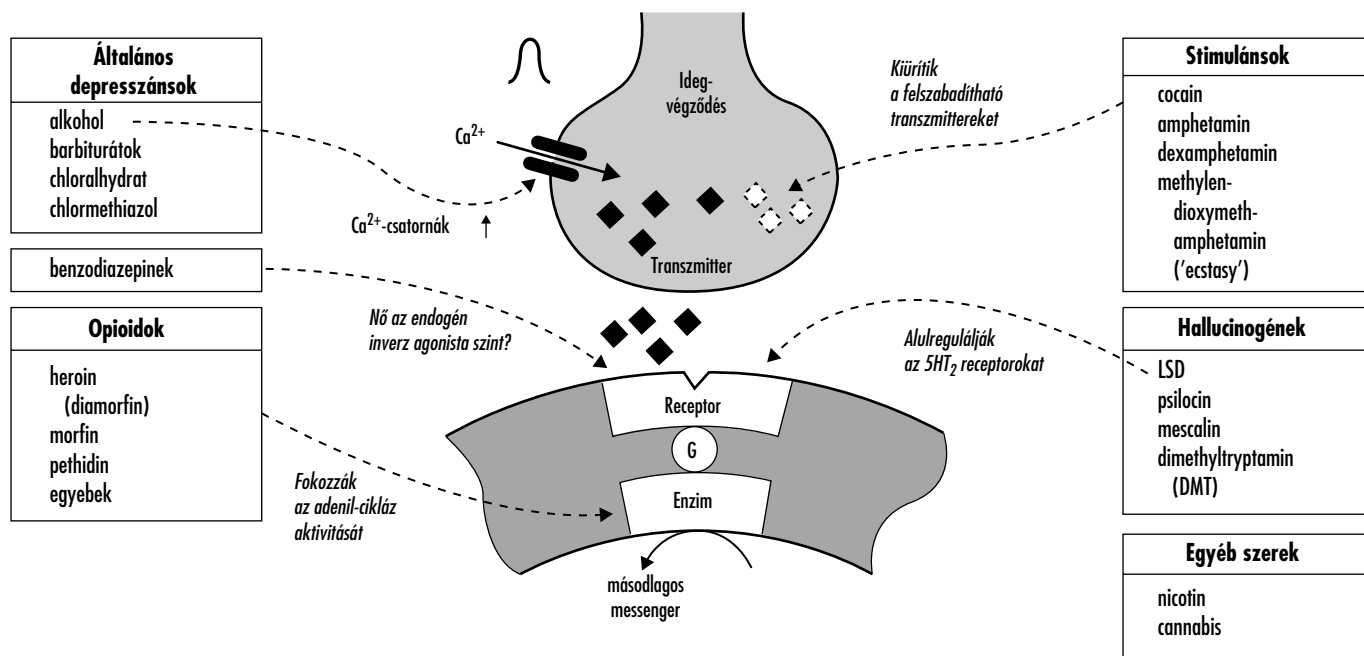
A vestibularis/vizuális konfliktust mérséklő technikák, segíthetnek a problémán. Például, kerülni kell a fejmozgatást, és hajó fedélzetén a horizontra kell fixálni, de a hajókabinban hasznosabb az egyik szem becsukása. A **hyoscine** az egyik leghatékonyabb szer a tengeribetegség csökkentésére. Ez egy muszkarin-receptor antagonistá, amely gyakran okoz álmoságot, szájszárazságot és homályos látást. A **cinnarizin** anti-hisztamin hatású szer. Hatékonyasága a hyoscinehez hasonló, de kevesebb mellékhatást okoz. Két órával a provokatív mozgást megelőzően kell bevenni.

Vestibularis betegség. A fül labirintusa folyamatosan ingereket küld az agytörzs felé. Bármely patológiás folyamat, amely megváltoztatja ennek a *tónus*nak az egyensúlyát, szédülést eredményez (bármilyen, a fejben lévő könnyűségtől az állás vagy járás képtelenségig). A legjelentősebb tünet a *vertigo* (szédülés), amely a forgómozgás téves érzékelése, szimpatikus hiperaktivitással, hányingerrel és hányással párosul.

Az **akut labyrinthitis** sokszor hirtelen jelentkezik mint szédülés, hányingerrel és hányással. Gyakran vírusfertőzésnek vagy vírusfertőzés utáni tünetnek tekintik. A **Menière-kór** a hártás labirintusba kialakult fokozott nyomástól ered. A szédülés heves rohamai hányingerrel, hányással, süketességgel társulnak és gyakran fülzúgás is előfordul, amelyet hosszú átmeneti javulás követ. A rohamok között a süketesség és fülzúgás megmarad és fokozatosan rosszabbodik. A labirintus megbetegedésben alkalmazott *antiemetikumok* közé tartoznak az **antihisztaminok** (**cinnarizin**, **cyclizin**) és **fenotiazinok** (**promazin**, **prochlorperazin**). A **betahistint** specifikusan a Menière-kórban alkalmazzák, mivel az feltételezik róla hogy csökkenti az endolymphás nyomást.

Terhesség. Az antiemetikumokat csak makacs hányás esetén szabad alkalmazni a foetusra való lehetséges (de nem meghatározott) rizikó következtében. Korlátozott bizonyíték szól a **promethazin** biztonságos alkalmazása mellett.

31. Gyógyszervisszaélés és gyógyszerdependencia



A központi idegrendszerre ható gyógyszerekhez való viszonyunk, amelyet a társadalom megítélése is befolyásol, egyike a legbonyolultabb és legváltozósabb kölcsönhatásoknak. Napjainkban például az opioidok tiltott használata sokkal nagyobb gond, mint a tizenkilencedik században, amikor a laudanumot, az ópium alkoholos oldatát (ópiumtinktúra) igen népszerű, és azonnal hozzáférhető háziszerként alkalmazták. A társadalom ma csak az **alkoholt** és a **nikotint** (dohány) fogadja el mint legális pszichoaktív vegyületeket, bár túlzott használatuk tekintélyes mértékű morbiditásért és mortalitásért felelős. A dohányzás az Egyesült-Királyságban messze a leggyakoribb dependencia és évente 100 000 halálesetért tehető felelőssé Angliában. Az elkerülhető, idő előtti halálesetek közül ez a leggyakoribb kiváltó ok.

A **gyógyszervisszaélés (abúzus)** elnevezést minden olyan gyógyszer szedése esetén alkalmazzák, amely károsítja, vagy veszélyezteti az egyént, vagy más egyének fizikai és szellemi egészségét, vagy amelynek használata illegális. Így gyógyszervisszaélésnek minősül az **alkohol** és **nikotin** használata, a káros túlgyógyoszerelés (pl. **benzodiazepinek, stimulánsok**), valamint a sokkal nyilvánvalóbb tiltott gyógyszerek használata.

A **gyógyszerdependencia** elnevezést abban az esetben használják, ha az egyén kényszerrel érzi a gyógyszer bevitelére annak pszichikai hatásai miatt, vagy időnként azért, hogy elkerülje az elvonási tünetekkel járó kellemetlen érzéseket.

Annak valószínűsége, hogy a gyógyszervisszaélés dependenciát eredményez, számos tényezőtől függ, mint például a *gyógyszer fajtája, a beadás módja, az adagolás és maga az egyén*. A gyors felszívódás (pl. intravénás injekció, kokain vagy heroin szívása, szippantása) fokozza a dependenciakészséget. Az intravénás injekció fokozott fertőzésveszélyt jelent (szerzett immunhiányos kórkép (AIDS), hepatitis, septicaemia stb.).

A gyógyszerdependencia gyakran **toleranciával** társul, amely a gyógyszer krónikus adásakor jelentkezhet. A tolerancia jellemzője, hogy a gyógyszer eredeti hatása csak dózisának folyamatos emelésével

érhető el. A tolerancia részben a gyógyszer fokozott metabolizmusának köszönhető (farmakokinetikai tolerancia), de túlnyomórészt az agy neuroadaptív változásai felelősek érte.

A gyógyszerdependencia és tolerancia alapjául szolgáló mechanizmusok kevésbé közismertek. Általánosságban, a krónikus gyógyszer-szedés az agyban a homeostasis fenntartásához szükséges adaptív változásokat vált ki, amelyek a gyógyszer hatásának megakadályozására irányulnak. A gyógyszer megvonása a centrális ingerelhetőségben elmentett hatás eredményez. Így a depresszánsok (pl. alkohol, barbiturátok) megvonása görcsöket eredményezhet, míg a stimulánsok (pl. amfetamin) megvonása depressziót.

Krónikus gyógyszer-szedés után számos neuroadaptív változást írtak le az agyban. Ezek közé tartozik a Ca²⁺-csatornák fokozott működése (*fent balra*), a transzmitterraktárak kiürülése (*fent jobbra*), a receptorok alulszabályozottsága (down-regulation) (*középen jobbra*), a másodlagos-messenger szintek változása (*lent balra*) és inverz agonisták szintézise (*középen balra*).

A gyógyszerdependenciában szerepet játszó agyi pályák nem ismertek. Ugyanakkor, állatkísérletes vizsgálatok bizonyítják, hogy az egyik fontos pályarendszer a ventralis tegmentalis területől kiindul és a nucleus accumbens, valamint a prefrontalis cortex felé átkapcsoló dopaminerg pálya. Mikrodiálízis technikával, amely az agy diszkrét területein képes a transzmitter-felszabadulást mérni, kimutatták hogy számos dependenciát okozó vegyület (pl. psychostimulánsok, opioidok, nikotin, alkohol) fokozza a dopamin-felszabadulást a nucleus accumbensben és/vagy a frontalis cortexben. Egyes vegyületek (pl. amfetamin, kokain) az idegvégződésekre hatnak, míg az opioidok úgy fokozzák a dopamin-felszabadulást, hogy gátolják a dopaminerg neuronok GABA-erg bemenetét. Állatokat kokain vagy opioidok nucleus accumbensbe történő önadagolására megtanítva a kiváltott „öröm” érzése a szer önadagolását tovább erősíti. A humán gyógyszerdependenciában hasonló jutalmazó rendszer játszhat szerepet.

Az **amfetaminszerű vegyületek**et orális adás után csökkentik az étvágyat, fokozott munkaképesség és kellemes közérzet érzetét keltik és növelik a fizikai teljesítőképességet. Ugyanakkor perifériás szimpatomimetikus hatással (pl. hypertonia, tachycardia) rendelkeznek, és insomniát okoznak. Az amfetaminszerű vegyületek az idegvégződésekben dopamin- és noradrenalin-felszabadulást hoznak létre, bár a magatartásra gyakorolt hatásaiak zömmel a dopamin-felszabadulással függenek össze. A **kokain** gátolja a dopaminfelvételt az idegvégződésekbe, és hatása igen hasonló az amfetaminhoz.

A centrális stimulánsokat kevés területen alkalmazzák. Elhízás esetén *nem szabad őket étvágycsökkentőként adni*, mivel hosszú távon nem javítják a külső megjelenést, ugyanakkor gyakran okoznak dependenciát.

A kokain sósavas sóját rendszerint az orra szippantják fel, míg a szabad bázis („crack”), amely sokkal illékonyabb, füstölhető, ennek következtében a tüdőn keresztül gyorsan felszívódik és gyors, rövid de ellenállhatatlan eufóriaérzést („rohamot”) hoz létre. Hasonló „roham” váltható ki intravénás amfetaminnal, és a kokainisták nem képesek a két hatást egymástól megkülönböztetni. A *stimulánsokhoz nagyfokú a hozzászokás*, és pszichotoxikus hatásúak. Az ismételt adás az akut schizofreniás rohamra emlékeztető állapotot hozhat létre.

A **methylen-dioxymethamfetamin (MDMA, „ecstasy”)** olyan amfetamin származék, amely mind stimuláns, mind hallucinogén tulajdonsággal rendelkezik, és ez utóbbi hatás feltehetőleg 5-HT felszabadulás eredménye. Az MDMA-t széles körben használják, mint „felfrissítő” szert, bár pszichiátriai betegségeket válthat ki és időnként a súlyos akut hyperthermiás reakciók halálhoz vezetnek.

Opioidok

A **diamorphinnal (heroin)** és más opioidokkal igen nagy a gyógyszer-visszaélés és a dependenciakészség, mivel intravénás adás esetén nagyfokú eufória alakul ki. A heroinistákban a tolerancia gyorsan fejlődik ki, és az opioidok hirtelen elvonása a szer utáni éhséget, valamint 7-10 napig tartó ásítózt, izzadást, libabórt, tremort, ingerlékenységet, anorexiát, hányingert és hányást eredményez. A tartós hatású szerek elvonása, mint például a **methadoné**, tartósabb, de kevésbé intenzív tünetekkel jár, és az opioidelvonás kezelése rendszerint methadonnal történő helyettesítést és az ezt követő lassú „elvonókúrát” jelenti. A **clonidin** az elvonási tünetek egy részét képes elnyomni, különösen a hányingert, hányást és hasmenést. A **lofexidin** (clonidin analóg) helyettesíti a clonidint, mint az opioidok standard nem-szubsztituált detoxifikációs módszere, mivel sokkal kisebb a valószínűsége hogy hypotóniát és szédülést okoz. A **naltrexon** orálisan aktív opioid antagonist, amely kivédi az opioidok eufóriás hatását és a korábban addikcióban szenvedő betegeknek azzal az elgondolással adják, hogy megelőzi a relapsus kialakulását.

Az opioid dependencia és tolerancia alapját képező mechanizmusok nem ismertek. A krónikus kezelés nem befolyásolja az opioid receptorokat, míg a másodlagos-messzerek változása fontos lehet; pl. a *locus coeruleus*ban a μ -receptor-aktiválás gátolja az adenil-cikláz aktivitást, ugyanakkor krónikus opioid kezelés esetén az enzim aktivitása növekszik. A gátló hatású opioidok megvonása fokozott cAMP-termelést eredményez, amely hozzájárulhat a neuronális ingerelhetőség fokozásával járó „rebound” (visszahatás, visszacsapás) jelenséghez.

Hallucinogének (pszichotomimetikumok)

A **lizergsav-dietil-amid (LSD)** és a hozzá hasonló vegyületek a megváltozott érzékelés drámai állapotát, élénk és szokatlan érzeteket és ex-

tázisérzést váltanak ki. Esetenként az LSD nemkívánt hatásokat is kivált, úgymint pánik, ijesztő érzécsalódások és hallucinációk. Rendszerint a „bad trip” lassan elmúlik, de később néha visszatér („felvillanások” formájában).

Az LSD hatásában a *serotoninerger rendszer* fontos szerepet játszhat, mivel a vegyület gátolja az 5-HT-t tartalmazó neuronok kisüléseit a *raphe nucleusokban*, feltehetőleg az ezeken a sejteken lévő gátló 5-HT₂-autoreceptorok stimulálásával. Az LSD-vel és a hozzá hasonló vegyületekkel szemben tolerancia alakul ki, amely az 5-HT₂-receptorok alulszabályozottságával áll összefüggésben. Ugyanakkor, a hallucinogének esetében nem fordul elő fizikai dependencia és nincsenek elvonási tünetek sem.

Cannabis (marihuána, hasis). A cannabis fő aktív összetevője a Δ^9 -tetrahydro-cannabinol (THC). A cannabis, mind hallucinogén, mind depresszáns hatású. Eufóriát, relaxációt és kellemes közérzetet okoz. A cannabishoz való addictio nem veszélyes, bár végül is gyenge fokú dependencia előfordulhat. A cannabis akut pszichotoxikus hatást okozhat, amely bizonyos értelemben hasonlít az LSD „bad trip”-jéhez.

Általános depresszáns hatású vegyületek

A **barbiturátok** nagyfokú dependencia-készséggel rendelkeznek és megvonásuk epilepsziás rohamokat vagy delirium tremenshez hasonló állapotot hoz létre.

Az **alkohol** az általános érzéstelenítőkhöz hasonló hatásokat vált ki. Gátolja a preszinaptikus Ca²⁺-belépést (ezáltal a transzmitter felszabadulást) és potenciózza a GABA-mediált gátlást. Nem elhanyagolható az alkoholhoz kifejlődő tolerancia, bár a kiváltó mechanizmus kevésbé ismert. A preszinaptikus Ca²⁺-csatornák száma növekedhet, így az alkohol megvonásakor a transzmitter-felszabadulás abnormálisan magas és ez lehet felelős a megvonási tünetekért.

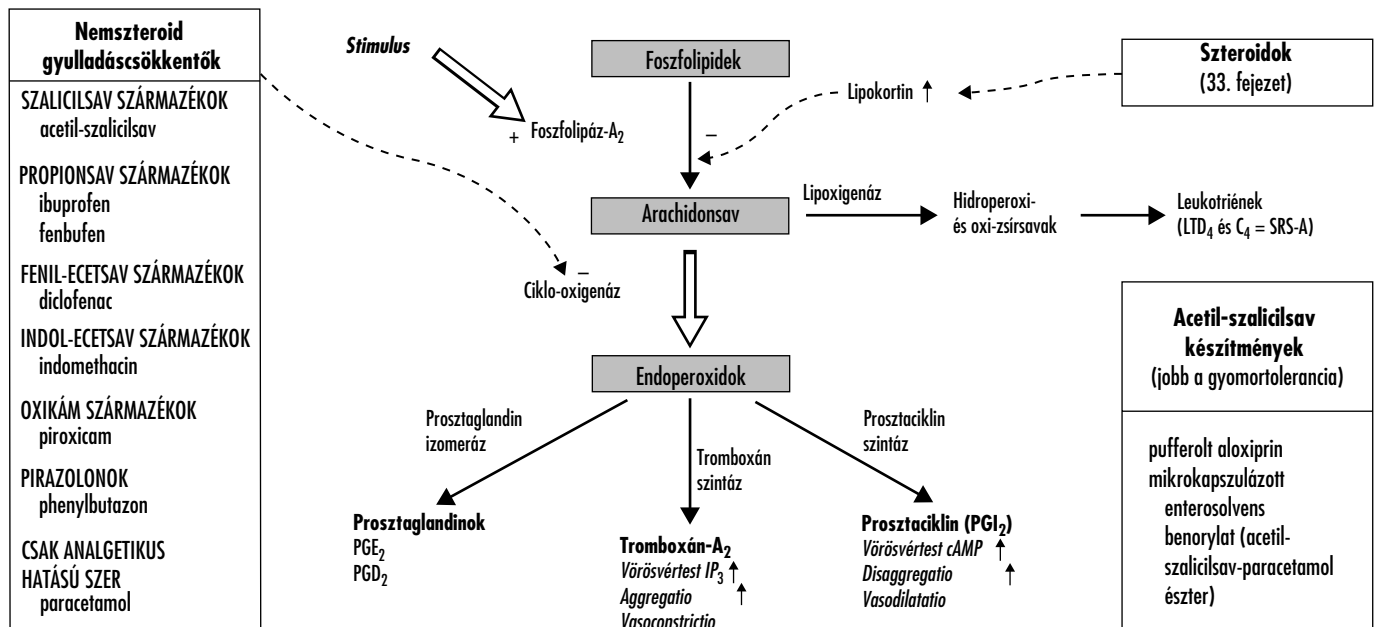
A krónikus és nagymértékű alkohol fogyasztás fizikai dependenciához vezet. Az Egyesült Királyságban évente kb. 14 800 beteget utalnak a kórházak pszichiátriai osztályaira alkohol dependencia és pszichózis folytán, az agykárosodás és a cirrhosishoz vezető májbetegségek szintén gyakoriak.

Emberben a fizikai megvonási tünetek a „*másnaposságtól*” az *epilepsziás rohamokig* és a „*delirium tremens*” állapotáig terjednek, amelyben az egyén agítálttá, konfúzzá válhat és súlyos hallucinációi lehetnek. Az alkohol (és barbiturát)-megvonásban a konvulzió elkerülésére **chlormethiazol**, vagy **benzodiazepin** adására lehet szükség. A **clonidin** ugyancsak segíthet.

A **dohány** (nikotin) igen erősen addiktív szer, és az Egyesült Királyságban egymagában több egészségkárosodásért felelős, mint az összes többi szer (az alkoholt is beleértve). A nikotin fokozza az éberséget, csökkenti az ingerelhetőséget és a vázizmok tónusát (mivel stimulálja a Renshaw-sejteket). A nikotin bizonyos hatásaihoz tolerancia alakul ki, de a hányinger és hányás nem ezek közé tartozik. A *dohány toxicitása* a füstjében lévő számos kémiai anyagnak köszönhető, amelyek némelyike ismert karcinogén. A krónikus dohányzáshoz súlyos betegségek társulnak, úgymint tüdőrák, ischaemiás szívbetegség és perifériás érbetegség. A terhesség alatti dohányzás szignifikánsan csökkenti a magzat születési súlyát és fokozza a perinatalis mortalitást.

A *dohány megvonása* a következő (2-3 hétig tartó) tüneteket válthatja ki, nikotinéhség, ingerlékenység, koncentrációs nehézség és gyakran súlygyarapodás. Ezek a tünetek csökkenthetők **nikotin helyettesítő termékkel** (pl. rágógumi, orrspray, bőr tapasz) alkalmazásával. Sajnos a nikotinéhség a dohányzásról leszokni kívánó emberek legtöbbszörénél, még myocardialis infarctust követően is visszaszokást eredményez.

32. Nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok)



A nemszteroid gyulladáscsökkentők *fájdalomcsillapító (analgetikus), hőcsökkentő (antipiretikus)* és magasabb dózisban *gyulladáscsökkentő* hatással rendelkeznek. Alkalmazásuk széleskörű. Az Egyesült Királyságban a betegek majdnem egynegyede, házi orvosok szakvéleménye szerint valamilyen „reumás” panasztól szenved. Ezeknek a betegeknek gyakran írnak fel NSAID-okat és további több millió tablettát **acetil-szalicilsav, paracetamol** és **ibuprofen** tartalmú készítményt vásárolnak vény nélkül a fejfájás, fogfájás, különböző vázizomfájdalmak és egyebek öngyógyyszerelésére. Ezek a vegyületek ugyanakkor hatástalannak a visceralis fájdalom (pl. myocardialis infarctus, vesekőroham, hasi katasztrófa) enyhítésére, amelyekhez kábító fájdalomcsillapítók szükségesek. A NSAID-ok hatékonyak bizonyos típusú erős fájdalmakban (pl. csonttumor). Az acetil-szalicilsav fontos thrombocyt-aggregáció-gátló aktivitással rendelkezik (19. fejezet).

A NSAID-ok kémiai igen változatos gyógyszercsoportot képeznek (*balra*), de mindegyikük rendelkezik **ciklo-oxigenáz-gátló (COX)** képességgel (⇔) és az ebből adódó prostaglandin-bioszintézis-gátlás nagymértékben felelős terápiás hatásukért. Sajnos, ez a gyomor nyálkahártyában gyakran okoz *gastrointestinalis károsodást* (dyspepsia, hányinger és gastritis). Még súlyosabb nemkívánat mellékhatásaik a gastrointestinalis vérzés és perforáció. A szövetekben a COX enzim *konstitutív* (lényeges alkotóelem) izoformában (COX-1) található meg, de a gyulladás helyén a citokinek egy másik, indukálható izoforma, a COX-2 indukcióját fokozzák. A COX-2 gátlása feltehetőleg felelős a NSAID-ok gyulladásgátló hatásáért, míg a COX-1 gátlása gastrointestinalis toxicitásukért lehet felelős. A jelenleg alkalmazott NSAID-ok inkább a COX-1-re szelektívek, de valószínű hogy a jövőben a szelektív COX-2-gátlók kevésbé toxikus NSAID-okat fognak eredményezni.

Az **acetil-szalicilsav** (aspirin) a legrégebb óta alkalmazott NSAID és hatásos analgetikum, amelynek kb. 4 óra a hatástartama. Számos enyhe és közepes erősségű fájdalom esetén továbbra is az acetil-szalicilsavat

választják medikációként. Az acetil-szalicilsav orálisan jól felszívódik. Mivel gyenge sav (pK_s = 3,5) a gyomor savas pH-ja az acetil-szalicilsav jelentős részét nem-ionos formában tartja. Ez elősegíti a gyomorból történő felszívódását, bár jelentős mennyiségű acetil-szalicilsav szívódik fel a vékonybél felső szakaszának nagy felszínén. A felszívódott acetil-szalicilsavat a vérben és a szövetekben lévő észterázok aktív szaliciláttá és ecetsavvá hidrolizálják. A szalicilát túlnyomó része a májban vízdékony konjugátummá alakul, amelyet a vese gyorsan kiválaszt. A vizelet lúgosodása ionos állapotú szalicilátot eredményez, ez pedig csökkenti tubuláris reabszorpcióját, így kiválasztása fokozódik.

Az acetil-szalicilsav a gyulladással járó ízületi kórképek kezelésének jól megalapozott gyógyszere, de a betegek több mint 50%-a nem tolerálja a gyulladáscsökkentő hatáshoz szükséges nagy dózisú oldott acetil-szalicilsav okozta nemkívánatos mellékhatásokat (hányinger, hányás, gyomortáji fájdalmak, fülzúgás). A gastrointestinalis hatások minimalizálására többféle acetil-szalicilsav tartalmú készítményt állítottak elő (*lent jobbra*), mégis az ízületi gyulladással járó kórképek tüneteinek (fájdalom, merevség és duzzanat) kezelésére általában az újabb típusú NSAID-ok kedveltek. Az NSAID-okat úgy tekintik, hogy azok hatékonysága hasonló. Ugyanakkor, az egyes betegek között tekintélyes különbségesség mutatkozik a gyógyszerre adott válaszból és így megjósolhatatlan, hogy az adott betegnél melyik gyógyszer lesz hatásos, bár a betegek 60%-a bármelyik gyógyszerre reagál. Mivel úgy tűnik, hogy a propionsav-származékok (pl. **ibuprofen, naproxen**) használata kevesebb nemkívánatos mellékhatással jár, ezért gyakran ezeket adják elsőként.

A **paracetamol** nem rendelkezik számottevő gyulladáscsökkentő hatással, mégis széles körben alkalmazzák, mint gyenge analgetikumot, ha a fájdalomnak nincs gyulladáshoz tartozó komponense. Orálisan jól felszívódik, és nem okoz gyomorirritációt. Hátránya, hogy túladagolása valószínűleg súlyos hepatotoxicitást okoz (4. és 44. fejezet).

Fájdalomcsökkentő (analgetikus) hatás. A NSAID-ok analgetikus hatásukat mind perifériásan, mind centrálisan kifejtik, de a perifériás hatás a meghatározó. Analgetikus hatásuk rendszerint összefügg gyulladáscsökkentő hatásukkal és ez a gyulladt szövetben a prosztaglandin-szintézis gátlásából ered. Maguk a prosztaglandinok csekély mértékű fájdalmat okoznak, de potenciózzák az egyéb gyulladás-mediátorok (pl. hisztamin, bradikinin) okozta fájdalmat.

Gyulladáscsökkentő hatás. A prosztaglandinok gyulladásban betöltött szerepe a vasodilatator hatás és a vascularis permeabilitás fokozása. A NSAID-okkal történő prosztaglandin-bioszintézis-gátlás azonban inkább enyhíti, mint megszünteti a gyulladást, mivel a vegyületek nem gátolják a gyulladás többi mediátorát. Mindazonáltal, a NSAID-ok viszonylag mérsékelt gyulladáscsökkentő hatása a legtöbb rheumatoid arthritisben szenvedő beteg fájdalmát, merevségét és a duzzanatot enyhíti, de nem változtatják meg a betegség lefolyását.

Hőcsökkentő (antipiretikus) hatás. A NSAID-ok nem csökkentik a normál testhőmérsékletet, vagy hypothalamus diszfunkciója okozta hőgútában a megemelkedett hőmérsékletet. A láz során endogén pirogén (interleukin-1) szabadulnak fel a leukocytákból és közvetlenül a hypothalamusban lévő termoreguláló központra hatva emelik a testhőmérsékletet. A hatás az agy pirogén hatású prosztaglandin-szintézis emelkedésével hozható összefüggésbe. Az acetyl-szalicilsav kivédi az interleukin-1 hőmérsékletemelő hatását és az agyi prosztaglandin-szint emelkedést.

A COX működésének mechanizmusa. A NSAID-ok számos mechanizmussal gátolják a COX-ot. Az **acetyl-szalicilsav** az enzim konstitutív formájának szerin molekuláját acetilálja és ezáltal irreverzibilis gátlást hoz létre. A gátlás annak következménye, hogy a szubsztrát kötődése az oxigénáz aktív helyéhez szterikusán gátolt. Ezzel szemben, más NSAID-ok (ideértve a szalicilátot) a COX reverzibilis kompetitív gátlószerei. A **paracetamol**, legalábbis részben, a citoplazma peroxid-szintjét csökkentve hat. A peroxid a hem- (vas) enzim ferri formává történő oxidációjához szükséges. Az akut gyulladás területén a paracetamol csak kevésbé hatékony, mivel ott a neutrophilek és a monocyták magas H_2O_2 és lipid-peroxid-szintet hoznak létre, amely elnyomja a gyógyszer hatását. Ugyanakkor, azokban az esetekben, ha a leukocytá-*infiltráció* hiányzik vagy gyenge, a paracetamol hatásos.

A NSAID-ok nemkívánatos mellékhatásai gyakoriak, részben azért, mivel adásukra hosszú ideig, magas dózisban lehet szükség, részben pedig azért, mivel időskorú betegek szedik széles körben, akik sokkal érzékenyebbek a mellékhatásokra.

Gastrointestinalis rendszer. A mucosa réteg károsodása úgy tűnik, elsődlegesen a prosztaglandin-bioszintézis-gátlás, nem pedig a gyógyszer közvetlen erozív hatásának következménye. A prosztaglandinok (PGE_2 és PGI_2) gátolják a gyomorsav szekréciót, fokozzák a gyomor mucosa rétegének vérátáramlását és citoprotektív hatásúak (a PGE_2 és néhány analógja elősegítik az *ulcus pepticum* gyógyulását). A NSAID-ok a prosztaglandin-bioszintézist gátolva *ulceratiót* okozhatnak a mucosa ischaemiája és a mucogát védőhatásának gyengítése révén, és így a gyomornyálkahártya a gyomorsavval szembeni ellenálló képességét elveszti. A **misoprostol** PGE_1 származék, amely gátolja a NSAID-ok gastrointestinalis toxicitását. Legfőbb indikációs területe az *ulcus pepticum* azokban az esetekben, amikor a NSAID kezelést fájdalom-csillapítóval kell kiegészíteni.

Nephrotoxicitás. A PGE_2 és PGI_2 prosztaglandinok hatékony vasodilatatorok, amelyek a vesemedullában, illetve -glomerulusában szintetizálódnak és a vese vérátáramlásának, valamint só- és vízkiválasztásának

szabályozásában vesznek részt. A renalis prosztaglandin-szintézis-gátlás nátrium-visszatartást, csökkent vese-*vérátáramlást* és veseelégtelenséget eredményezhet, különösen az olyan betegekben, ahol ez vasoconstrictor hatású catecholaminok és angiotenzin-II. felszabadulással társul (pl. pangásos szívelégtelenségben, cirrhosisban). Ezen túlmenően a NSAID-ok még interstitialis nephritist és hyperkalaemiát is okozhatnak. Egy évnél hosszabb ideig történő alkalmazásuk papilláris necrosissal és krónikus veseelégtelenséggel járhat.

Az NSAID-ok *egyéb nemkívánatos mellékhatásai* közé tartozik a bronchospasmus főként asthmásokban, valamint a bőrkiütések és egyéb allergiák.

EGYÉB NEMSZTEROID GYULLADÁSCSÖKKENTŐK

A **propionsavakat**, mint például az **ibuprofent**, **fenbufent** és **naproxent** széles körben alkalmazzák, mint elsőként választandó gyógyszert a gyulladással járó betegségek kezelésére, mivel ezeknél a legkisebb a mellékhatások előfordulásának valószínűsége.

Ecetsavszármazékok. Az **indomethacin** az egyik leghatásosabb szer, de nagy a nemkívánt mellékhatások, mint pl. *ulceratio*, gyomorvérzés, fejfájás és szédülés, előfordulásának valószínűsége. A vegyület ezenkívül *vérdyscrasiát* okozhat.

Oxicam-származékok. A **piroxicam**nak hosszú a felezési ideje és csak napi egyszeri adást igényel. Idősekben különösen nagy a valószínűsége, hogy hatása gastrointestinalis vérzéssel társulhat.

Pirazonok. A **phenylbutazon** különösen hatékony gyulladáscsökkentő szer, de erősen toxikus vegyület. Gyulladásos arthritisek, mint pl. a *spondylitis ankylopoetica* okozta makacs fájdalom kezelésére csak kórházban alkalmazható, mivel esetenként végzetes kimenetelű *aplasticus anaemiát* okozhat. Az **azapropazon** nem okoz csontvelő-szupressziót, de esetében leggyakoribb a nemkívánt mellékhatások előfordulása. Csak olyan betegek kezelhetők vele, amelyeknél a többi szer alkalmazása eredménytelen volt.

KÖSZVÉNY

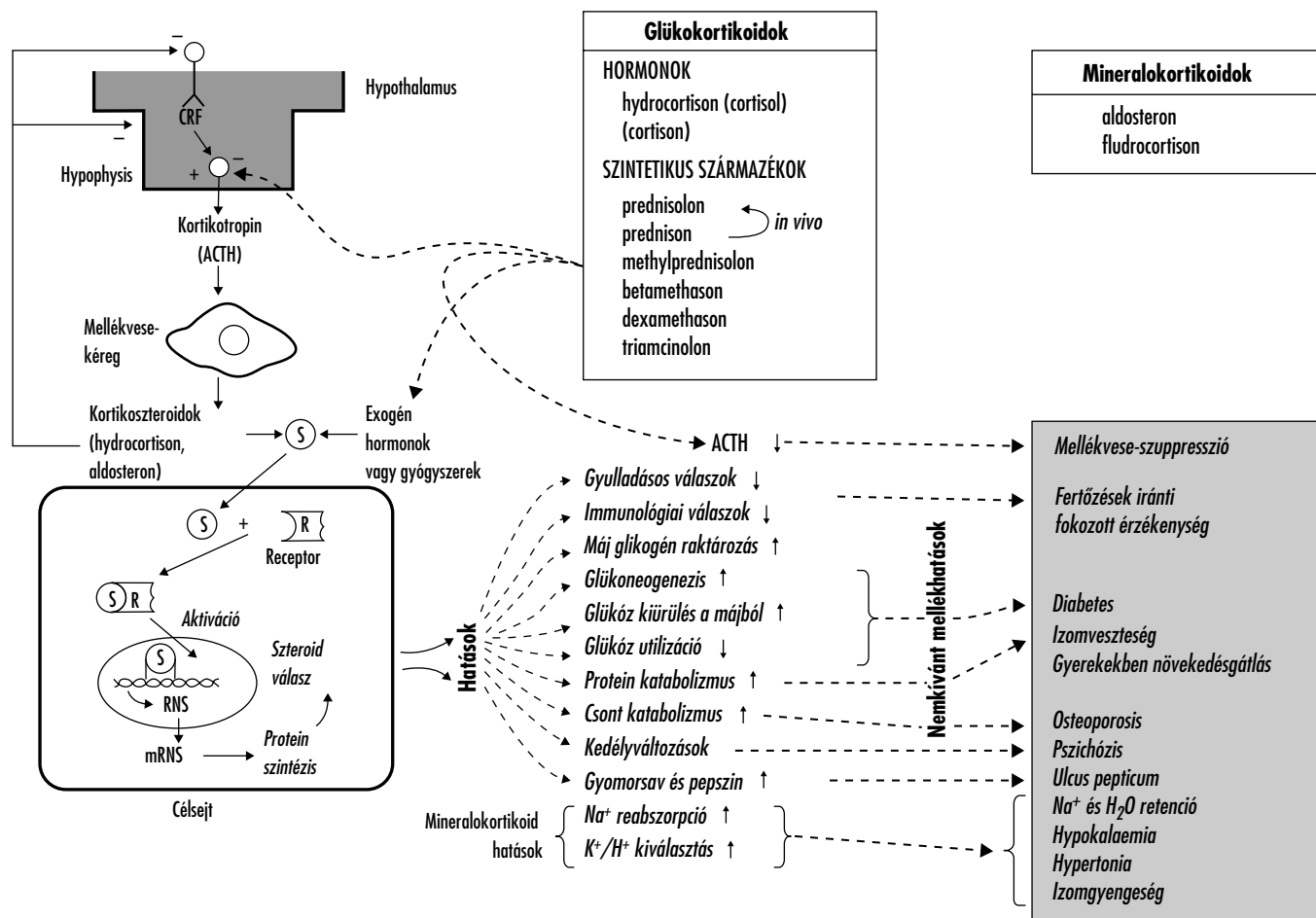
A köszvényt a nátrium-urát (húgysav) kristályok ízületekben történő lerakódása jellemzi, amely fájdalmas ízületi gyulladást (arthritis) okoz. Az **akut rohamokat indomethacinnal, naproxennal, piroxicammal** és más NSAID-okkal kezelik, de *nem alkalmaznak acetyl-szalicilsavat*, amely kis dózisban emeli a plazma urát-szintjét a húgysav vesetubulusokban történő szekréciójának gátlásával. A **colchicin** hatékony szer köszvényben. A leukocytákban a tubulinhoz kötődik és meggátolja azok vándorlását a húgysav-lerakódási helyekre, ezáltal csökkenti a gyulladást okozó reakciót. A colchicin azonban hányingert, hányást, hasmenést és alhasi fájdalmakat okoz.

A köszvény profilaxisa


Az **allopurinol** az urát-szintézisért felelős xantin-oxidáz enzim gátlásával csökkenti a plazma urátszintjét. Eredményesen alkalmazható a visszatérő köszvényes rohamú betegekben.

Az **uricosuriás** szerek, mint például a **sulphinpyrazon** és a **probenecid** gátolják a vesében a húgysav tubuláris reabszorpcióját és fokozzák kiválasztását. Bő vízfelvétellel elkerülhető az urátnak a vizeletben történő kikristályosodása. Ezek a vegyületek kevésbé hatékonyak és toxikusabbak, mint az allopurinol és az allopurinolt nem toleráló betegeknek alkalmazták őket.

33. Kortikoszteroidok



A mellékvesekéreg számos hormont termel és juttat a keringésbe. Ezeket a hormonokat hatásaik alapján két csoportba sorolják. A **mineralokortikoidok**, elsősorban az aldosteron, emberben sóvísszatartó hatású és a zona glomerulosa sejteiben szintetizálódik. A **glükokortikoidok**, elsődlegesen a **kortizol** (hidrokortizon), emberben a szénhidrát- és fehérje-anyagcserére hatnak, de számottevő mineralokortikoid hatással is rendelkeznek. Szintézisük a zona fasciculata és zona reticularis sejtekben történik.


A kortizol-felszabadulást negatív visszacsatolási (feedback) mechanizmus kontrollálja, amelyben a hypothalamus és az adenohipophysis játszanak szerepet (*felső ábrarész*, ). Az alacsony plazma-kortizolszint kortikotropin- (adrenokortikotrop hormon, ACTH) felszabadulást eredményez, amely a kortizolszintézist és -felszabadulást stimulálja az adenil-cikláz aktiválása révén. A cAMP ezt követően aktiválja a protein-kináz-A-t, amely foszforilálja és aktiválja a koleszterilészter-hidrolázt, ami a sebességmeghatározó lépés a szteroid szintézisben. Az aldosteron felszabadulásra az ACTH hat, de más faktorok hatása (pl. renin-angiotenzin rendszer, plazma kálium) ennél is jelentősebb.

A szteroidok a **génaktív** hormonokra példák. Ezek a vegyületek hatásukat olyan sejteken fejtik ki (*alsó ábrarész*), amelyek specifikus messenger ribonukleinsav – (mRNS) szintézist segítenek elő, és ezen

keresztül fokozzák a jellegzetes hormonhatásokat létrehozó proteinek szintézisét (*középen lent*).

A szteroid **hormonokat** (**hydrocortison** vagy **cortison**) szintetikus mineralokortikoidokkal, rendszerint **fludrocortisonnal** (*fent jobbra*) együtt adják szubsztitúciós terápiaként a mellékvese insufficienciában (pl. Addison-kórban) szenvedő betegeknek. A terápiás alkalmazások legtöbbször a **szintetikus glükokortikoidok** (*fent középen*) kiszorították a természetes hormonokat, elsősorban azért mivel a természetes hormonok sóvísszatartó képessége gyenge, vagy nincs.

A **glükokortikoidokat** (leggyakrabban a **prednison**ot) a gyulladás gátlására, allergiás reakciók mérséklésére és immunszuppresszorként alkalmazzák. Gyulladásgátlást számos betegség esetén alkalmaznak (pl. rheumatoid arthritis, colitis ulcerosa, asthma bronchiale, a szem és bőr súlyos gyulladásos állapotai). Transzplantációt követően az immunrendszer működésének gátlása a kilökődés megakadályozása szempontjából lényeges. A szteroidokat bizonyos típusú leukaemiákban és lymphomákban is alkalmazzák a lymphopoesis visszaszorítására.

A szteroidok bizonyos betegségekben meglepő javulást képesek előidézni, de magas dózisokban és tartós kezelés mellett **súlyos, nemkívánatos mellékhatások** okozhatnak (*jobbra*, ). Ezek, a gyógyszerek ismert hatásai alapján rendszerint előre megjósolhatók.

A **corticotrophin releasing factor (CRF)** 41 aminosavból álló polipeptid (CRF-41), hatása az arginin-vazopresszinnel (ADH) fokozható. Ezek a vegyületek a hypothalamusban termelődnek és az adenohipophysist a hypothalamo-hypophysialis portális rendszeren keresztül érik el, ahol a kortikotropin-felszabadulást stimulálják.

A **kortikotropin (ACTH)** a nagy molekulatömegű pro-opiomelanokortin (POMC) prekurzorból képződik, amely az adenohipophysis kortikotrop sejtjeiben található és legfőbb hatása a *kortizol* (hidrokortizon) szintézisének és felszabadulásának stimulálása. A POMC a β -lipotropin (β -LPH) és a β -endorfin szekvenciáját is tartalmazza, amely a POMC-vel együtt kerül a vérbe. A kortikotropinról azt is feltételezik, hogy a zona glomerulosa olyan más stimulusok iránt teszi érzékennyé, amelyek aldosteron-felszabadulást okoznak (pl. alacsony plazma Na^+ , magas K^+ , angiotenzin-II.).

GLÜKOKORTIKOIDOK

Hatásmechanizmus. A kortizol (és a szintetikus glükokortikoidok) bedifundálnak a célsejtbe és hozzákötődnek a citoplazma glükokortikoid-receptoraihoz, amelyek a szteroid-, tiroid- (35. fejezet) és retinoidreceptorok főcsaládjába tartoznak. A szteroid-receptor komplex bejut a sejtmagba és kötődik a specifikus glükokortikoid reguláló egységhez a cél DNS-molekulákon, hogy beindítsa vagy meggátolja a génátírást. A legtöbb klinikai alkalmazásban a szintetikus glükokortikoidokat használják, mivel *nagyobb az affinitásuk a receptorhoz, és kevésbé gyorsan inaktíválódnak, valamint nincs vagy alig van sóvísszatartó tulajdonságuk.*

A **hydrocortisont**: (i) szubsztitúciós terápiában orálisan; (ii) shockban és status asthmaticusban intravénásan; valamint (iii) helyileg (pl. ekzémában kenőcs formájában, colitis ulcerosában csőreként) alkalmazzák.

A **prednisolon** gyulladással és allergiás megbetegedésekben a leggyakrabban alkalmazott orálisan adható szer.

A **betamethason és dexamethason** igen hatásos szerek és nincs sóvísszatartó hatásuk. Ez különösen alkalmassá teszi őket a magas dózisú terápiára olyan esetekben, mint például az agyi oedema, ahol a folyadékretenció hátrányos lenne.

A **beclomethason dipropionatnak** és a **budesonidnak** igen gyenge a membrán-áthatoló képessége és helyileg alkalmazva sokkal aktívabb, mint orálisan. Asthmában (mint aerosolt) valamint súlyos ekzémákban lokálisan alkalmazzák őket, azért hogy a helyi gyulladásgátló hatás mellett a szisztémás hatás minimális legyen.

A **triamcinolont** súlyos asthmában és az ízületek lokális gyulladása esetén intraarticularis injekcióban alkalmazzák.

Hatások. A glükokortikoidok a szervezet legtöbb sejtjének működését befolyásolják.

Anyagcserehatások. A glükokortikoidok nélkülözhetetlenek az élet számára és legfontosabb hatásuk, hogy elősegítsék a fehérjék glikogénné alakítását. A glükokortikoidok gátolják a fehérjeszintézist és stimulálják a fehérje katabolizmust aminosavakra. A glükoneogenezis a glikogén beépülés és a glükóz-felszabadulás a májból fokozott, míg a perifériás glükóz felvétel gátolt. Éhezésben a glükokortikoidok nélkülözhetetlenek a (feltehetőleg végzetes) hypoglycaemia kivédésében.

Gyulladásgátló hatások. A kortikoszteroidok gyulladásgátló hatása igen kifejezett és ezért e vegyületeket széles körben alkalmazzák e cél-

ra. A gyulladást feltehetőleg többféle mechanizmussal gátolják. A keringő immunkompetens sejtek és makrofágok száma csökken, valamint az olyan gyulladáskeltő mediátorok, mint a prosztaglandinok, leukotriének és a vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) képződése gátolódik. A szteroidok ez utóbbi hatásukat egy a leukocytákban lévő fehérje („lipokortin“) szintézisének fokozásával hozzák létre, ez pedig gátolja a foszfolipáz- A_2 -t. Ez a sejtmembránban található enzim a sérült sejtekben aktiválódik és az arachidonsav keletkezéséért felelős, amely számos gyulladást okozó mediátor prekurzora (32. fejezet).

Immunszuppresszív hatások. A glükokortikoidok gátolják a monocita/makrofág funkciót, és csökkentik a thymusból származó keringő lymphocyták (T-sejtek), különösen a segítő T_4 -lymphocyták számát. Az IL-1 és IL-2 interleukinek (a lymphocytá prolifráció aktiválásához és stimulálásához szükségesek) felszabadulása gátolódik. A lymphocyták transzportja az antigén stimulációs helyhez és az antitest termeléséig szintén gátoltak.

Nemkívánatos mellékhatások

A glükokortikoidok számos nemkívánatos mellékhatással rendelkeznek, különösen a gyulladáscsökkentő hatásához szükséges nagy dózisokban. (Hasonló hatások tapasztalhatók a Cushing-kórban felszabaduló glükokortikoid-felesleg hatására.)

Anyagcserehatások. A magas dózisok hatására gyorsan kialakul a kerek, vérbő arc (holdvilágarc) és a zsírszövet a végtagokról a törzsre és az arcra rendeződik át. Lila striák és contusio hajlam fejlődik ki. A felborult szénhidrát-anyagcsere hyperglycaemiához és esetenként diabeteshez vezet. A vázizmok protein-vesztése sorvadást és izomgyengeséget eredményez. Ez nem kezelhető fehérje bevitellel, mivel a proteinszintézis gátolt. A csontkatabolizmus fokozódása osteoporosist eredményezhet.

A kifejezett mineralokortikoid hatással rendelkező vegyületek *folyadékretenciót*, hypokalaemiát és hypertoniát okozhatnak. Így, mellékvese insufficienciában a hydrocortisont (és cortisont) rendszerint csak szubsztitúciós terápiára alkalmazzák.

Mellékvese-szupresszió. A szteroid terápia elnyomja a kortikotropin szekréciót, és ez végső soron mellékvese-atrophiához vezet. A terápia leállítását követően 6–12 hónapot vehet igénybe, amíg a mellékvese normális funkciója visszaáll. Mivel ilyen esetben a beteg stresszválaszkészsége szuprimált, így súlyos stressz esetén (pl. műtét, infekció) további szteroidot kell adni. A szteroidkezelést csak fokozatosan szabad felfüggeszteni, mivel a hirtelen megvonás mellékvese-elégtelenséget eredményez.

Fertőzések. A glükokortikoidok fokozzák a fertőzések iránti érzékenységet, a fertőzések azonban latensek maradhatnak, mivel a fertőzés természetes indikátorai gátoltak.

Az *egyéb komplikációk* közé tartozik a pszichózis, cataracta, glaucoma, ulcus pepticum és a meglévő, de már inaktív fertőzések reaktiválódása (pl. tuberculosis).

MINERALOKORTIKOIDOK

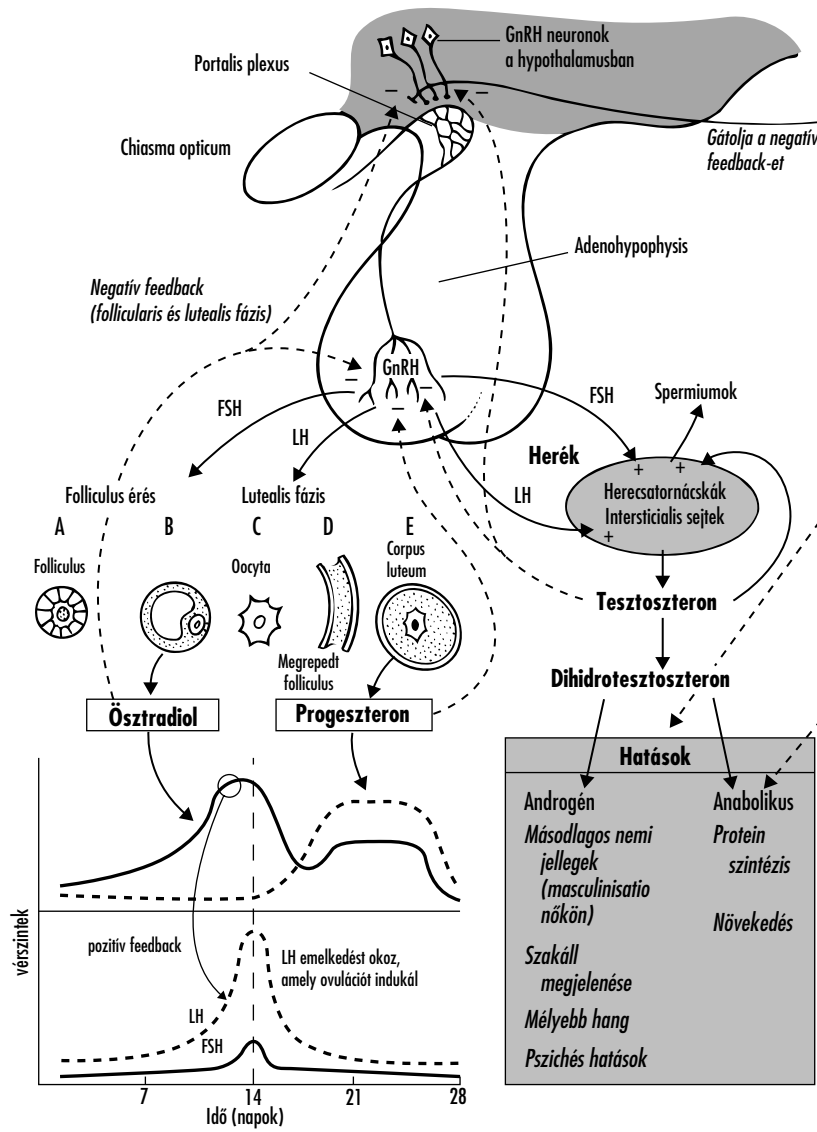
Mellékvese-insufficienciában a **fludrocortisont** hydrocortisonnal együtt adják (pl. Addison-kórban, vagy az azt követő adrenalectomiában), mivel a hydrocortison nem rendelkezik megfelelő sóvísszatartó hatással.

34. A nemi hormonok és nemihormon-tartalmú gyógyszerek

Progesztogének
progesteron desogestrel levonorgestrel norethisteron egyebek

Ösztrogének
estradiol ethinylestradiol mestranol stilbestrol

Hatások
KIFEJLŐDIK a hüvely a méh a petevezeték
FOKOZOTT FEJLŐDÉS pubertás
MÁSODLAGOS NEMI JELLEGEK mellnövekedés zsírszövetek megoszlása méhnyálkahártya fejlődése csökken a csontok reabszorpciója



Infertilitás
ANTI-ÖSZTRÓGÉNEK clomiphen
GONADOTROPINOK menotrophin (human FSH) HCG (human chorion-gonadotrophin), főleg LH

Androgének
tesztoszteron tesztoszteron észterek pl. propionat mesterolon

Anabolikus szteroidok
nandrolon stanazolol* oxymetholon*

Hatások	
Androgén Másodlagos nemi jellegek (masculinisatio nőkön)	Anabolikus Protein szintézis
Szakáll megjelenése	Növekedés
Mélyebb hang	
Pszichés hatások	

* 17- α -alkil-tesztoszteron származékok cholestaticus icterust okozhatnak

A petefészek (ovarium) és a here (testis) az ivarsejtek (gameta) termelésén túlmenően bizonyos hormonokat is elválaszt (elsősorban **ösztrogéneket**, illetve **androgéneket**). Az ösztrogének (zömmel **ösztradiol**) és androgének (zömmel **tesztoszteron**) elválasztását a **gonadotrop hormonok** (luteinizáló hormon (LH) és folliculus stimuláló hormon (FSH)) szabályozzák, amelyek az adenohypophysisből szabadulnak fel (középen fent). Az LH- és FSH-felszabadulás a gonadotropin releasing hormone (GnRH) révén a hypothalamus (fent, □) negatív feedback hatása alatt áll, amely a hormonjait pulzáló (nem folyamatos) módon bocsátja ki.

A **herék** (jobbra, ○) herecsatornácskáiban az FSH és a tesztoszteron jelenlétében spermiumok termelődnek. LH hatására a tesztoszteron az intersticiális sejtekben szintetizálódik. Egészséges férfiban a pubertáskori változásokat (lent jobbra, tónusban) a tesztoszteron hozza létre. Az **androgéneket** (középen jobbra) elsősorban kasztrált férfiaknak adják szubsztitúciós terápiaként, illetve olyan férfiaknak akik hypophysis- vagy herebetegség folytán hypogonadizmusban szenvednek. Orális adagolás esetén a **tesztoszteront** a máj gyorsan inaktíválja, míg

a szintetikus androgének (pl. **mesterolon**) orálisan is aktívak. Az **anabolikus szteroidok** (lent jobbra) androgénhatása viszonylag csekély, és nagyobb műtétek után, valamint krónikus gyengeséggel járó állapotokban a fehérjeszintézis fokozására adják őket. Az androgének és kisebb mértékben az anabolikumok legjelentősebb mellékhatása a nőknél, és a pubertásban lévő gyerekek masculinisatiója, továbbá az FSH- és LH-szuppresszió.

Az **petefészekben** az FSH (és LH) a folliculus (tüsző) granulosa sejtjei révén serkenti a folliculusérelést (fent balra A–B) és az **ösztradiol** szintézist. A folliculusérés korai szakaszában a vér alacsony ösztradioltartalma (középen balra) feedback gátlással hat az FSH termelésre, ezzel biztosítja a domináns folliculus beérését. A ciklus félidejénél az ösztradiolszint magas, és ez pozitív feedback hatású az LH elválasztásra. A kialakuló „LH-csúcs” ovulációt eredményez (lent balra). Az ösztradiol feedback hatásai visszahatnak a hypothalamusra (megváltoztatva a kiválasztott GnRH mennyiségét) és a hypophysisre (megváltoztatja a GnRH-ra adott választ). A megrepedt folliculus (D) corpus luteummá (sárgatest; E) fejlődik, amely a ciklus végéig ösztrogént és progeszte-

ront (középen balra) válaszl. el. A ciklus folliculusérési szakaszában az ösztrogén fokozza az endometrialis proliferációt. A luteális szakaszban a fokozott progeszteron-elválasztás serkenti az endometrium érését és a mirigyhám fejlődését, amit azután a menstruáció során elveszít.

Az **ösztrogének** (középen balra) számos hatással rendelkeznek (*lent balra, tónusban*). Primer hypogonadismusban hormonpótló terápiaként, míg postmenopausalis nőknél a flush (kivörösödés), az atrophias

A dekapeptid **GnRH (gonadorelin)** az FSH- és LH-felszabadulást fokozza az adenohipophysishban. A hypothalamikus hypogonadismus kezelésére GnRH-t adagolnak pulzáló (nem folyamatos) infúzióban.

Az **LH** és az **FSH** az adenohipophysist által termelt és a gonádok működését szabályozó glikoprotein hormonok.

INFERTILITÁS (MEDDŐSÉG)

Anovulációs nőkben a meddőség leküzdhető, feltéve, hogy a petefészek képes érett folliculusok és megfelelő szteroidok termelésére.

Az antiösztrogén **clomiphen** és **tamoxifen** a hypothalamusban az ösztrogén feedback gátlását felfüggesztve hatnak, és ezáltal fokozzák az FSH- és LH-felszabadulást.

A nem megfelelő hypophysis-funkciójú, vagy a clomiphen-terápiára nem reagáló nőket **gonadotropin hormonokkal** kezelik. A kúra naponta adott **menotrophin** (LH és FSH egyenlő mennyiségben) vagy **urofollitrophin** (FSH) injekcióival indul, amelyet **chorion gonadotropin** (főleg LH-készítmény) egyszeri vagy kétszeri nagyobb adagja követ az ovuláció beindítása érdekében. A kezelés hatására az ikerszülések gyakorisága 20-30%-ra emelkedik. Férfiakban mindkét gonadotropin fokozza a spermatogenezist és az androgénválasztást.

TESZTOSZTERON

Emberben a tesztoszteron a legfontosabb androgénhormon. Kb. 2%-a szabad állapotban fordul elő a plazmában, míg a borbén, a prostatában, az ondóhólyagban és a mellékherékben dihidrotesztoszteronra alakulva található meg. Az androgénhiányos állapotot rendszerint tesztoszteron propionat depó injekcióval kezelik.

Hatások. Férfiakban a pubertás idején az androgének felelősek a másodlagos nemi jelleg kialakulásáért. Felnőtt férfiban nagy dózísú tesztoszteron csökkenti a gonadotrop hormonok felszabadulását, továbbá az interstitialis szövetben és a herecsatornában bizonyos mértékű atrophiat okoz. Az androgének nőknél számos, a férfi prepupertásra jellemző változást hoznak létre.

ÖSZTROGÉNEK

A legjelentősebb ösztrogén a humán petefészek által termelt ösztradiol. A szintetikus ösztrogének sokkal hatékonyabbak orális adagolás esetén.

Nemkívánt mellékhatások (lásd orális fogamzásgátlók). Folyamatos, hosszan tartó ösztrogénkezelés fokozott endometrium hyperplasiát és abnormális vérzéseket okoz, valamint endometrium carcinoma fokozott előfordulásával jár. Ha az ösztrogénnel együtt progeszteront is adnak, csökken az ovarialis és endometrialis carcinoma gyakorisága.

PROGESZTOGÉNEK

A progesztogéneket hormonális fogamzásgátlásban, valamint hosszú távú ovarium-szuppressziókban alkalmazzák (pl. dysmenorrhoea, en-

vaginitis és az osteoporosis megelőzésére adják őket. Számos mensturációs kórképben (pl. görcsrel járó dysmenorrhoeában), továbbá progeszteronnal kombinálva fogamzásgátlóként is alkalmazhatóak. A progesztogéneket (*lent balra*) elsősorban hormonális fogamzásgátlásban használják. Bizonyos daganatos betegségeket is kezelnek (*43. fejezet*) nemi hormonokkal és antagonistáikkal.

dometriosist, hirsutismust, vérzési zavarokat), olyan esetekben, amikor az ösztrogén adása kontraindikált.

ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK

A **kombinációs tabletták** ösztrogént és progeszteront is tartalmaznak. A 20-21 napi szedését 6-7 nap szünetnek kell követnie, hogy a menstruáció bekövetkezzen.

A **mini-progesztogén** tabletták kis mennyiségű progeszteront tartalmaznak és folyamatosan szedhetők.

Az ösztrogének közül mindössze kettő használatos a terápiában: a **mestranol** és az **ethinylestradiol**. Az enzim indukciót kiváltó szerek, pl. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin és különösen a rifampicin ronthatják a fogamzásgátlók hatását.

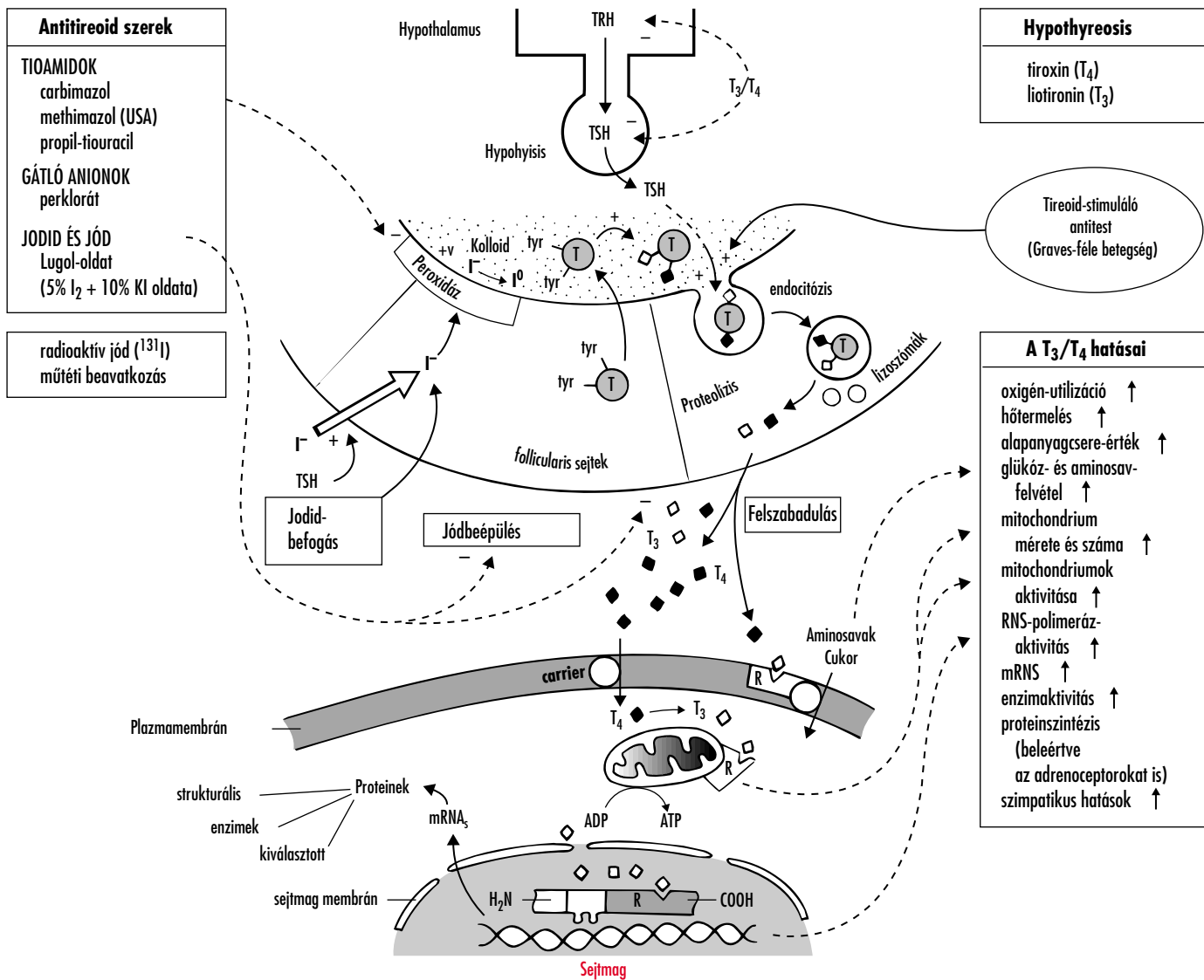
Hatásmechanizmus. A kombinációs készítmények a hypothalamus feedback gátlásával csökkentik a GnRH mennyiségét, ezen keresztül a plazma gonadotropin-elválasztást, így gátolják az ovulációt. A fogamzásgátlók szedésének hatására implantációra alkalmatlan endometrium fejlődik ki, megváltozik a petevezeték motilitása és a cervikális nyák összetétele. Az utóbbi hatás mini-progesztogén tablettákkal is elérhető, és valószínűleg ez fogamzásgátló hatásuk alapja, mivel az ovulációt csak a nők 25%-ában gátolják. A mini-progesztogének adásakor a menstruáció kezdetben gyakran kimarad, míg tartós szedés esetén rendszerint visszatér, a vérzés időtartama azonban igen változó lesz.

Nemkívánt mellékhatások. *Nem életveszélyes* mellékhatások előfordulnak, mind a kombinációs, mind a mini-progesztogén készítmények adásakor, mint pl. áttöréssel járó vérzés, súlynövekedés, libidováltozás, az emlő érzékenysége, fejfájás és hányinger. A kombinációs készítmények okozhatnak még hirsutismust, vaginalis candidiasist (élesztőgomba-fer-tőzéseket) és depressziót. A nők 20-30%-ában jelentkeznek ezek a mellékhatások és 10-15%-uk ezek miatt abbahagyja szedésüket. A mellékhatások előfordulása a mini-progesztogének esetén összességében alacsonyabb, de az áttöréssel járó vérzés és a szabálytalan menstruáció e készítmények legkellemetlenebb hátránya.

A *súlyos mellékhatások* száma kevés. Ezek a cholestatikus icterus és az átlagosnál valamivel gyakoribb thromboemboliás szövődmények, amelyekért egyértelműen az ösztrogénkomponens a felelős. Ugyanakkor, a gestodent és desogestrolt tartalmazó kombinált készítményeknél a thromboembolia előfordulási gyakorisága magasabb. A thromboembolizmussal kapcsolatban megjegyzendő, hogy a korábbi thromboembolia, a dohányzás, a hypertonia és a diabetes fokozza az orális fogamzásgátlás okozta thromboembolia kialakulásának kockázatát.

„**Abortusz tablettá**”. A progeszteron a megtermékenyített petesejt endometriumba való beágyazódását segíti elő. A progeszteron-antagonista **mifepristonról** megállapították, hogy igen hatékony szere a korai terhességmegszakításnak, ha a cervicális érést elősegítő prostaglandin-tartalmú készítménnyel (pl. gemeprost pesszáriummal) együtt alkalmazzák. Leggyakoribb mellékhatásai fájdalmak és vérzés fellépése.

35. Pajzsmirigyműködést befolyásoló szerek



A pajzsmirigy két jódtartalmú hormont választ el, amelyeket **trijód-tironinnak** (T_3) és **tiroxinnak** (tetrajód-tironin, T_4) neveznek és a szervezet szöveteinek optimális növekedéséért, fejlődéséért, működéséért és fenntartásáért felelősek. Egy másik hormont, a **kalcitonint** a parafollicularis sejtek termelik és a kalcium metabolizmus szabályozásában játszik szerepet.

A T_3 és T_4 szintéziséhez **jód** szükséges, amelyet normálisan a táplálékkal (mint jodidot) veszünk magunkhoz. A **jodidot** az aktív, *tireotropin*-függő pumpa (\rightleftharpoons), a follicularis sejtekben koncentrálna (*középső ábrarész*), ahol az, az apikális határon gyorsan a sokkal reakcióképebb **jóddá** (I^0) oxidálódik peroxidáz hatására. A jód reakcióba lép a tireoglobulinban (Ⓢ) lévő tirozinnal, „beépül” és T_3 (\diamond), valamint T_4 (\blacklozenge) egységek keletkeznek. Ezt követően, ez a jódtironinokat tartalmazó tireoglobulin a folliculusokba választódik ki, és ott kolloid formában tárolódik (\square).

A T_3 és T_4 felszabadulást negatív feedback rendszer szabályozza. Ha a keringő T_3 és T_4 szintje csökken, akkor az adenohipophysisből **tireotrop hormon (TSH)** szabadul fel és ez a kolloid follicularis sejtekbe

történő transzportját serkenti (endocytosissal). Ezt követően a kolloid-cseppek a lysosomákkal egyesülnek, a tireoglobulint proteáz enzimek bontják, és a felszabadított T_3 -at (\diamond) és T_4 -et (\blacklozenge) a keringésbe juttatják. Mindkét pajzsmirigyhormon a plazmamembránban lévő **receptorokra** (**R**), valamint az intracelluláris receptorokra hat (*alsó ábrarész*) és számos választ hoz létre (*jobbra*).

A populáció kb. 2%-ában fordul elő thyreoida hiper- és hipofunkció és a diabetes mellitus mellett (a populáció 2-3%-a) a leggyakoribb endokrin megbetegedések. A **Graves-féle betegségben** a hyperthyreoidismust antitest okozza, amely tartósan aktiválja a TSH receptorokat, és ez nagymértékű T_3 és T_4 szekréciót eredményez. A thyreoida aktivitás a hormonszintézist csökkentő vegyületekkel, illetve a pajzsmirigy radioaktív (^{131}I) roncsolásával, vagy műtéti beavatkozással csökkenthető. A hyperthyreosis gyakran okoz szimpatikus túlsúlyt, amely β -adrenoceptor-antagonistákkal (pl. propranolol) gátolható. A Graves-féle betegség gyakran ophtalmopathiával társul, amely rendszerint nehezen kezelhető és jól elkülöníthető, szervspecifikus autoimmun betegség.

A **thyreotropin releasing hormon (TRH)** olyan tripeptid, amelyet a hypothalamus szintetizál, és a hypophysis portalis rendszerének kapillárisai szállítanak a hypophysisbe, ahol stimulálja a TSH szintézisét és felszabadulását.

TSH. A tireotropin olyan glikoprotein hormon, amely a hypophysisben (adenohypophysis) szabadul fel és az adenil-cikláz aktiválva a pajzsmirigyben a hormonok szintézisét és felszabadulását stimulálja. Hypothyreosisban vagy (ritkábban) jódefficienciában az abnormálisan magas TSH-szint a pajzsmirigy megnagyobbodását (golyva, struma) eredményezi.

T₃ és T₄. A trijód-tironin és tiroxin (tetrajód-tironin) a keringésbe kerülve zömmel plazmaproteinekhez kötődve (99,5%-ban, illetve 99,95%-ban) kerül elszállításra. Maga a pajzsmirigy a szabadon keringő T₃-nak csak kb. 20%-áért felelős, a többi a T₄ perifériás átalakulásából képződik. A szöveti igénytől függően a T₄ ugyanakkor, jódefficienciával inaktív reverz T₃-má is alakulhat. A T₄ úgy tűnik, hogy zömmel a T₃ prohormonja.

Hatások. A pajzsmirigyhormonok hatásmechanizmusa ma még nem teljesen ismert, de úgy gondolják, hogy a plazmamembránban, a mitochondriumban és a sejtmagban lévő nagy affinitású kötőhelyek (receptorok) játszanak szerepet. A receptor-hormon kölcsönhatás számos hatást eredményez, így többek közt fokozott fehérjeszintézist és anyagcserét (energia-háztartás). A legtöbb receptor intracelluláris elhelyezkedésű. A T₃ (valamint a szteroidok és a D₃ vitamin) sejtmagban lévő receptorai olyan gén szuperfamiliára kódoltak, amelyek az cis-onkogénekkal mutatnak rokonságot. A szabad T₃/T₄ a sejtbe carrier-mechanizmus révén kerül és a legtöbb T₄ T₃-má (vagy rT₃-má) alakul, amely a receptor C-terminálisához kötődik és a neki megfelelő DNS kötőhelyen konformációs változást indukál. Ez teszi lehetővé, hogy az aktivált receptor kapcsolatba lépjen a thyroidea hormon regulátor alegységével a cél-DNS molekulán. Ezáltal a gén transzkripció és a protein szintézis stimulálódik vagy gátlódik.

HYPERTHYREOSIS (THYREOTOXICOSIS)

Hyperthyreosisban emelkedik az alapanyagcsere-érték, amely hőérzékenységet, arrythmiákat és étvágyfokozódást eredményez. A bőr meleg és nyirkos tapintatú. Az ideg ingerlékenység fokozott és hyperkinesia lép fel. A szimpatikus túlsúly tachycardiát, izzadást és tremort okoz. Angina és magas perctérfogattal járó szívelégtelenség is előfordulhat. A felső szemhéjak visszahúzódtak, amely messzire meredő tekintetet kölcsönöz (exophthalmus).

A fiatal betegeket hagyományosan antithyreoid szerrel kezelték, és ha állapotuk rosszabbodott, akkor subtotalis thyreoidectomiát hajtottak végre rajtuk. A kb. 40 év feletti betegeken radioaktív jódterápiát alkalmaztak. Napjainkban a fiatal betegeknél adható a ¹³¹I és carbimazollal tartósan is kezelhetők.

ANTITHYREOID SZEREK

A **tioamidok** tiokarbamid csoportot (S=C-N) tartalmaznak, és ez aktivitásukhoz nélkülözhetetlen. A jód beépüléséhez szükséges peroxidáz katalizálta reakciók kompetitív gátlásával gátolják a thyreoidhormon-szintézist. Ugyancsak gátolják a jód-tirozin összekapcsolódását, különösen a dijód-tironin képződést. A tioamidok immunszuppresszív hatásúak is lehetnek, bár ez vitatott. Az összes antithyreoid szert orálisan adják és a pajzsmirigyben kumulálódnak. Hatásuk kifejlődése kés-

letett addig, amíg a már megtermelt hormonok ki nem ürülnek, és ez a folyamat 3-4 hetet vehet igénybe.

A **carbimazol** *in vivo* gyorsan methimazollá alakul át. A kezelés célja a beteg normális pajzsmirigyműködésének visszaállítása, majd fenntartó terápiában csökkentett dózis adása. A kezelés 1-2 év után gyakran megszüntethető. Mellékhatásai közé tartozik a bőrkütiés, és ritkábban agranulocytosis (a betegeket figyelmeztetni kell, hogy jelezzék a torokfájást).

A **propylthiouracil** rendszerint a carbimazolt nem toleráló betegeknek tartják fenn. E vegyület adásakor az agranulocytosis gyakorisága magasabb (0,4%), mint a carbimazol esetében (0,1%). Amellett, hogy a propylthiouracil gátolja a hormon szintézist, gátolja a T₄ perifériás jódefficienciát és feltehetőleg immunszuppresszív hatással is rendelkezik.

Jód. A jodidok számos, kevésbé ismert hatással befolyásolják a pajzsmirigy működését. Gátolják a jódbeépülést és a hormon-felszabadulást. Emellett, a jodid csökkenti a hyperplasiás mirigy méretét, vascularizációját és ezek a hatások hasznosak a beteg thyreoidectomiára történő felkészítéséhez. „Farmakológiai” dózisban a jodidok fő hatása a hormon-felszabadulás gátlása (feltehetőleg a thyreoglobulin proteolysisének gátlása révén), és mivel a thyreotoxicus tünetek viszonylag gyorsan csökkennek (2-7 nap), a jód értékes szer a thyreotoxicus krízis kezelésében. A jód a hyperthyreosis tartós kezelésére nem alkalmas, mivel antithyreoid hatása idővel csökken.

A **propranolol** és az **atenolol** csökkentik a hyperthyreosis okozta magas szívfrekvenciát és az egyéb szimpatikus tüneteket, valamint részlegesen addig is enyhítik a beteg tüneteit, amíg a carbimazollal elérik a teljesen kontrollált állapotot. Ezek a vegyületek hasznosak a thyreoidectomián áteső beteg műtéti előkészítésére. A propranololt hydrocortisonnal, jóddal és carbimazollal együtt is alkalmazzák thyreotoxicus krízisben (thyroid roham).

HYPOTHYREOSIS

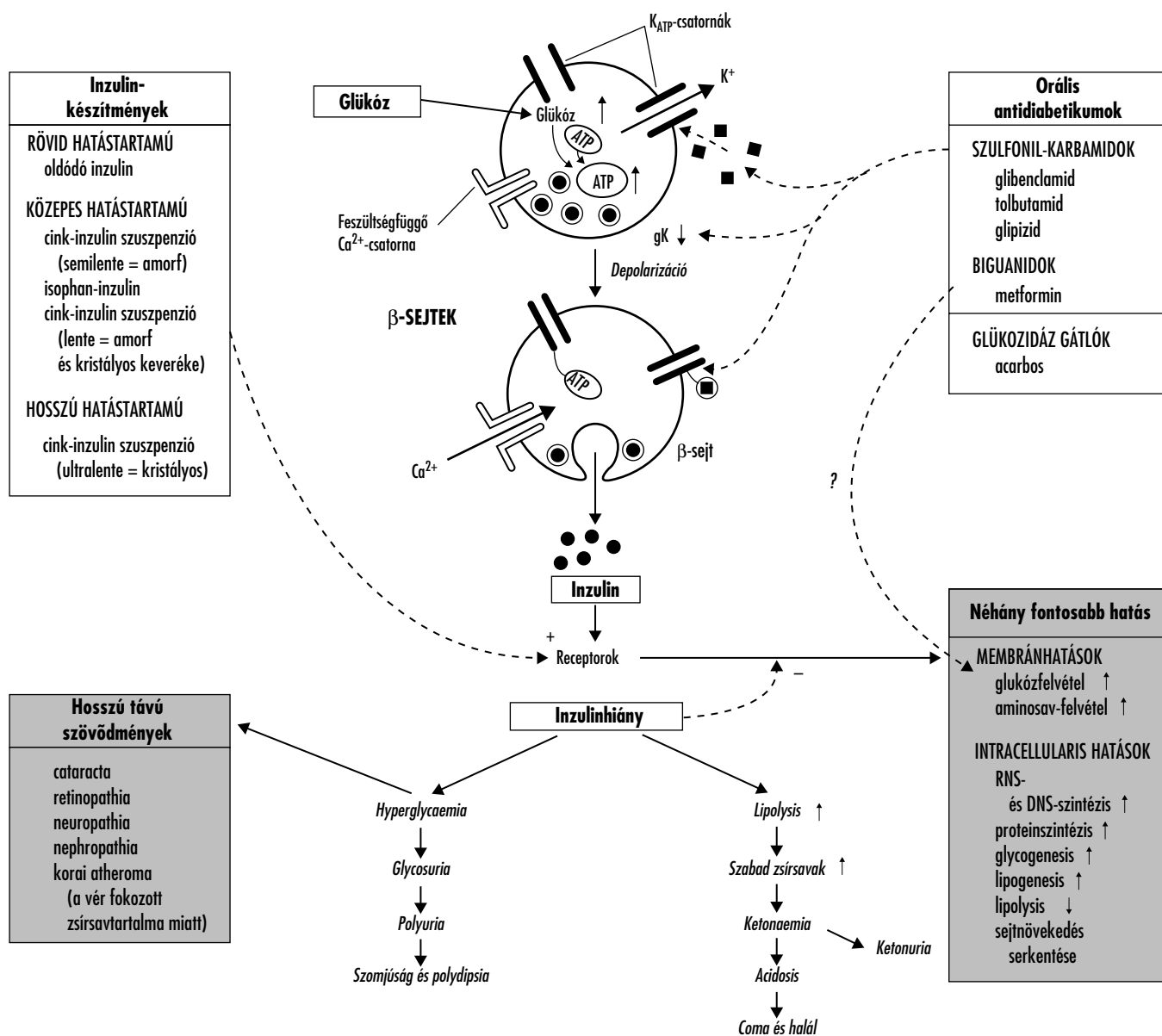
A hypothyreosis leggyakoribb tünetei a fáradtság és letargia. Egyéb tünetei közé tartoznak az alapanyagcsere-, az étvágy-, és a szív perctérfogatának csökkenése. Előfordulhat alacsony perctérfogatú szívelégtelenség is. A bőrt szárazság jellemzi. A csecsemőkori thyreoidhormonhiány irreverzibilis mentális retardációt és törpeséget (kretenizmust) eredményez, ezért ennek megakadályozására minden újszülött csecsemőt szűrnek e kórképre, és ha szükséges, akkor a születéstől kezdve subsztitúciós terápiát alkalmaznak.

SZUBSZTITÚCIÓS TERÁPIA

Subsztitúciós terápiára az orálisan adott **thyroxint** alkalmazzák. A szintetikus T₄ az L-thyroxin nátriumsója. A hatás kialakulása késik, ha a plazmaprotein- és a szöveti kötőhelyek foglaltak. A kezelés hatékonysága a plazma TSH-szint mérésével követhető, amely az optimális dózis elérésekor a normális szintre esik vissza.

A **liothyronin** a T₃ nátriumsója, és mivel a vegyület fehérjekötődése kisebb mértékű, így sokkal gyorsabban hat, mint a T₄. A T₃ legfőbb alkalmazási területe a hypothyreosis coma, amikor (hydrocortisonnal együtt) intravénás injekcióban adják.

36. Antidiabetikumok



Az **inzulin** a hasnyálmirigy (pancreas) Langerhans-szigeteinek β -sejtjei által kiválasztott hormon (*fent*). A β -sejtek tároló granuláiból (●) az inzulin (●) különböző ingerek hatására **szabadul fel**, de a legerősebb inger a plazma glükózsztíjének emelkedése (hyperglykaemia). Az inzulin a sejtmembránban lévő specifikus **receptorokhoz** kötődik, amelynek révén számos reakciót vált ki (*lent jobbra*), pl. az izmok, a máj és a zsírszövetek glükózfelvétele fokozódik.

Diabetes mellitusban az inzulin relatív vagy teljes hiányáról beszélünk, amely az inzulinérzékeny szövetek csökkent glükózfelvételét eredményezi és súlyos következményekkel jár (*középen lent*). A lipolízis és az izom-proteolízis súlyoscsökkenést és gyengeséget okoz. A szabad zsírsavak és a trigliceridek vérszintje emelkedik. A májban acetyl-CoA-többlet keletkezik, amely *acet-ecetsavvá* alakul, amely vagy β -hidroxivajsavvá redukálódik vagy *acetonná* decarboxileződik. A „ketontestek” a vérben akumulálódnak és acidosist okoznak (ketoacidosis).

A diabeteses betegek 25%-a súlyos inzulinhiányban szenved. Ez az **I. típusú** vagy **inzulinfüggő diabetes** (*Insulin dependens diabetes mellitus: IDDM*) HLA-antigénnel és immunológiailag szelektív β -sejtpusztulással társul. Ezekben a betegekben gyakori a *ketosis*, és az inzulin pótlása szükséges. Kezelésükre különböző **inzulinkészítményeket** (*fent balra*) és megfelelő **adagolási sémákat** alkalmaznak. Igazolt, hogy az anyagcsere szabályozása a betegség kifejlődésének korai szakaszában meggátolhatja, vagy késleltetheti a diabeteses szövődmények (*lent balra*) kialakulását. A **II. típusú** vagy **nem-inzulinfüggő diabetes** (*non insulin dependens diabetes mellitus: NIDDM*) etiológiája ismeretlen, de a genetikai tényező fontos szerepet játszik benne. A keringő inzulinnal szemben rezisztencia alakul ki, de ez ugyanakkor védi a beteget a ketosistól. A II. típusú diabetesben az inzulin-receptorok száma csökken, ami gyakran elhízással párosul. A súlycsökkenés (diéta és testmozgás hatására) csökkenti az inzulin-„rezisztenciát” és ezzel a II. típusú

sú diabetesesek kb. egyharmada befolyásolható. A II. típusú diabetesesek másik egyharmada diétával és **orális antidiabetikumokkal** (*fent jobbra*) kezelhető. Így, a **szulfonil-ureák** (■) a K_{ATP} -csatornákat zárják (*középen*), ezzel a β -sejtek depolarizációját és fokozott inzulinfelszabadulást eredményeznek. Az **acarbose** olyan új típusú ve-

gyület, amely késlelteti a glükóz felszívódást étkezés után. A II. típusú diabeteses betegek azon csoportja, akik betegségük diétával és orális kezeléssel sem befolyásolható parenterális inzulin kezelést kapnak. Ezek általában azok a soványabb betegek, akiknél az „első fázisú” inzulinválasz hiányzik.

INZULIN

Az **inzulin** 51 aminosavból álló fehérje, amely két, egymáshoz diszulfidhidakkal kapcsolódó A és B láncból épül fel. Az inzulin és a visszamaradó C-peptid a proinzulin prekursor-molekulából hidrolízis hatására képződik a tároló granulákban. A granulák az inzulint kristályos formában, cinkkel együtt tartalmazzák.

Inzulinfelszabadulás. A Langerhans-szigetek β -sejtjeiből történő hormon-felszabadulás leghatékonyabb ingere a glükóz. Az inzulin basális szekréciója folyamatos, és étkezés hatására fokozódik. A β -sejtek falában K^+ -csatornák találhatóak, amelyeket az intracelluláris ATP szabályoz (K_{ATP} -csatornák). Amikor a vér glükóztartalma emelkedik, több glükóz lép be a β -sejtekbe, metabolizmusuk fokozza az intracelluláris ATP szintet és ez zárja a K_{ATP} -csatornákat. Az így kialakuló β -sejt-depolarizáció hatására a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákon keresztül Ca^{2+} ionok áramlanak a sejtekbe, amely esemény inzulinfelszabadulást vált ki.

Az **inzulinreceptorok** két α - és két β -alegységből álló és diszulfid kötésekkel kovalensen összekapcsolt, membránátívelő glikoproteinek. Az inzulin először az α -alegységhez kötődik, majd az inzulin-receptor-komplex bejut a sejtbe, ahol a lysosomális enzimek azonnal elbontják. Az inzulin-receptor komplex internalizációja az **inzulin receptorok számát csökkenti** (down-reguláció), amit a magas inzulinkoncentráció vált ki (pl. elhízott egyéneknél). Az inzulin-receptor-komplex aktiválását és az inzulin kiváltotta hatásokat összekapcsoló mechanizmusok még nem tisztáztak, de a β -alegység tirozin-kináz aktivitása, valamint autofosforilációja az inzulin hatásához nélkülözhetetlennek látszik.

INZULINKÉSZÍTMÉNYEK

Napjainkban a legtöbb diabeteseset rekombináns DNS-technológiával előállított, humán inzulinnal kezelik, míg kisebb részük megmaradt a sertés- vagy marha-hasnyálmirigyből előállított inzulinnal. Az inzulint sc. injekcióban adják és **felszívódási sebessége megnyújtható a szemcseméret növelésével** (azaz a kristályos lassabban szívódik fel, mint az amorf), vagy **az inzulint cinkkel, illetve protaminnal történő komplexbe vitelével**. Az inzulinkészítményeket hagyományosan **rövid, közepes és hosszú hatástartamú** csoportra osztják.

Rövid hatástartamú készítmények. Az **oldódó-inzulin** az inzulin egyszerű vizes oldata. (A hatás kialakulása 30 perc, csúcshatás 2-4 óra között, hatástartam maximum 8 órán keresztül). Hyperglykaemiás rohamban intravénásan adható, de hatása ilyen adásmód mellett csak 30 perc.

Közepes és hosszú hatástartamú készítmények. Ezen készítmények hatástartama 16 és 35 óra közé esik. A **semilente** amorf cink-inzulin szuszpenzió. A **lente** az amorf (30%) és a kristályos cink-inzulin (70%) keveréke, amelyben ez utóbbi a készítmény hatástartamát nyújtja meg.

Az **isophan-insulin** (NPH) a protamin és az inzulin képezte komplex. A keverék úgy készül, hogy a protaminmolekulán nem marad szabad kötőhely. A beadást követően a proteolitikus enzimek lebontják a protamint és az inzulin felszívódik. Az NPH hatástartama hasonló a **lente**hez (kb. 20 óra).

Az **állandó hatású, kétfázisban ható kombinációk** oldódó- és isophan-insulint tartalmaznak különböző arányban (pl. 30% oldódó és

70% isophan). Az oldódó komponens biztosítja a hatás gyors kialakulását, míg az isophan-insulin a hatástartamot nyújtja.

Az **ultralente** rosszul oldódó kristályos cink-inzulin szuszpenzió, amelynek hatástartama maximum 35 óra. Az **ultralente** tartós hatása inzulinkumulációhoz és súlyos hypoglykaemiához vezethet.

Nemkívánt mellékhatások

Az inzulin túladagolás, vagy a nem megfelelő kalória felvétel következtében fellépő **hypoglykaemia** az inzulinkezelés leggyakoribb és legsúlyosabb szövődménye. Súlyos esetben, ha a beteg nem kap glükózkezelést (iv. ha eszméletlen), akkor coma és halál következhet be. **Inzulin antitestek.** Bizonyos tekintetben minden inzulin immunogén (leginkább a marha), de az inzulinnal szembeni immunológiai rezisztencia ritka. Az összes inzulin készítmény esetében gyakori a **lipohypertrophia**, de az injekció beadásának helyén a helyi allergiás reakciók manapság igen ritkák.

Inzulinadagolási sémák. A legtöbb I. típusú diabeteses olyan kezelési sémát alkalmaz, amely naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezés előtt, rövid és közepes hatástartamú inzulin sc. injekciójának kombinációjából áll. További igény, hogy intenzív kontroll mellett, olyan, közel normoglykaemiás állapotot hozunk létre, amely csökkentheti a diabeteses szövődményeket. (Ilyen adagolási séma, amelyben az inzulin alapszintjét napi egyszeri közepes hatástartamú inzulin, valamint az étkezések előtt, naponta háromszor adott oldódó-inzulin biztosítja).

ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK

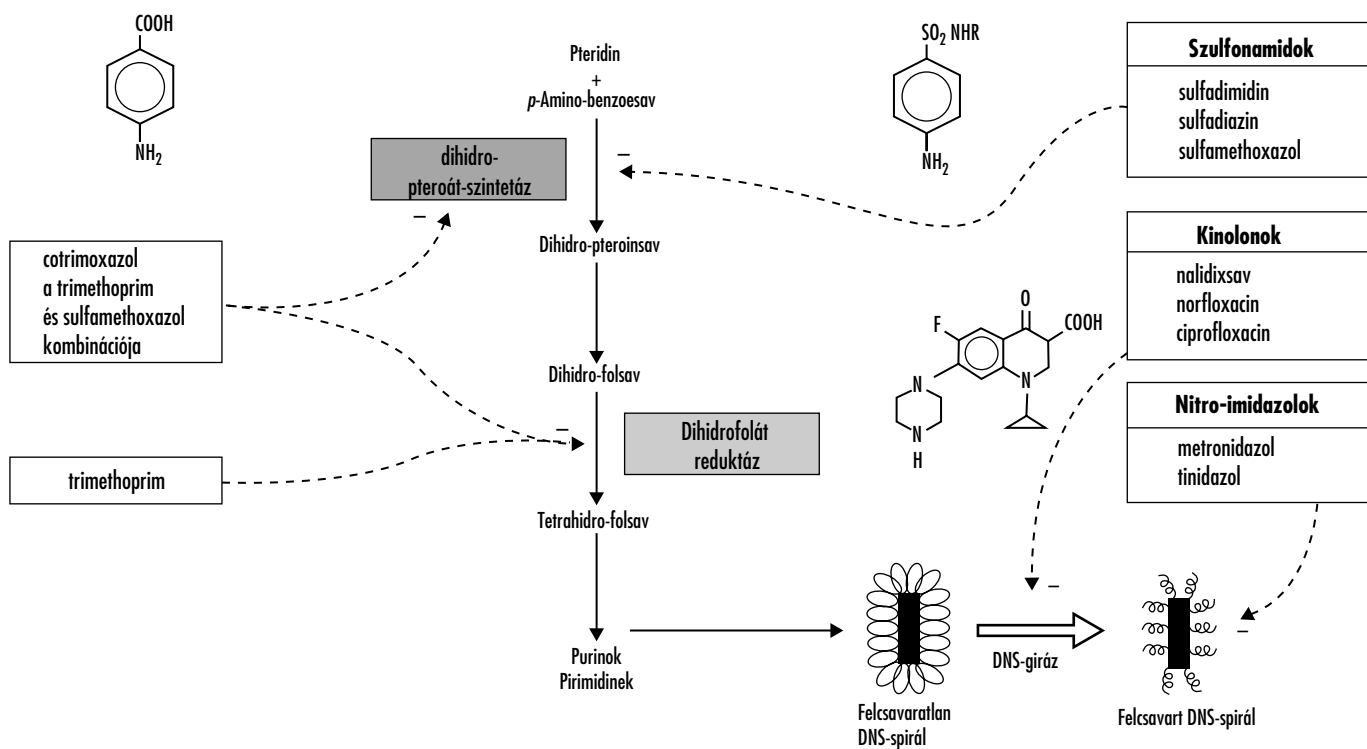
A **szulfonil-ureákat** olyan betegeknek javasolják (különösen a közel ideális testsúlyúaknak), akiknél a diéta nem befolyásolja a hyperglykaemiát, de az esetek kb. 30%-ában ezek a vegyületek sem hatásosak. Az orális antidiabetikumok az inzulinfelszabadulást serkentik a pancreas Langerhans-szigeteiből, így e vegyületek hatásosságához a betegnek **részlegesen működő β -sejtekkel** kell rendelkeznie. A **glibenclamid** széles körben alkalmazzák és esetenként akkor is hatásos, ha a tolbutamid nem. Ha a glibenclamid hatástalan, akkor valószínűleg a többi vegyület sem lesz hatásos. A **tolbutamid** kevésbé hatékony, mint a glibenclamid, de rövid hatástartama miatt idősek esetében szívesen alkalmazott gyógyszer.

Nemkívánt mellékhatások. Ritkán gastrointestinalis zavarok és bőrkiütés fordul elő. A hypoglykaemiát és a hypoglykaemiás comát a hosszú hatástartamú készítmények válthatják ki, **különösen idős betegek esetében**. A szulfonil-ureák alkalmazása kontraindikált súlyos (különösen ketotikus) hyperglykaemia, sebészeti beavatkozás és nagyobb betegség esetén. Ilyenkor inzulin adására lehet szükség.

Biguanidek. A **metformin** ismeretlen hatásmechanizmussal fokozza perifériásan a glükóz felvételt. Mivel az inzulinfelszabadulást nem növeli, ezért ritkán okoz hypoglykaemiát. Nemkívánt mellékhatásai hányinger, hányás, hasmenés, rossz közérzet és igen ritkán, végzetes kimenetelű tejsavas acidosis.

Az acarbos gátolja a vékonybélben az α -glükozidázokat, késleltetve ezzel a keményítő és a cukor elbontását. Étkezés közben kell bevenni, és csökkenti az ebédutáni vércukorszint emelkedést. Legfőbb mellékhatása a felfúvódás, flatulencia.

37. Antibakteriális szerek – nukleinsavszintézis-gátlók: szulfonamidok, trimetoprim, kinolonok és nitro-imidazolok



A szisztémás fertőzések kezelésére a szulfonamidok voltak az első hatásos vegyületek. Jelentőségük ma már kisebb, mivel sokkal hatékonyabb és kevésbé toxikus szereket fejlesztettek ki. Emellett, számos mikroorganizmus a szulfonamidokkal szemben **rezisztenssé** vált. Önmagukban adva legfontosabb alkalmazási területük a szulfonamidérzékeny Gram-pozitív vagy Gram-negatív baktériumok* okozta húgyúti fertőzések kezelése.

Számos szulfonamid ismert, ebből ismertetünk néhányat általános képletükkel együtt (*fent jobbra*). Ezek a vegyületek a baktériumok folsavszintéziséhez nélkülözhetetlen a *p*-amino-benzoic acid szerkezeti analógjai (*fent balra*). A szulfonamidok **szelektív toxicitása** azon a tényen alapszik, hogy az emlősök a táplálékban folót vesznek fel, míg az érzékeny baktériumok nem képesek erre, és a folsavat maguk szintetizálják. A szulfonamidok kompetitíve gátolják a dihidropteroát-szintetáz (□), és ezzel megakadályozzák a DNS szintéziséhez szükséges folót képződését. A szulfonamidok **bakteriosztatikus hatású** szerek. Leglényegesebb mellékhatásaik a (gyakori) bőrkiütések, veseelégtelenség és különböző vérdyscrasiák.

A **trimetoprim** (*lent balra*) ugyanarra az anyagcsere-folyamatra hat, mint a szulfonamidok, de a dihidro-folsav-reduktáz gátolja (□).

Toxicitása szelektív, mivel a bakteriális enzimhez való affinitása 50 000-szer nagyobb, mint a humán enzimhez. A trimetoprimet széle körben alkalmazzák húgyúti fertőzésekben. A trimetoprim és sulfamethoxazol (**co-trimoxazol**) (*balra*) kombinációja szinergista hatást és bizonyos baktériumokkal szembeni fokozott aktivitást eredményezhet. A co-trimoxazolt elsősorban légúti fertőzések kezelésére alkalmazzák.

A **4-kinolonok** (*középen jobbra*) a DNS-giráz gátolják, azt az enzim, amely a DNS-spirál kettős felcsavarásával (⇔) „összenyomja” a bakteriális DNS-t. Úgy tartják, hogy a DNS-giráz gátlása következtében a DNS nem képes felcsavarodni, ez pedig sejthalált eredményez. Az eukariota sejtek nem tartalmaznak DNS-girázot. A **ciprofloxacin** szélesspektrumú antibakteriális szer. A kinolonok fontos tulajdonsága jó szövet- és sejtpenetrációs képességük (vesd össze penicillinek), orális hatékonyságuk, valamint viszonylag alacsony toxicitásuk.

Az **5-nitro-imidazolok**, pl. **metronidazol** (*lent jobbra*) spektruma igen széles és hatékony az anaerob baktériumokkal és néhány protozoonnal szemben (*42. fejezet*). A szer bediffundál a szervezetbe, ahol a nitro-csoportja redukálódik. Ezalatt a redukció alatt kémiai reaktív intermedierek képződnek, amelyek gátolják a DNS-szintézist és/vagy károsítják a DNS-t, rontva funkcióját.

*A baktériumokat alakjuk alapján csoportosítják (a coccusok gömb alakúak, a bacillusok pálcika alakúak), de legfőbbjük a metilobolyával történő festődés alapján is csoportosítható, amely acetons mosás után megmarad (Gram-pozitív), vagy nem (Gram-negatív). Eltérő metilobolya-megkötő képesség a baktériumok sejtfalának alapvető különbségét tükrözi.

Szelektív toxicitás. A kemoterápia azon kémiai anyagok használata, amelyekkel megkíséréljük, majd el is pusztítjuk a szervezetben lévő parazitákat, baktériumokat, vírusokat, vagy tumorsejteket. Maga a hatás a szelektív toxicitástól függ, azaz a vegyület toxikus a parazita sejteire, de nem (lényegesen) toxikus a humán gazdaszervezetre. A baktériumok számos biokémiai eltérést mutatnak a humán sejtektől, és bizonyos antibakteriális szerek meglepő módon *nem toxikusak* az emberi szervezetre. Ugyanakkor, mivel a tumorsejtek annyira hasonlítanak a normális sejtekre, a legtöbb citosztatikum csak kismértékű szelektív toxicitást mutat és ezért súlyos nemkívánatos mellékhatásokat okoz (43. fejezet).

A **bakteriosztatikus szerek** gátolják a bakteriális növekedést, míg a **baktericid szerek** valóban elpusztítják a baktériumokat. Ennek a különbségnek klinikai szempontból rendszerint nincs jelentősége, mivel a gazdaszervezet védekezőmechanizmusa részt vesz a bakteriális patogének végső eltávolításában. Kivételt képez ez alól a csökkent immunválaszú betegek (szerzett immunhiányos szindróma (AIDS), kortikoszteroidok, kemoterápiás és immunszuppresszív szerek) fertőzésének kezelése, amikor baktericid szert kellene alkalmazni.

Az antibakteriális szerekkel szembeni **rezisztencia** lehet szerzett, vagy öröklött. Ez utóbbi esetben egy egész baktériumfaj már eleve rezisztens lehet az adott vegyülettel szemben. Például a *Pseudomonas aeruginosa* mindig rezisztens volt a flucloxacillinnal szemben. A **szerzett rezisztencia** klinikai szempontból sokkal súlyosabb, mivel az a baktérium, amely korábban érzékeny volt, idővel rezisztenssé válik. Az antimikrobás szerekkel szembeni rezisztenciáért a következő mechanizmusok felelősek:

- 1. Inaktíváló enzimek, amelyek károsítják a szert,** pl. a számos *Staphylococcus*-törzs által termelt β -laktamáz inaktíválja a legtöbb penicilint és számos cefalosporint.
- 2. Csökkent gyógyszerakkumuláció.** Tetraciklin-rezisztencia akkor alakul ki, ha a baktérium sejtmembránja impermeábilissá válik a gyógyszerre, vagy a baktériumsejtből a gyógyszer kiáramlása fokozódik.
- 3. A kötőhelyek megváltozása.** Az aminoglikozidok és az erythromycin a baktérium riboszómáihoz kötődik és így gátolja a proteinszintézist. A rezisztens baktériumokban a gyógyszer kötőhelyei megváltozhatnak úgy, hogy a gyógyszerhez való affinitásuk megszűnik.
- 4. Alternatív anyagcsereutak kialakulása.** A baktériumok rezisztensé válhatnak a szulfonamidokra és a trimethoprimre, mivel olyan módosított dihidro-pteróát-szintetáz, illetve dihidro-folát redukáz kezdnek termelni, amelyek nem, vagy csak kismértékben érzékenyek az antibakteriális szerekkel szemben.

Antibiotikum-rezisztens populáció számos úton képződhet.

- 1. Szelekció.** A populáción belül előfordulhat néhány olyan baktérium, amely időközben válik rezisztensé. Az antibakteriális szer eltávolítja az érzékeny baktériumokat, míg a rezisztens formák tovább szaporodnak.
- 2. Átvitt rezisztencia.** Ebben az esetben az a gén, amely a rezisztencia mechanizmusát kódolja, átkerül az egyik baktériumból a másikba. Az antibiotikum-rezisztens gének bekerülhetnek a **plazmidok**ba, amelyek a baktériumon belül a DNS kis extrakromoszómális autonóm módon replikálódó részecskéi. A plazmidok (és ezért az antibiotikum-rezisztencia) az egyik baktériumból a másikba *konjugáció* (a baktériumok között keletkező konjugációs cső, plazmahíd) révén kerülhetnek át. Konjugációra számos Gram-negatív és néhány Gram-pozitív baktérium képes. A *transzdukcióban* a plazmid-DNS bakteriális vírusba (bakteriofágba) zárva kerül át ugyanannak a fajnak egy másik baktériumába. Ez a rezisztencia átvittetésének kevésbé hatásos módja, de klinikai szempontból a *Staphylococcus*- és *Streptococcus*-törzsek közötti rezisztens gének cseréje miatt mégis jelentős.

SZULFONAMIDOK

A **sulfadimidin** és **sulfadiazin** orálisan jól szívódnak fel. Ezeket a vegyületeket a „szövődménymentes” húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazzák, de számos *Escherichia coli*-törzs rezisztens rájuk és ma már sokkal kevésbé toxikus szerek is a rendelkezésünkre állnak.

Nemkívánatos mellékhatások. Leggyakoribbak az allergiás reakciók, amelyek magukba foglalják az időnként lázzal járó bőrkiütéseket (kanyaróyszerű- vagy csalánkiütéses). A súlyosabb reakciók, mint pl. a Stevens-Johnson-szindróma, amely az erythema multiform magas mortalitással járó formája, sokkal ritkább. A rosszul oldódó szulfonamid, mint például sulfadiazin, a vesékben kikristályosodhat a vizeletből (crystalluria), ezzel károsítja azt. Ez megelőzhető, ha a vizeletet nátrium-hidrogén-karbonáttal lúgosítjuk, és fokozott folyadék felvételt biztosítunk. A jobban oldódó szulfonamidoknál, mint például a sulfamethoxazol ilyen probléma nincs. Ritkán előfordulhatnak különböző vérdyscrasiák, mint például agranulocytosis, aplasticus anaemia és haemolyticus anaemia (különösen a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányos betegekben).

A **trimethoprim** orálisan jól szívódik fel, és a legtöbb betegnél hatékony az egyszerű alsó húgyúti fertőzésekben. A légúti fertőzések kezelésére időnként önmagában is alkalmazzák, de aktivitása viszonylag gyenge a *Streptococcus pneumoniae* és *Streptococcus pyogenes*-törzsekkel szemben. **Co-trimoxazol** (a **trimethoprim** és **sulfamethoxazol** kombinációja). Mivel a co-trimoxazol mellékhatásai túlnyomórészt megegyeznek a szulfonamidokéval, ezért alkalmazásuk erősen korlátozott az olyan betegek kezelésére, akik *Pneumocystis carinii* okozta tüdőgyulladásban, *nocardiasis*ban és toxoplasmosisban szenvednek.

KINOLONOK

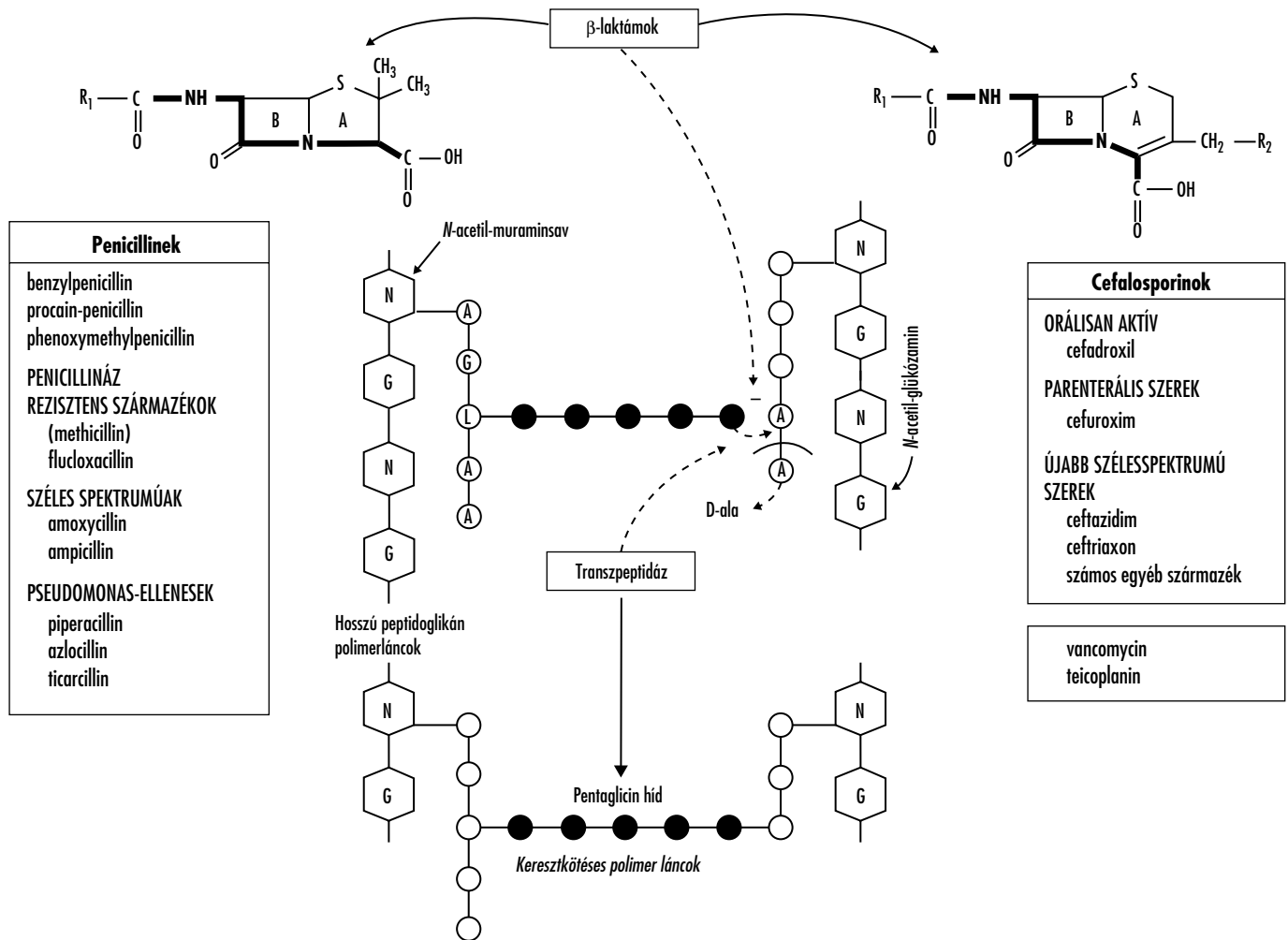
A **nalidixsav** volt az első 4-kinolon, amelyet antibakteriális hatásúnak találtak, de nem érte el a szisztémás antibakteriális szintet és csak a húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazták. A **ciprofloxacín** 6-fluor-szubsztituált származék, amely a vegyület antibakteriális hatását mind a Gram-pozitív, és különösen az olyan Gram-negatív baktériumokkal szemben, mint az *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*- és *Campylobacter*-törzsek, számottevően felerősíti. Rezisztencia ez ideig ritkán mutatkozott. A ciprofloxacín orálisan jól szívódik fel, de adható parenterálisan is. Nagyrészt változatlan formában elsősorban a vesén át ürül. A mellékhatások ritkák, de jelentkezhet hányinger, hányás, bőrkiütés, szédülés és fejfájás. Előfordulhat konvulzió is, mivel a kinolonok GABA-antagonisták. A **norfloxacinnak** nincs szisztémás aktivitása. A vizeletben koncentráldódik és húgyúti fertőzésekben második választású szer.

5-NITRO-IMIDAZOLOK

A **metronidazol** orálisan jól szívódik fel és intravénásan is adható. A legtöbb anaerob baktériummal szemben, ide értve a *Bacteroides*-törzseket, is hatékony. A metronidazol első választású szer bizonyos protozoon infekciókban, azaz *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* (42. fejezet) fertőzésekben. Mellékhatásai gastro-intestinalis zavarok. A **tinidazol** hatása hasonló a metronidazolhoz, de a hatástartama hosszabb.

* Az *E. coli* Gram-negatív pálcá és a húgyúti fertőzések leggyakoribb kórokozója.

38. Antibakteriális szerek – sejtfalszintézis-gátlók: penicillinek, cefalosporinok és vancomycin



A penicillinek (*fent balra*) és cefalosporinok (*fent jobbra*) szerkezetének közös jellemzője a β-laktám gyűrű (B), amelynek épsége nélkülözhetetlen az antibakteriális aktivitáshoz. Az R₁ és R₂ csoportok módosítása számos félszintetikus, közülük néhány savrezisztens (és orálisan aktív) antibiotikumot eredményezett, amelyek szélesspektrumú antibakteriális aktivitással rendelkeznek, vagy rezisztensek a bakteriális β-laktamáza. A penicillinek (*balra*) a legfontosabb antibiotikumok*, míg a cefalosporinok (*jobbra*) néhány specifikus indikációs területtel rendelkeznek. A β-laktám-gyűrűs antibiotikumok **baktericid** hatásúak. Antibakteriális hatásukat a lineáris peptidoglikán polimerláncok közötti keresztkötések kialakulásának gátlása révén fejtik ki, amelyek a sejtfalat építik fel, pl. pentaglicin híd révén (●). E hatás annak köszönhető, hogy szerkezetük egy része (—) hasonlít a baktérium sejtfal peptidláncának D-alanil-D-alanin részéhez.

A **benzylpenicillin** volt az első a penicillinek közül, és továbbra is fontos gyógyszer, de a gyomorsav jelentős mértékben bontja, ezért parenterálisan kell adni. A **phenoxymethylpenicillin** antibakteriális

spektruma hasonló, de orálisan is aktív. Számos baktérium (beleértve a legtöbb staphylococust) rezisztens a benzylpenicillinre, mivel olyan enzimet termelnek (β-laktamáz, penicillináz), amely felnyitja a β-laktám gyűrűt. A β-laktamázok genetikai kontrolja gyakran az átvihető plazmidban rejlik (37. fejezet). Néhány penicillin, pl. **flucloxacillin** hatásos a β-laktamáz termelő Staphylococcus-szal szemben. A Gram-negatív baktériumok külső foszfolipid membránnal rendelkeznek (míg a Gram-pozitívak nem) és ez a membránszerkezet azáltal, hogy megakadályozza a gyógyszer sejtfallal történő érintkezését, penicillinrezisztenciát eredményez. A **szélesspektrumú** penicillinek, mint például az **amoxicillin** és **ampicillin** sokkal hidrofílebbek, mint a benzylpenicillin és aktívak néhány Gram-negatív baktériummal szemben, mivel átjutnak a külső foszfolipid membrán pórusain. A penicillináz-termelő baktériumok rezisztensek az amoxicillinnel és az ampicillinnel szemben. A **pseudomonas-ellenes penicillinek** (*lent balra*) elsősorban a *Pseudomonas aeruginosa*** okozta súlyos fertőzések kezelésére alkalmasok.

*Az antibiotikumok inkább az élő szervezet által, semmint kémiai szintézissel előállított kemoterápiás szerek.

** A *Pseudomonas aeruginosa* Gram-negatív bacillus, amely számos antibiotikummal szemben rezisztens. Súlyos, oportunist fertőzéseket okozhat, mint például pneumonia és septicaemia.

A penicillinek toxicitása igen alacsony, de nagy koncentrációkban (veseelégtelenség, intrathecalis adás) encephalopathiát okozhatnak, amely végzetes lehet. A penicillinek leggyakoribb mellékhatása a **hi-**

perszenzitivitás, amely bőrküüetések és ritkán, az esetek kb. 10%-ban végzetes **anaphylaxiás reakciókat** okozhat.

PENICILLINEK

A **benzylpenicillin** továbbra is megmaradt az egyik leghasznosabb antibiotikumnak, de hatásspektruma szűk, így elsősorban a Gram-pozitív baktériumokkal szemben hatékony. Benzylpenicillinnel hatásosan kezelhetők a pneumococcus, streptococcus, meningococcus és leptospira fertőzések. Ugyancsak értékes a clostridiumok okozta gáz-gangraena megelőzésében. Ma a legtöbb *Staphylococcus aureus*[†] törzs penicillinázt termel. A benzylpenicillin savérzékeny és ezért orálisan gyengén szívódik fel. Adása intramuscularisan történik, de nagy dózis beadása fájdalmas ezért ilyenkor intravenásan adagolják. A penicillin az egész szervezetbe jól diffundál, de az agyba történő penetrációja rossz, kivéve meningitis esetén. Intramuscularis adást követően a plazma csúcskoncentráció 15–30 perc múlva alakul ki és a vegyületet (zömmel változatlan formában) a vese választja ki. Az eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) normálisan 30 perc, de anuriában kb. 10 órára nyúlik meg. A penicillin vesetubulusokból történő kiválasztása szerves savakkal gátolható, mint pl. a **probenecid** és így magasabb és tartósabb plazmakoncentráció érhető el.

A **procain-penicillin** a benzylpenicillin lassan oldódó sója, amelyet intramuscularisan adnak és hatása tartós. Syphilis kezelésére a benzylpenicillinnel (**bicillin**) kombinációban adják.

A **phenoxyethylpenicillin** hatásspektruma megegyezik a benzylpenicillinével, de kevésbé aktív. Savakkal szemben ellenálló és orálisan adható. Felszívódása azonban változó, és ezért csak az igen érzékeny baktériumok esetén alkalmazzák (streptococcus tonsillitis), ha a hatás gyors kialakulása szükségtelen. Reumás láz megelőzésére is adják.

Penicillináz-rezisztens (laktamáz-stabil) penicillinek. A flucloxacillint penicillináztermelő, penicillin-rezisztens staphylococcus fertőzések esetén alkalmazzák. Fél szintetikus penicillinszármazék, és rezisztens a penicillinázra, amivel az R_1 -izoxazol szubsztituens szterikus gátolja az enzim β -laktám gyűrűre kifejtett hatását. A flucloxacillin kevésbé hatékony, mint a benzylpenicillin és csak penicillinázt termelő staphylococcus fertőzésekben (ilyen a kórházban szerzett staphylococcus fertőzések 90%-a) szabad alkalmazni. A flucloxacillin orálisan jól szívódik fel, de súlyos fertőzésekben parenterálisan alkalmazandó és más antibiotikummal kombinációban. A methicillinre, flucloxacillinre és egyéb antibiotikumokra rezisztens, járványt okozó *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek egyre nagyobb problémát jelentenek, különösen a kórházak számára. Az ilyen fertőzések leginkább intravenás vancomycinnel kezelhetők.

Szélesspektrumú penicillinek. Az **ampicillin** és **amoxicillin** hatásosak a β -laktámázt nem termelő Gram-pozitív baktériumokkal szemben. Mivel a Gram-negatív baktériumokba gyorsabban bediffundálnak, mint a benzylpenicillin, ezért hatásosak számos *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* és *Salmonella* törzsszel szemben. Orális adás esetén az amoxicillint kell alkalmazni, mivel jobban szívódik fel az ampicillinnél, amelyet viszont parenterálisan kell adni. Az amoxicillint és az ampicillint a penicillináz-termelő baktériumok inaktiválják. Az amoxicillin-

nel szemben a legtöbb *Staphylococcus aureus*-törzs, továbbá az *Escherichia coli* törzsek 50%-a és a *Haemophilus influenzae* törzsek legfeljebb 15%-a rezisztens. Számos bakteriális β -laktámáz **klavulánsavval** és e gátlószer **amoxicillinnel** készült kombinációjával (**co-amoxiclav**) gátolható, aminek következtében az antibiotikum a penicillináz termelő baktériumokkal szemben hatásos. A co-amoxicillin az olyan lég- és húgyúti fertőzések kezelésében használható, ahol az amoxicillin-rezisztencia bizonyított.

Pseudomonas-ellenes penicillinek. A **piperacillint**, **azlocillint** és **ticarcillint**-t súlyos Gram-negatív bakteriális fertőzések, különösen *Pseudomonas aeruginosa* esetén parenterálisan alkalmazzák. Súlyos fertőzések (pl. septicaemia, endocarditis) kezelésének megkezdésekor, amikor a bakteriális kórokozó nem ismeretes, aminoglikozidokkal kombinálva adható.

CEFALOSPORINOK

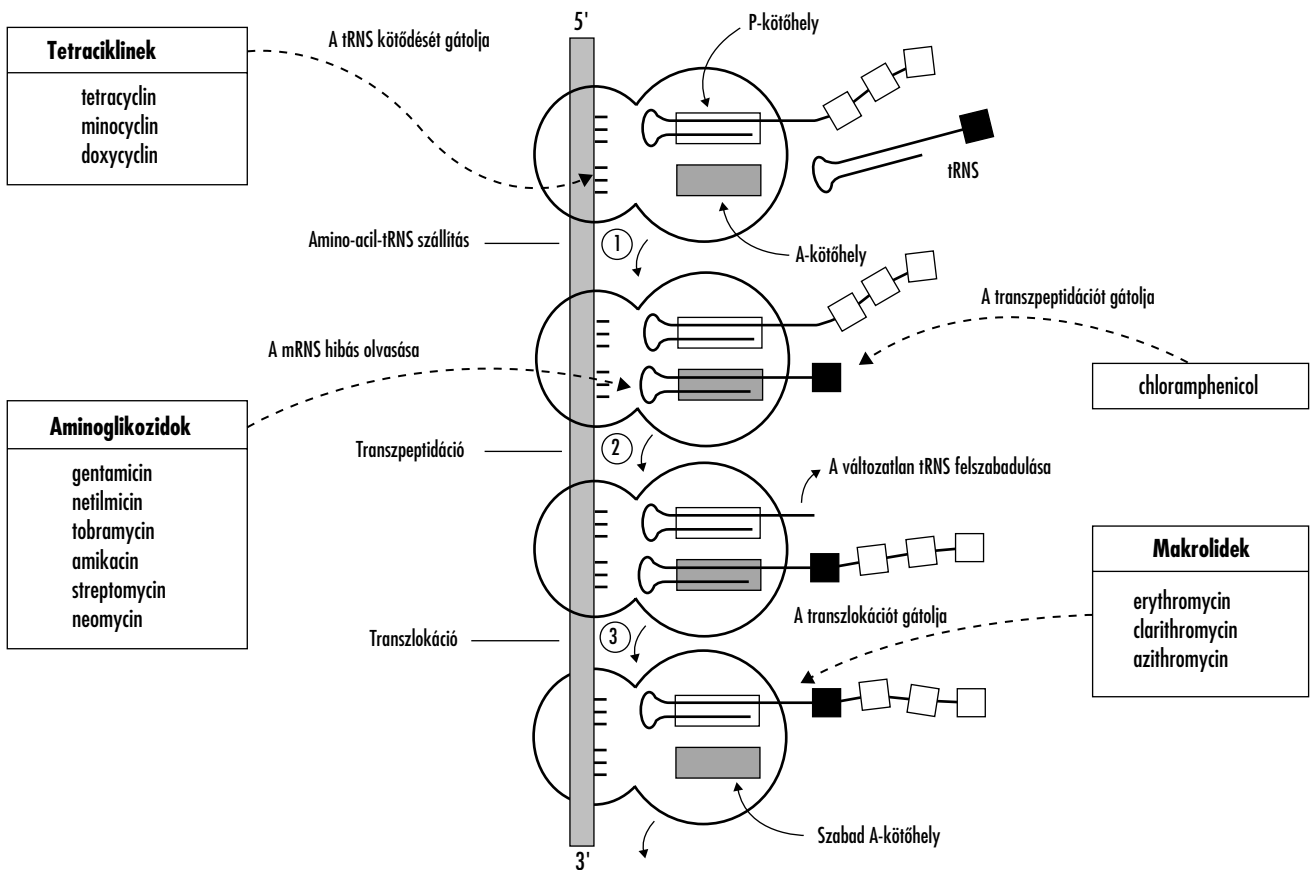
A cefalosporinokat széles körben alkalmazzák a meningitis, tüdőgyulladás, és septicaemia kezelésére. A cefalosporinok hatásmechanizmusa megegyezik a penicillinével és farmakológiai tulajdonságaik is hasonlóak. Kiválthatnak allergiás reakciókat és a penicillinekkel keresztérzékenység is előfordulhat. Zömmel a vese választja ki őket és hatásuk probeneciddel megnyújtható. Mindegyikük antibakteriális hatása hasonlóan szélesspektrumú, bár a vegyületek bizonyos baktériumokkal szemben eltérő aktivitással rendelkeznek. A **cefadroxilt** orálisan adagolják és húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazzák, ha a szervezet rezisztens más antibiotikumokkal szemben. A **cefuroximet** műtéti profilaxisra (az anaerob-fertőzés megelőzésére rendszerint metronidazzal együtt) parenterálisan alkalmazzák. A cefuroxim rezisztens a β -laktámáz inaktíváló hatásával szemben, és az olyan súlyos fertőzésekben alkalmazzák, amikor a többi antibiotikum hatástalan. A **ceftazidim** fokozott mértékű aktivitást mutat a Gram-negatív baktériumokkal szemben, beleértve a *Pseudomonas aeruginosát* is, de ugyanakkor a Gram-pozitív baktériumokkal (pl. *Staphylococcus aureus*) szemben kevésbé aktív, mint a cefuroxim. Bejut a központi idegrendszerbe és a Gram-negatív baktériumok okozta meningitisben alkalmazzák. A **ceftriaxon**nak hosszabb a felezési ideje, mint a többi cefalosporinnak és ezért naponta csak egyszer kell adni.

VANCOMYCIN

A vancomycin baktericid antibiotikum, amely orálisan nem szívódik fel. A peptidoglikán képződést gátolja, és számos Gram-pozitív baktériummal szemben hatásos. Septicaemiában és endocarditisben, a methicillinnel szemben rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek következtében, az intravenás vancomycin fontos a betegek kezelésében. Az antibiotikum kezeléssel összefüggő pseudomembranosus colitis kezelésére orális vancomycint alkalmaznak. (Ez az antibiotikum-kezelés okozta, és a beleken jelentkező súlyos szövődmény, amelyet a vastagbél nyálkahártyáját károsító toxint termelő *Clostridium difficile* felülfertőzése okoz.) A vancomycin ritkán veseelégtelenséget vagy süketiséget okozhat.

[†] A *Staphylococcus aureus* Gram-pozitív coccus. Gyakori kórokozó a következő fertőzésekben: kelések, sebfertőzések, pneumonia, endocarditis és septicaemia.

39. Antibakteriális szerek – fehérjeszintézis-gátlók: aminoglikozidok, tetraciklinek, makrolidok és chloramphenicol



Az antibiotikumok ezen csoportja a baktérium fehérjeszintézisének gátlása révén hat. A vegyületek szelektíven toxikusak a baktériumokra, mivel a bakteriális riboszómák (ahol a fehérjeszintézis történik) egy 50S és 30S alegységből állnak, míg az emlősök riboszómái egy 60S és 40S alegységből.

A fehérjék aminosavakból épülnek fel a riboszómákon (). A riboszómák a messenger-ribonukleinsav lánc (mRNS, □) mentén mozognak előre (1-2-3) úgy, hogy az egymást követő kodonok (┌┐) a specifikus transfer-RNS- (tRNS-) molekulák számára kötőhelyet biztosító akceptoron (amino-acil, A-kötőhely ■) haladnak keresztül. A fehérjelánc meghosszabbításához szükséges következő aminosavat (fent jobbra, ■) a tRNS-ek hordozzák. A **tetraciklinek** (fent jobbra) és az **aminoglikozidok** (balra lent) a riboszóma 30S-alegységéhez kapcsolódnak és az amino-acil-tRNS kötődését gátolják. Az aminoglikozidok emellett hibás mRNS olvasást eredményeznek, amely működésképtelen fehérjék szintéziséhez vezet. A fehérjeszintézis következő lépése a transzpeptidáció (2), amelyben a növekvő peptidlánc (┌┐┐) hozzákötődik a P-kötőhelyhez (peptidil, □), majd átkerül az A-kötőhelyen lévő amino-acil-tRNS-hez kötött aminosavhoz (■). A chloramphenicol a riboszóma

50S alegységének peptidil-transzferáz aktivitását gátolja. A transzpeptidációt követően a peptidlánc az A-kötőhelyről a P-kötőhelyre (3) transzlokálódik, így az A-kötőhely alkalmassá válik a következő amino-acil-tRNS fogadására. A **makrolidok** (lent jobbra) a riboszóma 50S alegységéhez kötődve a transzlokációt gátolják.

Az **aminoglikozidokat**, pl. a **gentamicint** parenterálisan kell adagolni. Az aminoglikozidok a súlyos fertőzések kezelésének értékes gyógyszerei, de nefrotoxikus és ototoxikus hatásokat idézhetnek elő. A **tetraciklinek** orálisan aktív, szélesspektrumú antibiotikumok, de az egyre nagyobb mértékű bakteriális rezisztencia csökkentette felhasználásukat. A **makrolidok** (pl. **erythromycin**) a benzilpenicillinhez hasonló antibakteriális spektrummal rendelkeznek és a penicillin-érzékeny betegeken mint alternatív terápiát alkalmazzák. Az erythromycinre a Gram-pozitív baktériumok sokkal érzékenyebbek, mint a Gram-negatívak, mivel a Gram-pozitívak 100-szor több erythromycint akkumulálnak. A **chloramphenicol** a mikroorganizmusok széles körére hat, de súlyos mellékhatásai (pl. aplasticus anaemia) korlátozzák alkalmazhatóságát.

Az **aminoglikozidok** orálisan nem szívódnak fel, ezért parenterálisan kell őket alkalmazni. Baktericid hatásúak, de terápiás indexük kicsi, és potenciálisan mindegyik toxikus hatású. A vesén keresztül választódnak ki, így vesekárosodás esetén a vegyületek kumulálódnak és a toxikus mellékhatások előfordulásának nagyobb a valószínűsége. Az aminoglikozidok legjelentősebb mellékhatásai az **ototoxicitás** (VIII. agyideg károsítása) és a **nephrotoxicitás**. Ezek a mellékhatások dóziszfüggők, ezért a kezelés alatt álló betegek aminoglikozid-vérszintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Az aminoglikozidok károsíthatják a neuromuscularis transzmissziót, ezért alkalmazásuk myasthenia gravisban szenvedő betegeken ellenjavallt.

Az aminoglikozidokkal szemben kialakult rezisztencia számos mechanizusból fakadhat, de ezek közül legfontosabb a plazmid szabályozott enzimek termelődése, amelyek a vegyületet acetiláció, foszforiláció, vagy adenilálódás révén inaktíválják. A gyógyszerhatás kivédésének további mechanizmusai a burok változása, valamint a 30S alegységen lévő kötőhely megváltozása, aminek következtében a vegyület nem képes kötődni (ez kizárólag a streptomycinre érvényes).

A legfontosabb aminoglikozid a **gentamicin**. Fő alkalmazási területe az akut, életveszélyes Gram-negatív (pl. *Pseudomonas aeruginosa* okozta) fertőzések „empirikus” úton történő kórházi kezelése, az antibiotikum-érzékenység megismeréséig. A gentamicin a penicillinnel, vagy vancomycinnel együtt adva szinergista antibakteriális hatást mutathat, és ezen vegyületek valamelyikével kombinálva a streptococcus endocarditis kezelésére alkalmazzák. Az **amikacinra** kevésbé hatnak az aminoglikozidokat inaktíváló enzimek és a gentamicinre rezisztens súlyos Gram-negatív fertőzésekben alkalmazzák. A **netilmicin** a tapasztalatok szerint a gentamicin-nél kevésbé toxikus. A **streptomycin** a *Mycobacterium tuberculosis* szemben hatásos vegyület és alkalmazása tuberculosos betegek korlátozódik. A rifampicin más gyógyszerekkel kombinálva (pl. isoniazid, pyrazinamid, ethambutol) jelentős mértékben helyettesíti a streptomycint. A streptomycin dóziszfüggő **ototoxicitást** okoz, különösen tartós vagy intenzív terápia esetén. A **neomycin** nagyfokú toxicitása miatt parenterális adásra alkalmatlan. Bőrfertőzésekben lokálisan alkalmazzák, míg műtét előtti belfertőtlenítéshez orálisan.

MAKROLIDEK

A makrolideket* rendszerint orálisan adják, de az **erythromycin** és a **clarithromycin** adható intravénásan is, amennyiben szükséges. Antibakteriális spektrumuk hasonló a benzylpenicillinhez (azaz szűk-spektrumú, elsősorban a Gram-pozitív mikroorganizmusokkal szemben hatásos) és penicillinérzékeny betegeken mint alternatív készítményt alkalmazzák, főleg a Streptococcus-, Staphylococcus-, Penumococcus- és Clostridium-fertőzések estén. Ugyanakkor, a meningitisben hatástalanok, mivel nem megfelelő módon penetrálnak a központi idegrendszerbe. A penicillintől eltérően, a makrolidek hatékonyak számos ritkábban előforduló kórokozóval szemben és alkalmazásuk különösen *Mycoplasma pneumoniae*ban és *Legionella pneumophila*ban (legionáriusbetegség) ajánlott. A makrolid-rezisztencia a bakteriális ribosoma 50S alegységén lévő plazmidkontrollált receptor megváltozásának (kötődés csökkenésének) hatására alakulhat ki.

*Makrolidek: soktagú lakton gyűrű, amelyhez egy, vagy több dezoxi-cukor kötődik.

Az erythromycin és clarithromycin felezési ideje igen hosszú (40–60 óra) és egy egyszeri dózisa ugyanolyan hatékony a Chlamydia okozta nemspecifikus urethritis kezelésére, mint a 7 napig adagolt tetraciklin. A makrolidek gátolják a citokrom P-450 enzimet és ezáltal a warfarin, terfenadine és astemizol kumulálódik a szervezetben. Ezeknek az antihisztaminoknak, az így kialakult magas vérszintje súlyos arhythmiaikat okozhat.

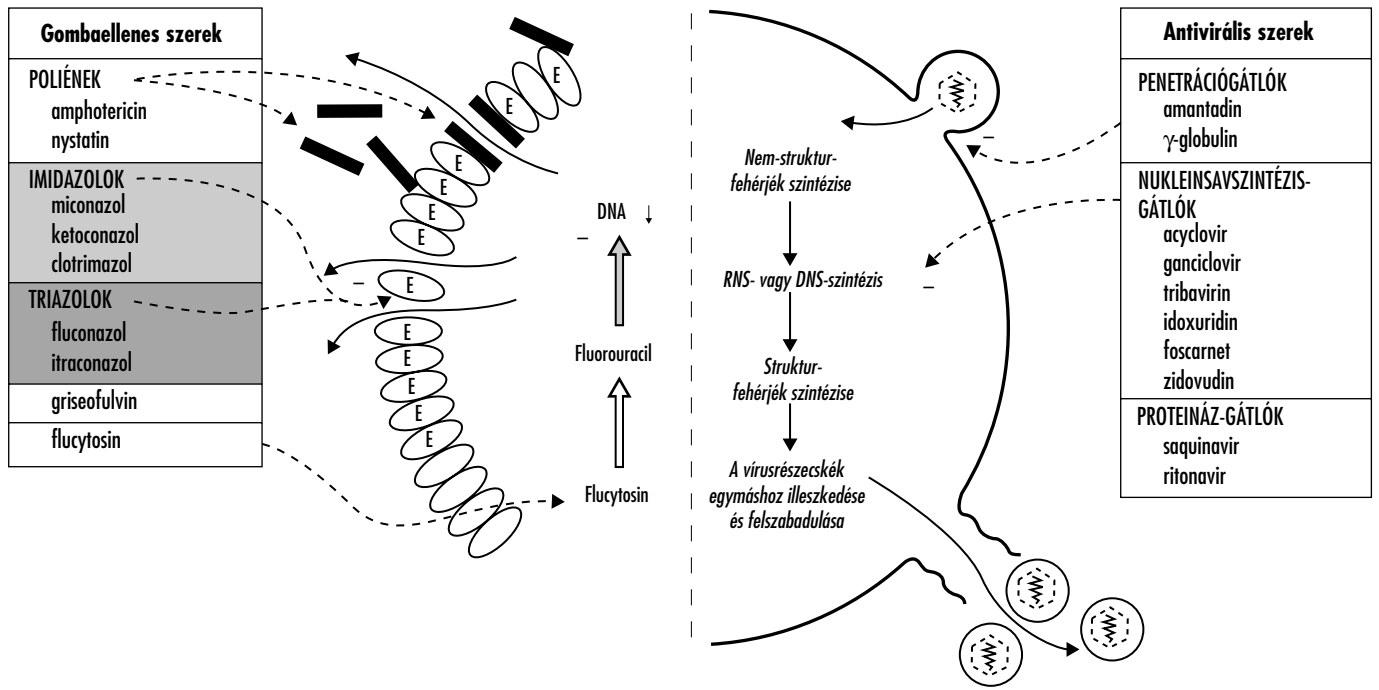
TETRACIKLINEK

A tetraciklineket rendszerint orálisan alkalmazzák, de adhatók parenterálisan is. Bélből történő felszívódásuk különböző, és a kalciumionok (tej), magnéziumionok (pl. antacidok), élelmiszerek és vaskészítmények csökkentik azt. Bár a tetraciklinek szélesspektrumú antibiotikumok, ma már a legtöbb fertőzés kezelésére megfelelőbb szer áll rendelkezésünkre. Ugyanakkor, bizonyos intracelluláris organizmusok okozta fertőzések kezelésére a tetraciklinek a megfelelő gyógyszerek, mivel a makrofágokba, mint pl. *Chlamydia* (nemspecifikus urethritis, trachoma, psittacosis) és Rickettsia (Q-láz), jól penetrálnak. A tetraciklinekre érzékeny mikroorganizmusokban az antibiotikum részben passzív diffúzió, részben aktív transzport révén akkumulálódik. A rezisztens mikroorganizmusokban az antibiotikum nem kumulálódik. A tetraciklinek széleskörű alkalmazása következtében a mikroba populációk szelektálódtak. Ennek eredményeképpen számos Streptococcus, Staphylococcus, Penumococcus és Escherichia coli-szerű törzs vált rezisztenssé. A tetraciklin-rezisztenciáért felelős gének a plazmiddal örökítődnek át és szorosán kapcsolódnak a más antibiotikumért felelős génekhez, ennek következtében a mikroorganizmus a többi antibiotikummal (pl. szulfonamidok, aminoglikozidok, chloramphenicol) szemben is rezisztenssé válik. A tetraciklinek gyermekeken a fogak elszíneződését okozzák, ezért alkalmazásuk 8 év alatti gyermekek, valamint terhes és szoptató nőkön kerülendő. Mellékhatásként hasmenést, hányingert és a *Candida albicans* túlszaporodását okozhatják a szájban vagy a béltraktusban, aminek hatására a szájban esetenként soor alakul ki.

CHLORAMPHENICOL

A chloramphenicol orálisan és parenterálisan is adható. A mikroorganizmusok széles spektrumával szemben hatékony. Természetesen, súlyos mellékhatásai, mint pl. a csontvelő aplasia (gyakorisága 1: 40 000, és rendszerint fatális), a reverzibilis (dóziszfüggő) vörös- és fehérvérsejtszuppresszió, az encephalopathia és a szemideg neuritis miatt alkalmazása korlátozott. Chloramphenicol alkalmaznak a typhus abdominalis és a *Haemophilus influenzae*-meningitis kezelésére. Zömmel a májban metabolizálódik és az agyszövetet is beleértve jól diffundál a szervezetben. A chloramphenicol gátolja más vegyületek metabolizmusát, és ezért a phenytoin, a szulfonil-ureák és a warfarin hatását potenciálhatja. A vérkép időszakos ellenőrzése szükséges, különösen akkor, ha a vegyületet nagy dózisban, tartósan adagolják vesebetegségben szenvedő betegeknél, vagy újszülötteknek. Az újszülöttek nem képesek a chloramphenicolot kellő sebességgel metabolizálni, ezért a vegyület kumulációja „szürke baba”-szindrómát okoz, azaz sápadtság, alhasi puffadás, hányás és kollapszus lép fel.

40. Gomba- és vírusellenes gyógyszerek



A **gombás fertőzések** (mycosisok) felületi (superficialis) és egész szervezetre kiterjedő (szisztémás) megbetegedésre oszthatók, amelyek közül az utóbbi leginkább az immunveszélyeztetett betegekben (szerzett immunhiányos szindrómában (AIDS-ben) szenvedők, kortikoszteroid-, és citosztatikum-kezeltek) fordul elő. Jelenleg nem túl sok hatékony gombaellenes szerrel rendelkezünk (ábrán balra) és a súlyos és potenciálisan halálos szisztémás mycosisok kezelésének első számú gyógyszere, az **amphotericin** pedig erősen toxikus. Az amphotericin polién antibiotikum, amely a gomba sejtmembránjának ergoszterol (E) részével kölcsönhatásba lépve (ábrán balra, ■) pórusokat hoz létre, amelyen keresztül a gomba elveszíti létfontosságú sejtalkotórészeit (↷). A vegyület szelektíven toxikus, mivel a humán sejtekben a koleszterol és nem az ergoszterol a legjelentősebb szterol származék. A **flucytosin** (lent balra) sokkal kevésbé toxikus, mint az amphotericin, használatát azonban korlátozza szűkebb spektruma, valamint a terápia során kifejlődő rezisztencia. A flucytosin a gombasejtekben fluorouracillá alakul (⇨), ami a DNS-szintézist gátolja (43. fejezet). Humán sejtekben ez a folyamat nem játszódik le. Az **imidazolok** (balra, ■) szélesspektrumú és a helyi kezelésekre széles körben alkalmazott gombaellenes szerek, az ergoszterol szintézisének gátlása révén hatnak. A **triazolok** (balra, ■) az imidazolokhoz hasonló, újabb vegyületek, de szélesebb antifungális aktivitással rendelkeznek. A mellékhatások előfordulásának valószínűsége kisebb, mivel az ergoszterol szintézisének gátlását eredményező lanoszterol α-demetilázt sokkal specifikusabban gátolják. A **griseofulvin** orálisan adható és bizonyos dermatophyton fertőzésekben, különösen krónikus körömfertőzésekben hatásos. A kezelés szükség esetén hónapokig is tarthat. A griseofulvin hatásmechanizmusában a mikrotubulus funkcióval való kölcsönhatása játszhat szerepet.

A **vírusok** olyan intracelluláris paraziták, amelyek nem rendelkeznek független anyagcserével és szaporodni csak az élő gazdasejtekben képesek. Mivel szaporodási ciklusuk ennyire szorosan kapcsolódik a gazdasejt anyagcsere-folyamataihoz, ezért különösen nehéz a vírusra szelektíven toxikus gyógyszereket kifejleszteni. Ennek következtében a vírushatásokkal (pl. poliomyelitis, rabies, sárgaláz, morbilli, mumps, rubeola) szembeni védekezés legfőbb eszközévé a védőoltások váltak. Sikertelenül néhány hatékony vírusellenes szer kifejlesztését (ábrán jobbra) és bár használatuk korlátozott, mégis számos betegség kezelését hatékonyabbá tették, különösen a herpesvírus okozta infekciókét. A vírusok szaporodása többlépcsős folyamat (jobb oldali ábra). Az **amantadin** és a **γ-globulin** (lent jobbra) gátolják a vírus (☼) penetrációját a sejtbe, míg a legtöbb vírusellenes szer (lent jobbra) **nukleozid-analóg** és így a vírus (de gyakran az emberi szervezet) nukleinsav-szintézisébe avatkoznak be. Az újabb vegyületek, különösen az igen hatékony **acyclovir**, még szelektívebb vírusellenes szerek. Ezek a vegyületek ugyanis mindaddig inaktívak maradnak, amíg az elsődlegesen a vírus által termelt enzimek nem foszforilálják őket. A **zidovudin**, **didanosin** és **zalcitabin** toxikus szerek, ezért csak az AIDS kezelésére használják őket. Tolerancia fejlődik ki hozzájuk és nagy az igény sokkal hatásosabb szerek iránt. A humán immundeficiencia vírus (HIV) replikációjában a polipeptid prekursorok proteáz hatására alakulnak át a nélkülözhetetlen végső fehérjékké (pl. reverz-transzkriptáz). A „HIV-proteáz”-gátlók (lent jobbra) számottevően csökkentik a HIV replikációját *in vitro* és a más szerekek kombinációjában (pl. zidovudin) jelenleg igen biztató eredményeket adtak az AIDS kezelésére. Az **interferon-α** olyan antivirális protein, amelyet a leukocyták termelnek, de ma már rekombináns DNS-technikával is előállítható. Az persistens, krónikus hepatitis B-ben és C-ben a kezelésére intramusculáris injekció formájában adják.

Az emberen a gombák három nagy csoportja okoz megbetegedést.

1. A fonalas gombák hosszú filamentumokat növesztenek, amelyek összefonódva micéliumokat alkotnak. Ide tartoznak a *dermatophytonok* (bőrgombák), amelyeket keratin-emésztő tulajdonságuk miatt neveznek így, és bőr-, köröm-, valamint hajfertőzést okoznak, továbbá az *Aspergillus fumigatus*, amely pulmonális vagy disszeminált aspergillosist okoz.

2. Az élesztőgombák egyszétű, kör vagy ovális alakú gombák, pl. a *Cryptococcus neoformans*, és cryptococcalis meningitist vagy pulmonáris fertőzéseket okozhatnak, rendszerint csak az immunveszélyeztetett betegekben.

3. Az élesztőszerű gombák hasonlóak az élesztőgombákhoz, de hosszú, el nem ágazó filamentumokat is alkothatnak. Egyik legjelentősebb képviselőjük a *Candida albicans*, amely a bél, a száj és a vagina gyakori commensalis organizmusa. Ez a gomba számos betegség okozója, beleértve a szájpenészt, a vaginitist, az endocarditist és a fatális kimenetelű septicaemiát.

POLIÉNEK

Az **amphotericin** szélesspektrumú gombaellenes szer, és az aspergillus, candida vagy cryptococcus okozta, gyakran végzetes kimenetelű szisztémás fertőzések kezelésére adják. Orálisan rosszul szívódik fel, ezért intravénás infúzióban, vagy a központi idegrendszer fertőzése esetén intrathecalisan alkalmazzák. A nemkívánt mellékhatások igen gyakoriak és a legtöbb betegen láz, borzongás és hányinger lép fel. A tartós kezelés szinte elkerülhetetlenül vesekárosodást okoz, amely csak akkor reverzibilis, ha időben felfigyelnek rá. A liposzómába formulált amphotericin valamivel kevésbé toxikus. A **nystatin** parenteralisan alkalmazva erősen toxikus. Elsősorban a *Candida albicans* okozta bőr- (krém vagy kenőcs formában) és nyálkahártya-fertőzések kezelésére alkalmazzák buccalis tablettá vagy vaginalis pessarium formájában. Az oropharyngealis candidiasis (szájpenész) az AIDS egyik leggyakoribb jellemzője és bizonyos esetekben a szélesspektrumú antibiotikum-, citosztatikum- vagy kortikoszteroid-kezelés következménye.

FLUCYTOSIN

A flucytosint orálisan vagy intravénásan adják, csak az élesztőgombák ellen hatásos és főleg szisztémás candidiasis vagy cryptococcus fertőzések kezelésére alkalmazzák. Mivel a rezisztencia gyakran igen gyorsan kialakul, ezért a flucytosin az amphotericinnel kombinációban adható. A két vegyület szinergista módon hat, és a kombináció hatásos a cryptococcalis meningitis ellen.

IMIDAZOLOK

Az imidazolok szélesspektrumú gombaellenes szerek, és velük szemben ritkán alakul ki rezisztencia. A ketoconazol kivéve az imidazolok orálisan rosszul szívódnak fel. A **clotrimazol**, az **econazol** és a **miconazol** széles körben alkalmazzák dermatophyton- és *Candida albicans*-fertőzések helyi kezelésére. A **miconazol** intravénásan adják az amphotericin intoleráns, szisztémás fertőzésben szenvedő betegeknek. Mellékhatásként hányingert, hányást, gyengeséget és anaphylaxiás reakciót okozhat. A **ketoconazol** jól szívódik fel orálisan és mind helyi, mind szisztémás mycosisok kezelésére alkalmas. A ketoconazol korábbi gyakori alkalmazása hepatonecrosist és mellékvese-szuppressiót okozó hatása következtében csökkent.

TRIAZOLOK

A **fluconazol** orálisan és intravénásan is adható, és mind a felületi, mind a szisztémás mycosisok széles körében (az *Aspergillus* kivételével)

eredményesen alkalmazható. A ketoconazzal ellentétben nem hepatotoxikus és a szteroidszintézist sem gátolja. Az **itraconazol** orálisan felszívódó vegyület és az imidazolokkal, valamint a fluconazzal ellentétben az *Aspergillus* törzsekkel szemben is hatásos.

VÍRUSELLENES SZEREK

Penetrációgátló szerek

Az **amantadint** orálisan viszonylag ritkán alkalmazzák az influenza-A vírusfertőzések megelőzésére. Legnagyobb hátránya, hogy hatásspektruma szűk, valamint az influenza vakcina adása előnyösebbnek bizonyult.

γ-Globulin. A humán immunglobulin a vírus felszíni antigénjeire specifikus antitesteket tartalmaz és interferál azoknak a gazdasejtbe való bejutásával. Az immunglobulin injekció átmeneti védelmet nyújt a hepatitis-A fertőzéssel szemben.

Nukleinsavszintézis gátlók

Acyclovir (acicloguanozin). A herpesvírusok, pl. a *Herpes simplex* (HSV) és *Varicella zoster* (VZV) timidin-kinázt tartalmaznak, amely az acyclovirt monofoszfáttá alakítja. A monofoszfátot a gazdasejt folyamatosan acil-guanozin-trifoszfáttá foszforilálja, ez gátolja a vírus DNS-polimerázt és a vírus DNS-szintézisét. Az acyclovir szelektíven toxikus, mivel az egészséges gazdasejt timidin-kináza csak kis mértékben aktiválja a vegyületet, valamint a herpesvírus DNS-polimeráza sokkal nagyobb affinitást mutat az aktivált acyclovirral szemben, mint a gazdasejt DNS-polimeráza. Az acyclovir hatásos a herpesvírusokkal szemben, de nem pusztítja el azokat. A vegyület helyileg, orálisan és parenteralisan adva is hatásos, a kezelés módja pedig a fertőzés helyétől és súlyosságától függ. Az acyclovirt kiterjedten alkalmazzák genitális HSV-fertőzések, magas orális dózisait a herpes zoster (övsömör) súlyos formáinak kezelésére. Az övsömör olyan fájdalommal járó állapot, amelyet egy korábbi VZV- (azaz bárányhimlő) fertőzés reaktivációja vált ki. Az **idoxuridin** szintén hatásos a HSV-fertőzésekkel szemben, de túlságosan toxikus, kivéve ha lokálisan adják a bőr, szem és külső genitáliák súlyos herpesfertőzéseinek kezelésére. Újabb vegyületek az idoxuridint jórészt kiszorították.

A **ganciclovirt** intravénásan kell alkalmazni és jelentős toxicitása miatt (neutropenia) csak a súlyos cytomegalovírus- (CMV) fertőzésben szenvedő, immunveszélyeztetett betegeknek adják. A cytomegalovírus az acyclovirra rezisztens, mivel nem kódolja a timidin-kinázt.

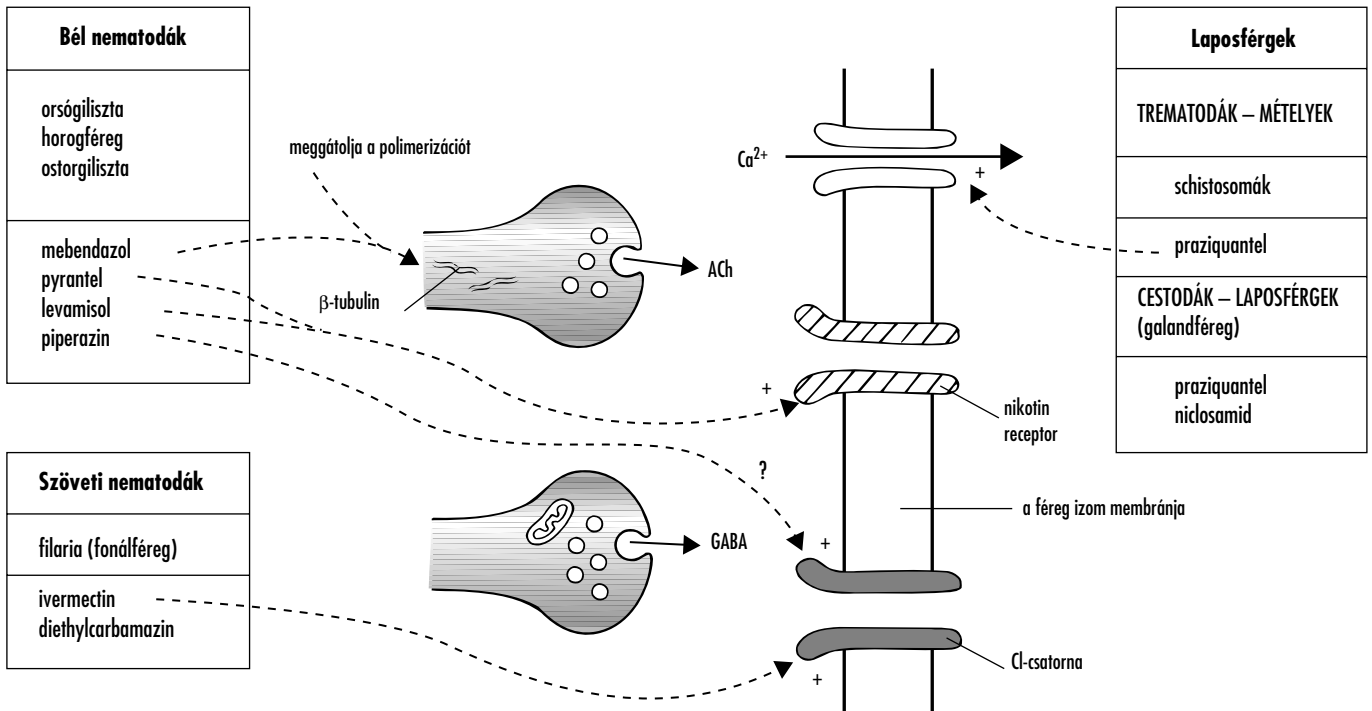
A **tribavirin** (ribavirin) kimutatták, hogy a Lassa-lázban hatásos, amely egy súlyos arenavírus fertőzés.

A **zidovudin** (3-azido-3-deoxi-timidin) gátolja a HIV-t, és orálisan adva az AIDS kezelésére alkalmazzák. A vegyület háromszoros foszforilációval aktiválódik, majd a reverz-transzkriptázhoz kötődik, amelyhez 100-szor nagyobb az affinitása, mint a gazdasejt DNS-polimerázához. A vegyület beépül a DNS-láncba, és mivel hiányzik belőle a 3'-hidroxil csoport az újabb nukleotid nem tudja létrehozni a 3'-5'-foszfodiészter kötést, és így a DNS lánc felépülés megszakad. A rezisztencia 12-18 hónap múltán alakul ki és egyes betegek nem képesek tolerálni a súlyos mellékhatásokat, mint pl. anaemia, neutropenia, hányinger és fejfájás.

A **didanosin** (DDL) és **zalcitabin** (DDC) újabb reverz-transzkriptázgátlók, amelyeket AIDS-es betegeknek alkalmazzanak.

41. Parazitaellenes szerek

I. Bélférgesek



A **parazitizmus (élősködés)** olyan biológiai kapcsolat, ahol egy faj egy másikkal függő kapcsolatban él. Bár a mikroorganizmusokat, mint pl. a baktériumokat tekinthetjük ilyen kapcsolatnak, általában azonban csak a **protozoonokat** és a **bélférgeket** nevezzük parazitáknak. Ezek tipikusan eukarióták és komplex életciklusuk van. Nagy-Britanniában (és Magyarországon is) csak néhány parazita megbetegedés általános (pl. fonálféreg, giardiasis, 42. fejezet), de a trópusokon és a szubtrópusok területén, ahol a bőséges víz és a magas hőmérséklet ideális környezetet teremt a lárváknak és az azonnali vektor gazdáknak (pl. moszkítók), a parazita megbetegedések gyakoriak és széles körben elterjedtek. A túlnépesedés, az alultápláltság és a közegészségügyi ellátás hiánya fokozza a betegség terjedését és a világon közel egy milliárd ember lehet parazitával fertőzött. A gyógyszerek fontos szerepet játszanak a parazita megbetegedések kezelésében és kontrolljában, de más módszerek, pl. a vektor kontrollja rovarölőkkel és a mocsarak lecsapolása, szintén fontos lehet.

A **bélférgek** olyan férgek, amelyek lehetnek hengeresek (**nematodák**) (*balra*) vagy laposak (**laposférgek**) (*jobbra*). A laposférgeket galandférgekre (**cestodák**) (*jobbra lent*) és mótelyekre (**trematodák**) (*jobbra fent*) osztjuk. A bélférgek idegrendszere jelentősen különbözik a gerincesekétől és ez adja a szelektív toxicitás lehetőségét a legtöbb gyógy-

szer esetében, amelyet a féregfertőzések kezelésére alkalmaznak (**féregűző szerek**). A nematodák izmaiban mind excitátoros, mind inhibitoros neuromuscularis junctiók találhatóak és a neurotranszmitterek az acetil-kolin (ganglion típusú nikotin-receptorok), illetve a γ -aminovajsav (GABA). A **pyrantel** és a **levamisol** (*balra középen*) a nikotin-receptorokat stimulálják és ezáltal spasticus paralyssist hoznak létre, amely a férgek eltávolítását eredményezi. Az **ivermectin** (*balra lent*) a nematodákkal szemben hatásos új készítmény és a neuromuscularis junctiók GABA-mediált gátlását fokozhatja, míg a **piperazin** (*balra középen*), mint GABA agonista hathat. Mindkét szer petyhüdt paralyssist vált ki a bélféregben. A GABA-erg szerek hatástalanok a mótelyekkel (trematodák) és a laposférgekkel (cestodák) szemben, mivel azoknak nincsenek perifériás GABA-erg idegeik. A **praziquantel** (*jobbra*) igen hatékony szer, mivel izom kontrakciót és spasticus paralyssist indukál a kalcium felszabadulás fokozása révén ezekben a parazitákban. Néhány féregűző szer igen jól jellemzett biokémiai hatással rendelkezik. Különösen a benzimidazol származékokra igaz, pl. **mebendazol** (*balra középen*), hogy a nematoda sejtekben lévő tubulinokhoz sokkal nagyobb affinitással kötődik, mint humán tubulinokhoz, és gátolja a szekretoros granulák és más organellek transzportját. Néhány féregűző szer hatásmechanizmusa ismeretlen, pl. **diethylcarbamazin**, amelyet a lymphatikus filariasisban (a nyirokrendszer fonálféregfertőzése) alkalmaznak.

A föld lakosságának kb. 25%-ában az emberek bélrendszere *ascaris lumbricoide* (köznapi nevén orsógiliszta) fertőzött. A giliszta 10-től 30 cm hosszúak és a szubtrópusi területeken gyakoriak, különösen ott, ahol a közegészségügyi ellátás gyenge. A kezelés orális **mebendazol**-al, **levamisollal** vagy **pyrantellel** történik. A **piperezin** szintén hatásos, de hányást és hasmenést okozhat.

Horogféreg fertőzöttség esetén *Ancylostoma duodenale* vagy *Necator americanus* élősködik a bélben. Ezek a kicsi giliszta (kb. 1 cm hosszú) belekapaszkodnak a mucosába és minden nap egy kevés vért szívnak a gazdaszervezetből. A horogféreg gyakori okozója a trópusokon és a szubtrópusi országokban a vashiányos anaemiának. A **mebendazol** és a **pyrantel** a hatékony szerek.

A **strongyloidiasis** a beleket megtámadó betegség, de igen sok, ezzel a kicsi féreggel (2 mm hosszú) fertőzött ember tünetmentes. Kezelésre a **thiabendazol** vagy az **albendazol** alkalmas.

Fonálféreg (végbélgiliszta). Az *Enterobius vermicularis* (kb. 1 cm hosszú) fertőzés igen gyakori betegség, különösen gyerekeknél. A végbél viszketése a fő tünet. A nőstény giliszta tojásokat helyeznek el a végbél körüli részen és ez irritációt okoz. A láva az ujjakra tapadva gyakran újraelfogyasztásra kerül és ez fenntartja az autoinfekciós ciklust. Rendszerint az egész családot **mebendazzal** vagy **pyrantellel** kezelik, amelyek erősen szelektív szerek.

Ostorgiliszta. A *Trichuris trichiura* a bél lumenben okoz fertőzést, gyakran az *Ascaris* és horogféreg társaságában. Gyakoriak az enyhe, tünetmentes fertőzések. Kezelésére a **mebendazol** hatásos, míg a **pyrantel** nem.

Fonálféreg fertőzések. A fonálféregnek mind a kifejlett, mind a láva (microfilariae) formája megtalálható emberben. Az átvitel vérszívó rovarok csípése révén történik. A kifejlett féreg igen hosszú életűek és a mikrofilariák vedlése évekig megmarad. A betegség súlyossága függ a kifejlett féreg okozta gazdaszervezet terheléstől.

A **lymphaticus filariasis** olyan *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* vagy *B. timori* fertőzés, amelyet moszkító vektorok csípése okoz. A kifejlett féreg a nyirokrendszerben élnek és olyan patológiás változásokat okoznak, amely elzáródásos nyirokpangáshoz vezethet. Körülbelül 90 millió ember fertőzött és kétharmaduk Kínában, Indiában és Indonéziában él. Az **onchocerciasis** az *Onchocerca Vulvulus* okozta fertőzés, zömmel Afrika trópusi területeit és közép-Amerikát érinti. Az átvitel a *Simulium blackfly*-al történik. A legtöbb humán fertőzést a folyók mentén lehet kapni, mivel ez szükséges a feketelég szaporodásához. A bőr mikrofilariáinak pusztulása krónikus pruritist, valamint a szaruhártyában végül is hegesedést és vakságot (folyó vakság) okoz.

A fonálféreg fertőzésekben a diethyl-carbamazint és az ivermectint alkalmazzák. Az onchocerciasis kezelése hosszú időn keresztül a **diethyl-karbamid**dal történik, amely előli a fonálféreg lárvákat (ismeretlen mechanizmussal), de nem a kifejlett féregket. Természetesen, a fonálféreg lárvák elpusztítása súlyosbítja a betegséget, gyakran súlyos reakciókkal, amikor is leziók keletkeznek a szemben. Az **ivermectin** sokkal kevésbé okoz súlyosbodást a betegségben és ma a kezelés egyik lehetősége.

A toxocariasis a *Toxocara canis* vagy *T. cati* lárváinak fertőzése okozza. A kutyák és macskák tojásokban gazdag székletét elfogyasztják

(leggyakrabban a gyerekek) és lárvák szabadulnak fel, amelyek azután számos szervbe szétszóródnak, beleértve a szemet is. Az elpusztult férgek granuloma képződést indukálnak és ez vaksághoz vezethet. A kezelés **diethyl-karbamazinnal** történik, amely elpusztítja a vándorló féregket, de nem képes befolyásolni a már kialakult fibrosisos leziókat.

TREMATODÁK (MÉTELYEK)

A **schistosomiasis** (bilharziosis) a *Schistosoma* genusba tartozó méte-lyekkel való fertőzés. Ezek a méte-lyek a húgyhólyagot és a húgyutakat (*S. haematobium*) vagy a beleket (*S. mansoni*, *S. japonicum*) támadja meg. A másodlagos gazda egy vízi csiga, amely a vízbe ereszt a trematoda-lárvákat. A gyerekek korán megfertőződnek, amikor a fertőzött vízben játszanak. A kezelés **praziquantellel** történik, amely minden méte-lyfertőzésben hatékony (kivéve a májméte-lyt *Fasciola hepatica*).

CESTODÁK (GALANDFÉRGEK)

A *Taenia saginata* és a *T. solium* fertőzés akkor fordul elő, ha félig főtt fertőzött marha- vagy sertéshúst fogyasztunk. A galandféreg-fej (scolex) kifordul az elfogyasztott Taenia-lárvából (láva állapot) és rögzül a bél falához. Ezt követően önmegtermékenyítő proglottis (galandféreg-íz) fejlődik. A féreg 5-10 m hosszú is lehet és gyakran tüneteket sem okoz. A hal galandféreg (*Diphyllobothrium latum*) fertőzést a sületlen fertőzött hal fogyasztásától kaphatjuk. Galandféreg fertőzésben a **praziquantel** hatékony szer.

FÉREGŰZŐ SZEREK

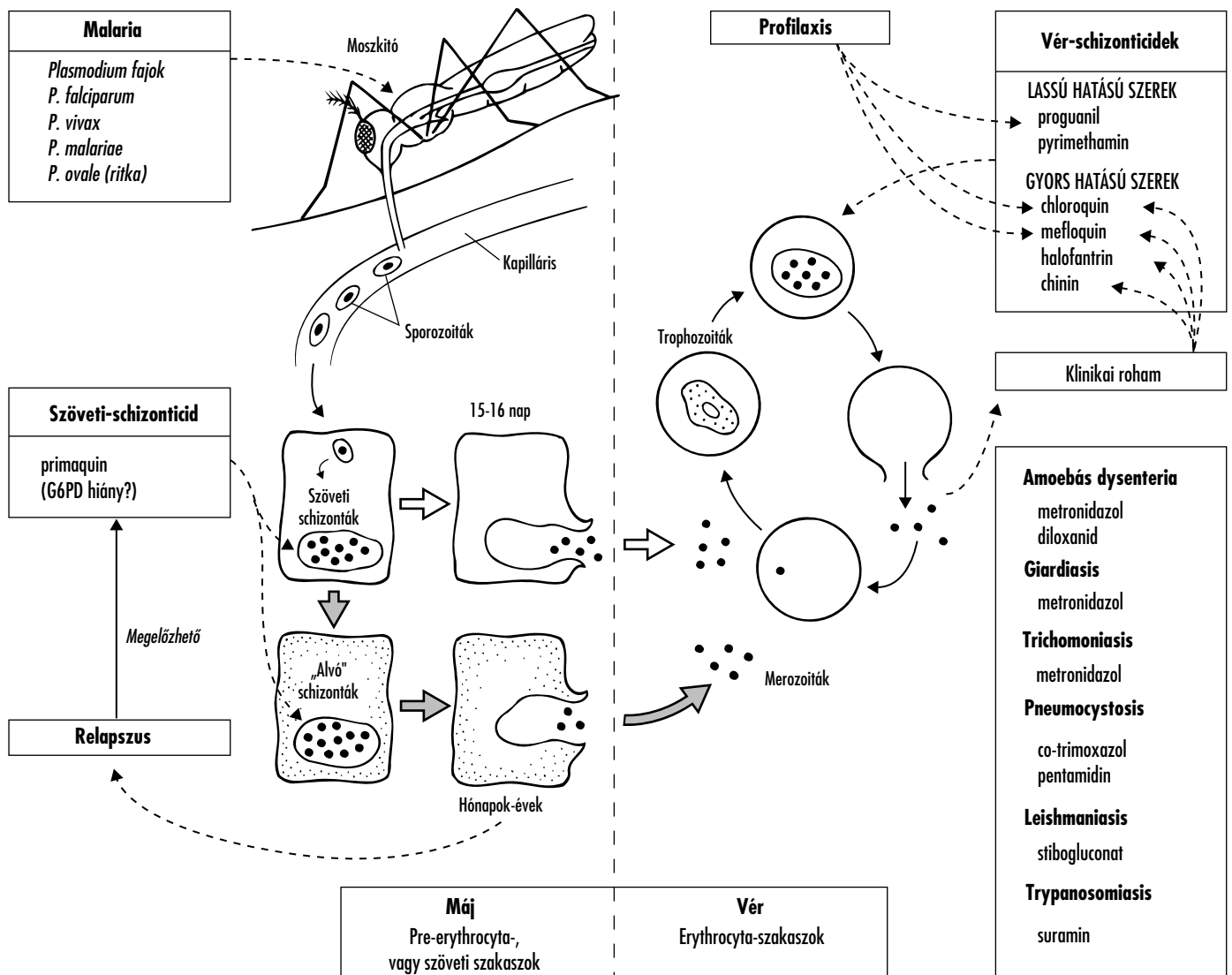
A **mebendazol** és albendazol orálisan adható benzimidazol származékok. Hatásuk széles különösen a bél nematodákkal szemben. A mebendazolnak és az albendazolnak kevés a mellékhatása feltehetőleg azért, mert alacsony a szisztémás biohasznosulásuk.

A **pyrantel** depolarizációs neuromuscularis blokkoló és kolinészteráz gátló szer, amely spasticus paralyssist hoz létre a horogféregben, a végbélgilisztaiban és az orsógilisztaiban. A szert orálisan adják és szelektíven toxikus, mivel kevés szívódik fel a bélből. Mellékhatásai az enyhe gastrointestinális izgalom. A **levamisol** hatásai hasonlóak a pyrantellehoz és nagyon hatékony az orsógiliszta fertőzésekben.

Az **ivermectin** a gerinctelenek GABA-receptoraihoz kb. 100-szor nagyobb affinitással kötődik, mint a gerincesekéhez és paralizálhatja a férget a fokozott GABA-mediált gátlás révén. Ugyanakkor, az újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy az ivermectin aktiválja a gerinctelenekben a glutamin-szabályozott klorid-csatornát. A cestodákban és trematodákban hiányzik az ivermectin nagy-affinitású kötőhelye, így a szer hatástalan ezekkel a bélféreggel szemben. Az ivermectin hatásos az *Onchocerca vulvulus* microfilariajával szemben, de nem a kifejlett féreggel szemben. Ugyancsak igen hatékony ascariasisban (orsóférgesség), oxyuriassiban, trichuriasisban (ostorférgesség) és strongyloidiasisban. Az ivermectint orálisan adagolják és kevés a mellékhatása. A 6-12 havonta adott egyszeri dózisa kézben tartja, de nem gyógyítja az onchocerciasist.

A **praziquantel** orálisan adják és nincsenek veszélyes mellékhatásai. Igen hatékony számos trematodával és cestodával (de nem a nematodákkal) szemben. A szert az érzékeny bélféreg felveszik, amely azután megnöveli a membrán kalcium permeabilitását. Ez spasticus paralyssishez és a féreg leválásához vezet. Feltehetőleg még fontosabb, hogy a praziquantel károsítja a tegmentumot, ezzel aktiválja a gazda szervezet védekező mechanizmusát és elpusztítja a bélféregket.

42. Parazitaellenes szerek: II. Protozoonok



A malária a legsúlyosabb protozoon infekció és bár sem Európában, sem Észak-Amerikában nem endémiás, a maláriás területre utazóknak számolni kell a fertőzésveszéllyel. A kockázat jelentős mértékben csökkenthető profilaktikus hatású gyógyszerekkel (profilaxis, *fent jobbra*), habár a gyógyszer-rezisztens *Plasmodium falciparum* egyre növekvő problémát jelent a világ számos területén és a turisták számára komoly rizikót jelent a maláriának ez a potenciálisan életveszélyes formája. A többi protozoon infekcióra (*jobbra lent*) nincs profilaktikus terápia, és ezek egyike-másika, pl. a giardiasis, meglehetősen gyakori.

A maláriát négy protozoon faj (*fent balra*) okozza, amelyek életciklusának egy része az *Anopheles* szúnyogfaj nőtényeiben zajlik. Amikor a szúnyog megcsípi az embert a kapillárisokba sporozoitákat (●), *fent balra* fecskendez. Ezek a vérárammal a májba kerülnek, ahol szaporodnak és szöveti schizontákat alkotnak. Ez a betegség pre-erythrocyta-, vagy elsődleges szöveti szakasza (*ábra bal oldala*). A schizonták 5–16

nap elteltével felrepednek, és merozoiták (⇨) ezrei szabadulnak fel (●), amelyek megfertőzik a vörös vértesteket (○), és ezzel megkezdődik a betegség erythrocyta-szakasza (*ábra jobb oldala*). A *P. vivax* és *P. ovale* esetében (de a *P. falciparum*-nál nem) a schizonták egy része „alvó” (hypnozoita) marad (◻) és ezek hónapok vagy évek múltán repednek fel, és visszaesést okoznak a betegségben (⇨).

Az antimaláriás szerek zöme az erythrocyta-schizontákra toxikus hatású (vér schizonticidok, *fent jobbra*). A gyorsan ható szereket (**chloroquin, chinin, mefloquin és halofantrin**) a maláriás klinikai rohamok kezelésére adják. A **proguanil** hatása igen lassú, ezért a profilaxisban alkalmazzák. A chloroquint és a mefloquint mind a megelőzésben, mind a terápiában alkalmazzák (a chinin túlságosan toxikus a profilaxishoz). A **primaquin** (*balra*) a schizonták májból való eliminálását szolgáló szöveti schizonticid (radikális terápia), és akkor használják, ha már a klinikai rohamok chloroquinnel vagy chininnel kézben tartottak.

VÉR-SCHIZONTICIDEK (lassú hatású szerek)

A **proguanil** és a **pyrimethamin** hatásos schizonticidok, de hatásuk a klinikai rohamok kezelésére túlságosan lassú. A proguanilt rendszerint chloroquinnel együtt adják a malária megelőzésére. A *P. falciparum* fertőzés kezelésére a quinint követően pyrimethamint és sulfadoxin adnak kombinációban. A pyrimethamin és dapson kombinációját, időnként chloroquinrel együtt adják megelőzés céljából ott, ahol nagy a valószínűsége a *P. falciparum* chloroquin-rezisztenciájának. A sulfadoxin és a dapson ugyanúgy hatnak, mint a pyrimethamin, csak a támadáspontjuk különböző (35. fejezet).

Hatásmechanizmus. A pyrimethamin, és a proguanil aktív metabolitja (a cikloguanil) folsav-antagonisták. Gátolják a dihidro-folsav-reduktazt, ezzel megakadályozzák a tetrahydro-folsav regenerációját, ez pedig a DNS-szintézist és a sejtosztódást gátolja. A két gyógyszer szelektíven toxikus, mivel affinitásuk 1000-szer nagyobb a plasmodium enzimhez, mint a humán enzimhez (vö. methotrexat, 40. fejezet, amelynek a humán enzimhez nagyobb az affinitása).

VÉR-SCHIZONTICIDEK (gyors hatású szerek)

A **chloroquin** általában 24–48 órán belül mérsékli a lázat a malária legtöbb formájában. A *P. vivax* és *P. ovale* fertőzésekben alkalmazzák, de nem hat a máj-schizontákra, ezért a kúrát primaquin kezeléssel kell folytatni. A világ legnagyobb részén a *P. falciparum* rezisztenssé vált a chloroquinrel szemben, amit nem célszerű használni a kezelésére. A chloroquin általában orálisan adják, de súlyos betegeknek adható intravénás injekcióban is.

Hatásmechanizmus. A plasmodium a parazita fertőzött erythrocytákban megemészteti a hemoglobint, ezáltal vas (ferri-protoporfirin-IX) szabadul fel, amely toxikus. A plasmodiumban levő vas-polimeráz a vasat az ártalmatlan hemazinná alakítja. A chloroquin (és quinin) az érzékeny plasmodiumban koncentrálnak és gátolja a vas-polimeráz. A folyamat eredményeként felhalmozódott vasról azt feltételezik, hogy elpusztítja a parazitákat a membrán-oldó hatása révén.

Nemkívánt mellékhatások. A profilaxishoz alkalmazott alacsony dózisok esetén ritkán fordul elő mellékhatás. A magasabb dózisok hányingert, hányást, hasmenést, bőrképzést, viszketést és ritkán pszichózt okozhatnak. Magas dózis tartós adásakor irreverzibilis retinakárosodás léphet fel.

A **chinint**, a **mefloquin** és a **halofantrint** a *P. falciparum* fertőzések (malignus harmadnapos malária) kezelésére adják, orálisan. A chinin szükség esetén (pl. eszméletvesztés) intravénás infúzióban is adható. A chininből 7 napos kezelést adnak. Ha a quinin-rezisztencia ismert, vagy feltételezett, akkor a kúrát sulfadoxinnal vagy tetraciklinnel (sulfadoxin rezisztenciában) folytatják. Mefloquin vagy halofantrin esetében nem szükséges a kombinált kezelés, mivel ezek a szerek a chininnél sokkal hatékonyabbak, ugyanakkor kevésbé toxikusak.

A chinin **nemkívánt mellékhatásai** hasi fájdalom, hányinger, fülzúgás, fejfájás, vakság és túlérzékenységi reakciók lehetnek. A mefloquin neuropszichiátriai reakciókat okozhat. A chinin, a mefloquin és halofantrin hatásmechanizmusa ismeretlen.

SZÖVETI SCHIZONTICIDEK

A **primaquin** fontos készítmény, mivel ez az egyetlen antimaláriás gyógyszer, amely előli a májban az „alvó” *P. vivax* és *P. ovale* schizon-

tákat. Ugyanakkor, nem alkalmas a klinikai rohamok kezelésére, mivel az erythrocyta schizontákra kifejtett hatása gyenge. A primaquin hatásmechanizmusa ismeretlen. Valószínű, hogy a parazita oxidatív károsodását aktív metabolitok okozzák, amelyek a glukóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) örökletes hiánya révén az erythrocyták haemolysisét is okozhatják emberben. Ezért a primaquin kezelés megkezdése előtt a betegek vérének G6PD-aktivitását megvizsgálják.

A primaquin **nemkívánt mellékhatásai** hányinger, hányás, csontvelő-depresszió és haemolyticus anaemia lehet.

AMOEBÁS DYSENTERIA

Az amoebiasist az *Entamoeba histolytica* fertőzés okozza. Az akut fertőzésekben **metronidazol** (37. fejezet) alkalmaznak, míg a tünetmentes fertőzésekben, ahol cysták találhatóak, a diloxanid furoát adása is szükséges.

GIARDIASIS

A *Giardia lamblia* ostoros, körte alakú protozoon. Gyakori kórokozó a bélben, felfúvódást és hasmenést okoz. A fertőzés metronidazollal hatásosan kezelhető.

TRICHOMONAS OKOZTA VAGINITIS

A hüvelyfolyás gyakori kórokozója a *Trichomonas vaginalis* és időnként urethritist is okozhat mindkét nemből. A **metronidazol** rendszerint igen hatékony gyógyszer.

PNEUMOCYSTOSIS

A *Pneumocystis carinii* gyakori organizmus, amelyet feltehetőleg a korai életkorban lélegezünk be, és amely a tüdőben alvó állapotban marad. Az immunszuppresszált betegekben (szteroidok, immunszuppresszív szerek, AIDS) interstitialis pneumonitist okozhat. A *P. carinii* okozta pneumonia az AIDS leggyakoribb megjelenési módja a nyugati országokban. **Co-trimoxazollal** (37. fejezet) vagy **pentamidinnel** kezelik, parenteralisan vagy inhalálva adva. A pentamidin hatásmechanizmusa ismeretlen. Számos mellékhatása van, amelyek időnként végzetesek.

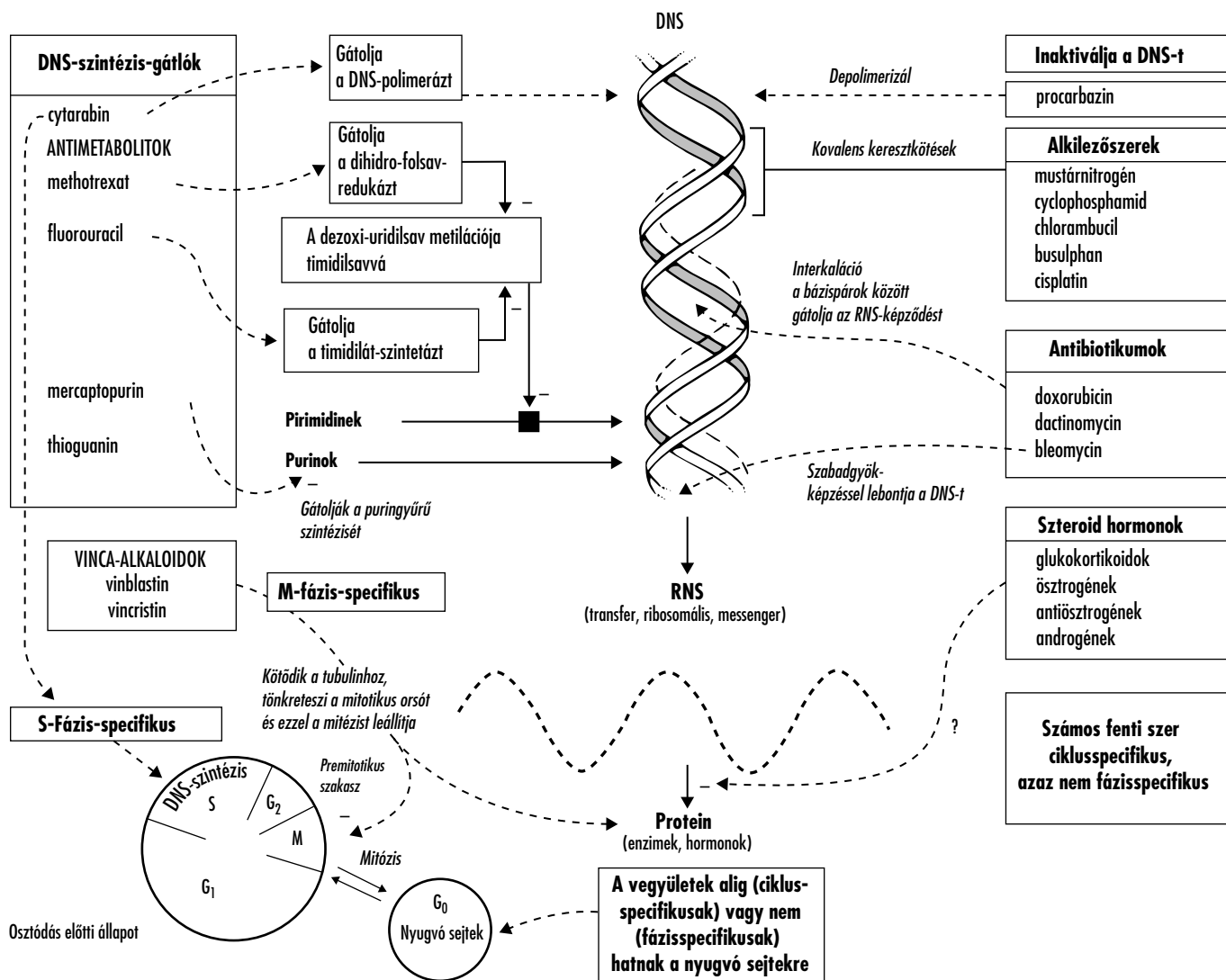
LEISHMANIASIS

A *Leishmania* intracelluláris protozoon parazita, amely a humán szervezetbe a fertőzött *Phlebotomus papatasi* szúrása révén kerül. Mind a bőr-, mind a zsigeri-(kala-azar) Leishmania-fertőzést **stibogluconattal** kezelik, amely egy ötértékű szerves antimón-vegyület és a parazita tiolcsoportjaival reakcióba lépve csökkenti az ATP termelést. A **pentamidint** és **amphotericint** (40. fejezet) második választásként alkalmazzák.

TRYPANOSOMIASIS

Az afrikai trypanosomiasist (álomkór) a cecelég terjeszti, és a *Trypanosoma gambiense* vagy a *T. rhodesiense* fertőzésnek köszönhető. A **suramin**, ismeretlen hatásmechanizmussal elpusztítja a parazitákat a vérben és nyirokcsomókban és a betegség korai szakaszában gyógyító hatású. A vér-agy-gáton nem jut át, és a neurológiai panaszokra hatástalan.

43. A daganatos megbetegedések gyógyszerei



A daganatos betegek kezelésének célja a betegség gyógyítása, vagy ha az nem lehetséges, akkor a tünetek hatékony enyhítése (palliatív kezelés). Számos rákos megbetegedés, mint lokalizált tumoros góc található a szervezetben de az éppen szóródott tumort gyakran sem a műtéti beavatkozás, sem a radioterápia nem képes elpusztítani. Éppen ezért az egyik terápiás törekvés az, hogy már a diagnózis megállapításakor kombinálják a szisztémás és lokális kezelést.

A rákos megbetegedések kezelésére alkalmazott gyógyszerek a sejtproliferációt gátolják. Éppen ezért toxikusak, mind a tumorsejtekre, mind az osztódó, egészséges sejtekre nézve, de különösen a *csontvelőt*, a *gyomor-bél epitheliumot* és a *haj folliculusokat* illetően. A citotoxikus szerek **szelektivitása** annak köszönhető, hogy malignus tumorokban a daganatsejtek nagyobb hányada osztódik, mint az ép szövetekben.

A daganatellenes szereket a celluláris makromolekulák szintézisújtára gyakorolt hatása alapján csoportosítjuk (*ábrán fent*). Egyes vegyületek csak a sejtciklus bizonyos szakaszában hatékonyak (**fázis-specifikus szerek**, *ábrán balra*), míg mások (**ciklus-specifikus szerek**, *ábrán jobbra*) az egész sejtciklus során citotoxikusak (*alsó ábra*).

Az **alkilezőszerek** (*fent jobbra*) pillanatszerűen kovalens kötéseket

alkotnak. A DNS bázisaival lépnek reakcióba úgy, hogy a kettős spirál két oldala közötti keresztkötésekkel gátolják a sejtosztódást. Különböző *Streptomyces* törzsekből számos **antibiotikumot** izoláltak (*jobbra középen*), amelyek szintén kölcsönhatásba lépnek a DNS-sel és széles körben alkalmazzák őket, mint daganatellenes szereket. Néhány citotoxikus vegyület a DNS-szintézist befolyásolja (*balra fent*). Ezek a vegyületek **antimetabolitok** és a purin-, vagy a pirimidin-szintézist gátolják. Az antimetabolitok közé tartozik a folsav-antagonista methotrexat is. A **vinca-alkaloidok** (*lent balra*) a mitotikus orsó kialakulásához szükséges mikrotubuláris proteinekhez kötődve gátolják a mitózist. A daganatellenes szerek egyéb csoportjába tartozik pl. a procarbazin. A **szteroid hormonokat** és a hormon-antagonistákat (*lent jobbra*) gyakran alkalmazzák a tumorok kezelésében. A citotoxikus vegyületek **kombinációja** bizonyos rákos megbetegedések kezelésében (pl. Hodgkin-kór) feltűnő módon sokkal sikeresebb, mint a monoterápia.

A citotoxikus szerek alkalmazása kellemetlen, sőt akár életveszélyes **nemkívánatos mellékhatásokkal** társulhat. Az egyes szerek időnként specifikus toxikus hatással rendelkeznek, de az általános nemkívánatos mellékhatások számos szer esetében közösek, mint pl. hányinger, há-

nyás (antiemetikumokkal, pl. prochlorperazinnal, dexamethasonnal és ondansetronnal csökkenthető), orális és intestinalis ulceratio, hasmenés, alopecia és csontvelőszuppresszió, amely a vér bármely alakos elemének termelődését csökkentheti. A leukopenia az opportunistá fertő-

GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓK

Az intermittáló gyógyszer-kombinációs kezeléssel gyakran sokkal jobb eredmény érhető el, mint a folyamatos monoterápiával. Ennek ésszerű magyarázata, hogy a különböző toxikus hatásokkal és eltérő biokémiai támadáspontokkal rendelkező vegyületek kombinációja nagyobb anti-tumor-aktivitást mutat, míg toxicitásuk nem additív. Például a mustár-nitrogén, a vincristin (oncovin), a procarbazin és a prednisolon (MOPP) a Hodgkin-kóros betegek 80%-nál eredményez javulást, míg ugyanezeket a vegyületeket önmagukban alkalmazva a javulás a betegek kevesebb mint 40%-ánál következik be.

SZELEKTIVITÁS

A tumorelles vegyületek szelektivitása rendkívül csekély. Jótékony hatásuk attól függ, hogy a kezelést követően a csontvelősejtek gyorsabban regenerálódnak-e, mint a tumorsejtek. A csontvelő regenerációját követően további szermennyiség adható, és mivel minden egyes kezelés alkalmával a tumorsejtek adott mennyisége pusztul el, a tumort végül is el lehet pusztítani. A gyakorlatban a tumorok kemoterápiára adott válasza a „gyógyult”-tól (pl. akut lymphoblastos leukaemia gyermekekben) a teljes mértékben refrakter kategóriák között mozog (pl. colorectalis carcinoma, melanoma).

ALKILEZŐSZEREK

Ezeket a vegyületeket széles körben alkalmazzák a rák kemoterápiájában. Tartós használatuk gyakran súlyosan befolyásolja a gametogenezist, így a legtöbb férfi tartósan sterilé válik. A vegyületek főként az akut, non-lymphocytás leukémiában és lymphomákban alkalmazhatók. A **cyclophosphamid** a májban metabolizálódva számos aktív metabolitá alakul. Egyik metabolitja, az akrolein, súlyos komplikációként időnként haemorrhagiás cystitist okoz. Intravénásan adott 2-merkaptotán-szulfonát nátrium (mesna) megvédi a hólyagot azáltal, hogy a vesében az akroleinhez kapcsolódik. A cyclophosphamidot széles körben alkalmazzák a legkülönbözőbb tumorok kezelésére, rendszerint kombinációban más szerekkel. A **chlorambucil** orálisan alkalmazható. Enyhébb nemkívánatos mellékhatásai miatt a többi alkilezőszert kezdi kiszorítani. A **mustárnitrogént** Hodgkin-kórban adják intravénásan. Erősen toxikus és súlyos hányást okoz.

CITOTOXIKUS ANTIBIOTIKUMOK

A **doxorubicin** az egyik legsikeresebb tumorelles szer, akut leukemiákban, lymphomákban és a legkülönbözőbb szolid tumorokban alkalmazzák. A doxorubicin antraciklin származék, amely a DNS szomszédos bázispárjai közé tud ékelődni (intercalatio). Gátolja a DNS- és RNS-szintézist, feltehetően a topoizomeráz II-n hatva és/vagy szabadgyök képződés révén. Magas kumulatív dózisa cardiotoxikusak, feltehetőleg azért, mert oxigén-szabadgyökök képződnek és ezek kataláz enzim hiányában nem inaktiválódnak a szívben.

VINCA-ALKALOIDOK

A **vincristint** akut lymphoblastos leukaemiában, lymphomákban és egyes szolid tumorokban alkalmazzák. A perifériás és a vegetatív ide-

zések fokozott rizikójával társul. A thrombocytopenia vérzésekhez vezet, és a csökkent vörösvértest-képződés anaemiát okoz. A **vincristin** és a **bleomycin** kivételek, mivel nem okoznak myeloszuppressziót.

gekre toxikus hatású. A **vinblastint** a lymphomák és a testicularis teratomák kezelésére alkalmazzák. A vincristinnél nagyobb mértékben okoz myeloszuppressziót, de kevésbé neurotoxikus.

ANTIMETABOLITOK

Folsav-antagonisták. A **methotrexat** kompetitíve gátolja a dihidrofolsav-reduktázt, és ezzel megakadályozza a tetrahidrofolsav és a metilén-tetrahidro-folát koenzim regenerációját, amelyek nélkülözhetetlenek a deoxi-uridilsav timidilsavvá történő átalakulásához. Mivel a gyorsan osztódó sejtekben a DNS-szintézishez bőséges mennyiségű deoxi-timidilát szükséges, ezért ily módon a methotrexat gátolja a sejt-osztódást. Az akut lymphaticus leukaemiában, lymphomákban és néhány solid tumorban alkalmazzák.

Antipirimidinek. A **fluorouracil** fluoro-deoxi-uridilsavvá alakul, ami gátolja azt a timidilát-szintetáz enzimét, amely a timidilsav deoxi-uridiláttá történő átalakulásáért felelős. Ez, a rendelkezésre álló timidilsav mennyiségének csökkentésével rontja a DNS-szintézist. A fluorouracilt általában iv. adják és a szolid tumorok, különösen az emlőrák kezelésére alkalmazzák. A metasztatizáló colon tumor kezelésére is ezt a szert adják. A **cytarabint** akut leukaemiában és lymphomákban alkalmazzák.

Az **antipurinok** ismeretlen hatásmechanizmus révén károsítják a purin-nukleotidok szintézisét. A **mercaptapurint** akut leukaemiában fenntartó terápiára alkalmazzák.

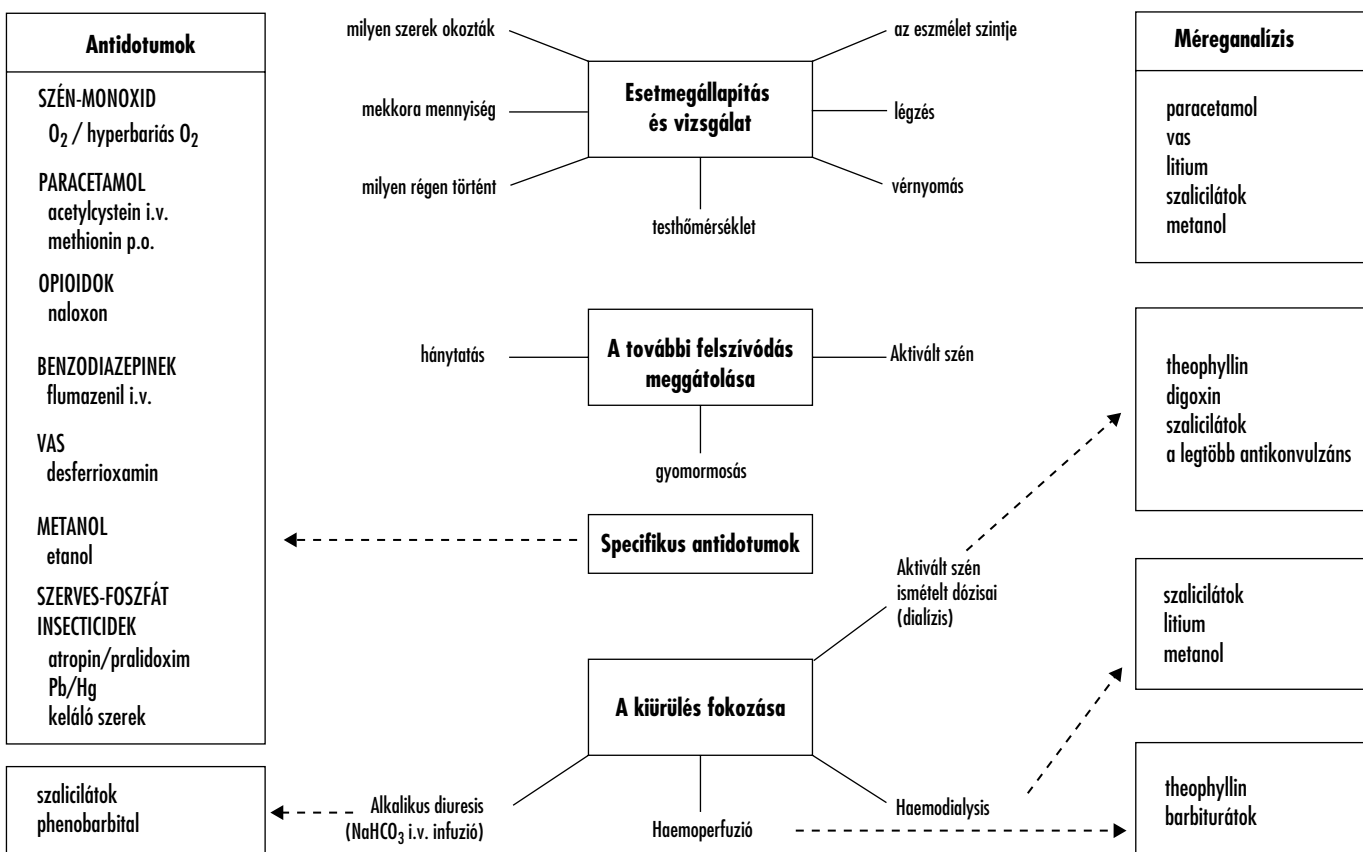
HORMONOK

A **glükokortikoidok** (pl. **prednisolon**) a DNS-szintézissel interferálva gátolják a sejtosztódást. A leukaemiák, lymphomák és az emlőrák kezelésére széles körben alkalmazzák. **Nemi hormonok és antagonistáik.** Néhány tumor, különösen az emlő- és prostata-carcinoma növekedése részben hormonfüggő. A hormontermelő mirigy eltávolítása (pl. orchietomia prostata-carcinomában), ellentétes hatású hormonok, vagy antagonisták alkalmazása a tumor visszafejlődését válthatja ki. A **tamoxifen**, mint ösztrogén-antagonistát, széles körben alkalmazzák a postmenopausalis metasztatizáló emlőrákok kezelésére. Prostata-rákban a **stilboestrol** helyett gonadotrophin-releasing hormon (GnRH) analógokat (pl. **buserelin**) alkalmazzák, amelyeknek kevesebb a mellékhatásuk. A GnRH analógok folyamatos adagolása paradox módon gátolja a luteinizáló hormon (LH) szekrécióját, ezáltal csökkentve a tesztoszteron felszabadulást. Természetesen a hormonok hatása rendszerint átmeneti, mivel végül is a hormonfüggetlen sejtek dominálnak.

IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK

Ezeket a vegyületeket szervátültetést követően a szövetkilökődés megelőzésére, valamint autoimmun és kollagén megbetegedések kezelésére alkalmazzák. Az **azathioprin** a szervezetben merkaptó-purinná alakul és **prednisolonnal** kombinálva széles körben alkalmazható. A glükokortikoidok leginkább a polimorf- és makrofág-aktivitásokat befolyásolják. A **cyclosporin** hatásos immunszuppresszívum, amelyet különösen az átültetett szervek és szövetek kilökődésének megakadályozására alkalmazzák. Nem myelotoxikus, de vesekárosodást okozhat.

44. Mérgezősések



A **Co-proxamol***, a **paracetamol** önmagában és a **triciklusos antidepresszánsok** azok a leggyakoribb szerek, amelyek halálos önmérgezést okozhatnak. Ugyanakkor, a fatális önmérgezést kiváltó leggyakoribb ok, különösen férfiaknál, a személygépkocsi kipufogójából származó **szén-monoxid**. A két, vagy több gyógyszerrel történő önmérgezés nem ritka és az esetek 50%-ban ebben az alkohol is szerepet játszik. A legtöbb esetben a szándékos önmérgezés segítség kiáltást (para-öngyilkosság) jelent, mégis évente több mint 3000 ember követ el sikeres öngyilkosságot mérgezés révén. A kórházakban az öngyilkosok mortalitása kevesebb, mint 1%. A balesetből bekövetkező mérgezősések zömmel kisgyermeknél (5 év alatt) fordulnak elő és rendszerint gyógyszerrel vagy a háztartásban alkalmazott kemikáliákkal történnek (pl. hypo), amit elérhető helyen maradt. A mérgezősést mutató betegeken azonnali tünetfelmérést kell végezni (*fent*), beleértve a gyors de óvatos klinikai vizsgálatot. Fontos kizárni a kóma és az abnormális magatartás (pl. fejsérülés, epilepszia, diabetes) egyéb okait. A betegek legtöbbször, aki önmérgezősését feltárta, csak **általános ellátást** igényel. A szerek

megállapítása ritkán szükséges a sürgősségi ellátásban, de bizonyos szerek esetében (*jobbra fent*) a beteg klinikai állapota nem biztos, hogy tükrözi a túladagolás mértékét és a plazma koncentráció befolyásolhatja az életmentő technikák alkalmazását (*lent középen*) vagy azt, hogy milyen **specifikus antidotumokat** adjunk (*balra*).

A szerek további felszívódását csökkenthetjük, ha ipecacuanha sziruppal hányást váltunk ki (csak eszméleténél lévő betegnél), vagy gyomorleszívást és **gyomormosást** alkalmazunk. A gyomrot a szer elfogyasztását követő lehető legrövidebb időn belül ki kell mosni, a legtöbb szer esetében ugyanis a felépülés annál valószínűbb. A gyomormosást gyakran csupán 4 órával alkalmazzák a szer bevételeét követően, de triciklusos antidepresszánsok esetében 10 (és más szerek, amelyek lassítják a gyomor kiürülését), míg aspirin esetében 24 órával a szer bevételeét követően is hatásos lehet. **Aktív szén** orális adása tovább csökkenti a szer felszívódását. **Az eliminációt fokozó** technikák szerepe korlátozott, de a súlyosan mérgezett betegeknél jelentőséggel bír.

* Paracetamol + dextropropoxyphene.

ABSORBICÓ CSÖKKENTÉS

Hánytatás. Az ipecacuanha szirup a betegek 90%-ban 30 percen belül hányást vált ki. Csak eszméletnél lévő betegnél alkalmazható és gyerekeknek előnyben részesítendő, mivel a gyomormosás kellemetlenségét a gyerek nehezen tűri.

A *gyomorleszívás és -mosás* sokkal hatékonyabb, mint a hánytatás és az eszmélet vesztett beteg esetében az egyetlen megoldást jelenti. A gyomorba egy orogastricus szondát juttatnak, majd a gyomrot 300–600 ml vízzel kimossák (3–4-szer). Ha a beteg eszmélet vesztett, akkor a légutakat egy mandzsettás endotrachealis csővel védeni kell. Aktív szenet (50 g) hagynak a gyomorban, hacsak orális antidotumot nem adnak (a szén ugyanis megkötí mind az antidotumot, mind a szert). Korrozív szerek vagy petróleummérgezés esetében a gyomormosás és a hánytatás kontraindikáltak.

Az aktív szén nagyon finom pórusú fekete por, amely a tömegéhez viszonyítva (1000 m²/g) aránytalanul nagy felülettel rendelkezik. Számos gyógyszert megköt és 10 g szén kb. 1 g gyógyszert képes abszorbeálni. A szén nem abszorbeálja a vasat, a lítiumot, a korrozív szereket és a szerves oldószereket.

ELIMINÁCIÓ FOKOZÁSA

Az elimináció növelése lerövidítheti a felgyógyulási időt, de kevés a bizonyíték hogy megváltoztatná a morbiditást, kivéve a súlyosan kómás betegekben (IV-es fokozatú kóma).

Aktív szén ismételt dózisa. Az aktív szén ismételt orális dózisaik fokozhatják az eliminációt gastrointestinalis dialízis révén. A módszer előnye, hogy nagyon biztonságos (kivéve ha aspirálják).

Alkalikus diuresis. A vizelet NaHCO₃ adással (intravénás infúzió) lúgossá tehető (pH 7,5–8,5). Ez ionizálja a gyenge savakat, pl. az aspirint a vese tubulusokban és csökkenti a reabszorbciót. Ehhez hasonlóan, a savas diuresis hasznos lehet bázikus tulajdonságú szerek mérgezése esetén, mint pl. az amfetamin és az „ecstasy”. Erőltetett alkalikus diuresis nagy térfogatú intravénás NaHCO₃ tartalmú oldattal veszélyes és ma már nem ajánlott.

A *hemodialízis és hemoperfúzió* invazív technikák, mivel egy artéria és egy véna (rendszerint a kézen) kanülálása szükséges hozzá, hogy átmenetileg testen kívüli keringést hozzanak létre. A haemodialízisben a szer a koncentráció gradiensnek megfelelően megy át a dializáló membránon és a dializáló oldatban távolítható el. A haemoperfúzióban a vér aktív szenet, vagy gyantát tartalmazó oszlopon megy keresztül, amelyhez a szer abszorbeálódik. Ezek a technikák jelentős rizikóval járnak (haemorrhagia, légembólia, infektio, perifériás arteriák elvesztése).

ASPIRIN

A szalicilát mérgezés tünetei a fülzúgás, a hiperventilláció és a verejtékezés. A kóma ritka és igen súlyos mérgezésre utal. A sav-bázis zavarok bonyolultak, mivel az aspirin stimulálja a légzési központot, légzési alkalózist okoz, de szétkapcsolja az oxidatív foszforilációt is, amely metabolikus acidózist okozhat. Az azonnali ellátás magába foglalja a plazma szalicilát koncentrációjának, az elektrolitoknak és a vér gázoknak

a meghatározását. A gyomormosás az elfogyasztást követő 24 órán belül érdemleges, amelyet aktív szén adása követ. Súlyos szalicilát mérgezés (a plazma koncentráció 500 mg/l felett) vizelet alkalizációt igényel. Nagyon súlyos mérgezésben haemodialízis a kezelési lehetőség.

PARACETAMOL

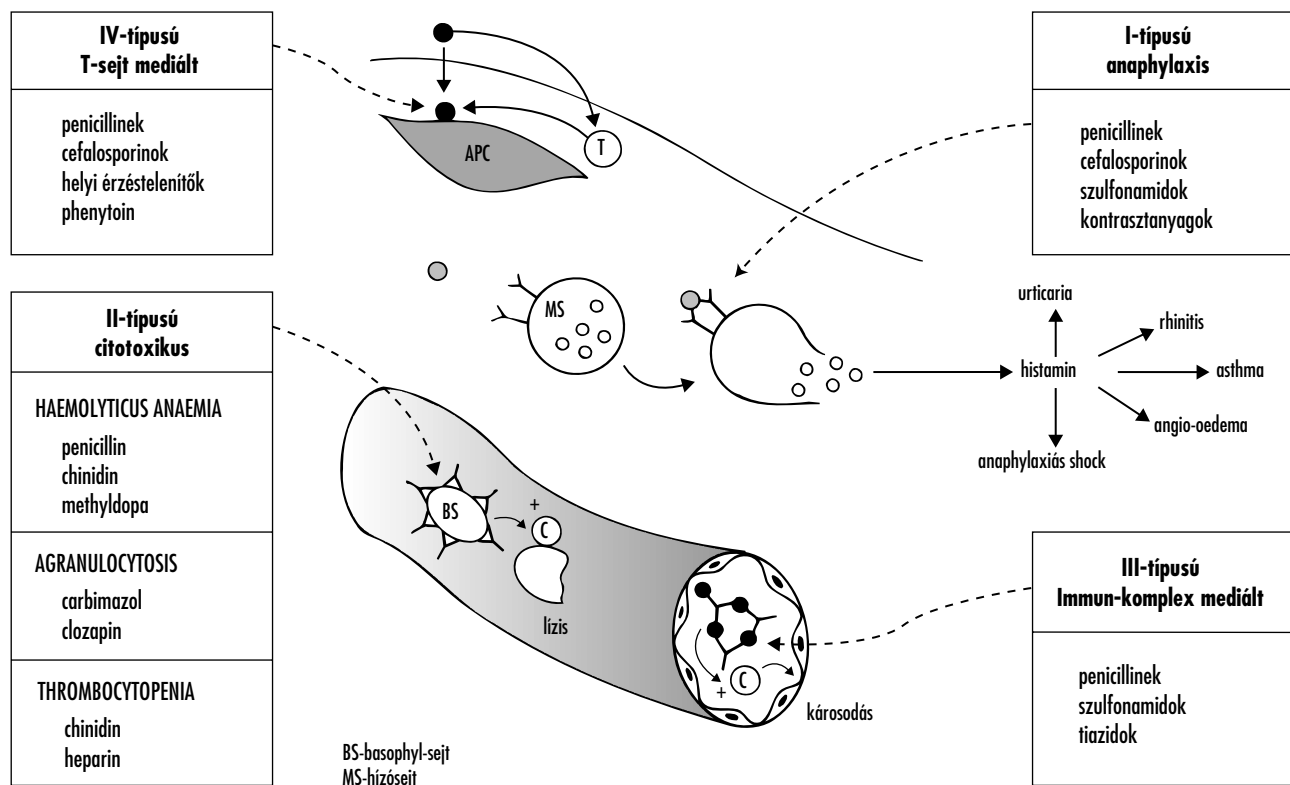
Paracetamol mérgezésben a betegek tünetmentesek lehetnek, vagy csak hányingerre és hányásra panaszkodnak, de 48–72 órával később viszonylag kis mennyiség (több mint 10 g, 20–30 tableta) fatális májsejt necrosist okozhat. Normál esetben a paracetamol, zömmel a májban történő konjugációs reakcióval metabolizálódik, de nagy dózis telítheti ezt az utat és a gyógyszer reaktív (toxikus) kinon intermedierré (N-acetil-benzokinon-imin) oxidálódik. A kinont glutationnal kombinálva lehet inaktíválni, de a nagy dózisú paracetamol kiüríti a máj glutationraktárait és a reaktív kinon kovalensen kötődik a sejt proteinek tiol-csoportjához és megöli a sejtet. Az **acetil-cisztein** (intravénás, vagy orális) és a **metionin** (orális) potenciális életmentő antidotumok paracetamol mérgezés esetén, mivel fokozzák a máj glutation szintézisét. Azok a betegek, akik túladagolták a paracetamolt azoktól azonnal vérmintát kell venni gyors plazma koncentráció meghatározáshoz, azért hogy az antidotumot be lehessen adni. Ha kevesebb mint 4 óra telt el a bevétel óta, a gyomrot ki kell üríteni. A döntés, hogy az antidotummal a kezelést tovább kell-e folytatni, attól függ, hogy a plazma paracetamol koncentráció hogyan illeszkedik ahhoz a nomogramhoz, amely egyesíti a 200 mg/l 4 óránál és a 30 mg/l 15 óránál görbéket. Ez a nomogram számos fatális és nem fatális mérgezési eset vizsgálati eredményén alapul, amelyet még akkor végeztek, mielőtt a hatékony kezelés lehetővé vált. Ha a beteg gyógyszer koncentrációja e „200-as vonal” felett van, akkor az antidotum kezelést folytatják. Azok a betegek, akik enzimindukáló szert szedtek (beleértve az alkoholt is) azoknál fokozott a rizikó és ezeknek a betegeknek az antidotumot akkor is adják, ha a paracetamol plazma koncentráció a „100-as vonal” felett van (100 mg/l 4 óránál és 15 mg/l 15 óránál). Ha a bevétel ideje kevesebb mint 4 óra akkor a plazmakoncentráció megbízhatatlan, mivel a paracetamol abszorbciója tovább folytatódik. A leghatékonyabb antidotum az acetil-cisztein, amelyet a paracetamol bevételt követő 8 órán belül intravénásan adnak. Nemkivánt mellékhatások, beleértve az anaphylactoid reakciót, a betegnek kb. 15%-nál fordul elő.

Az **opioidok** kómát, túhegy pupillát és légzés depressziót okoznak. Ezek a hatások specifikusan antagonizálhatók **naloxonnal**, amely ismételt dózisokban intravénásan adható, amíg a ventiláció nem válik megfelelővé. A naloxonnak rövidebb a felezési ideje, mint a többi opioidnak és a toxicitás így újra előjöhethet, szükségessé téve további dózisokat. A naloxon az opioid addiktoknál akut elvonási tüneteket okozhat.

Triciklikus antidepresszánsok

A túladagolásból eredő toxicitás zömmel a centrális antikolinerg hatásból (légzés depresszió, hallucináció, konvulzió) és a kardiotoxicitásból ered. A legtöbb beteg csak megfigyelést igényel vagy egyszerű támogató ellátást, mint pl. oxigén a hipoxia korrekciójára. A leggyakoribb arrhythmia a sinus tachycardia, amely az atropinszerű hatásnak köszönhető. A QRS komplex megnyúlása (kinidin szerű hatás) rossz jel és előre jelezheti a konvulziót, amely intravénás **diazepam**mal vagy **chlormethiazollal** befolyásolható.

45. Nemkívánt gyógyszerhatások



A nemkívánt (ártalmas) gyógyszerreakciók gyakoriságát nehéz meghatározni, de az általános gyakorlat szerint az akut kórházba kerülések 5%-a nemkívánt gyógyszerhatástól ered. A kórházakban a betegek 20%-ánál tapasztalnak nemkívánt gyógyszerhatást, és bár ezek ritkán életveszélyesek, 0,5–1%-ra teszik a kórházi betegek ez okból bekövetkező halálát. A nemkívánt gyógyszerhatások zömét **dózisfüggő**, vagy **dóztól független** csoportba lehet osztani. Az utóbbi ritkán fordul elő és gyakran immunológiai alapja van. Néhány gyógyszer esetében fokozott a születési rendellenesség (teratogén), vagy a tumor (karcinogén) előfordulási valószínűsége. Néhány gyógyszer folyamatos adagolása adaptív változásokhoz vezet, és a szer leállítása nem várt elvonási hatásokat (pl. benzodiazepinek – insomniá, anxiétás, kortikoszteroidok – akut adrenális insufficiencia) hoz létre.

A **dózisfüggő** (A típusú) nemkívánt gyógyszerhatások előreláthatók és a szer farmakológiai hatásához szükségesnél nagyobb mennyiség (pl. inzulin kiváltott hypoglycaemia, heparinnal előidézett vérzékenység), vagy néha egy szer nem várt párhuzamos hatása (pl. morfin okozta légzésdepresszió) okozza. A dózisfüggő nemkívánt gyógyszerhatások gyakran olyan gyógyszerekkel fordulnak elő, amelyeknek lépcsős dó-

zis-hatásgörbéje van és/vagy kicsi a különbség a terápiás és a toxikus dózisok között (azaz, alacsony a **terápiás index = toxikus dózis/terápiás dózis**). A gyakran használt és alacsony terápiás indexű szerek az **antikoagulánsok**, a **hipoglikémiás szerek**, a **digoxin**, az **antiarrhythmiai szerek**, az **aminoglikozidok**, a **xantinok**, a **citotoxikus** és **immunszuppresszív szerek**. A dózisfüggő a nemkívánt gyógyszerhatások rendszerint a helytelen dozizálásnak (túl magas), vagy a megváltozott farmakokinetikának, rendszerint a csökkent gyógyszer eliminációnak (pl. vese elégtelenség) tulajdoníthatók. A **gyógyszerinterakció** a nemkívánt gyógyszerhatások 10-20%-ban játszik szerepet és különösen az idősek-nél gyakori, akiknél sokkal valószínűbb, hogy többféle gyógyszert kapnak a különféle betegségeikre.

A **dóztól független** (idiosyncrasiás, B típusú) nemkívánt gyógyszerhatások viszonylag ritkák, de megjósolhatatlanok és szemben a dózisfüggő nemkívánt gyógyszerhatásokkal tekintélyes a mortalitásuk. A gyógyszer allergia túlérzékenységi reakciókat (I–IV típusok) (ábra) foglalhat magába, de a többi reakció nehezen osztályozható. Az anaphylaxis a leggyakoribb súlyos gyógyszer-allergia és potenciálisan halálos kimenetelű.

DÓZISFÜGGŐ (A TÍPUSÚ) NEMKÍVÁNT GYÓGYSZERHATÁSOK

Farmakokinetikai különbségek

A gyógyszerek eliminációja igen különböző a normál egyedeknél és a genetikai faktorok csökkenthetik a szer eliminációját és nemkívánt

gyógyszerhatást okozhatnak (pl. a succinylcholin elnyújtott apnoét vált ki a pseudo-kolinészteráz hiányos betegekben; 4. fejezet). A vesebetegség akkumulációt és toxicitást eredményezhet, ha a szer glomerulus filtrációval, vagy tubuláris szekrécióval (pl. gentamicin és más aminoglikozidok, digoxin, amphotericin, captopril) választódik ki.

Gyógyszer kölcsönhatás alatt az egyik gyógyszer hatásának egy másik által bekövetkező módosítását értjük, amelyben **farmakodinamikai** és **farmakokinetikai** mechanizmusok játszanak szerepet. A meredek dózis-hatásgörbéjű és a súlyos, dózisfüggő toxicitású szerek esetében különösen valószínű, hogy nemkivánt gyógyszerhatás fog fellépni (pl. azok, amelyeknek alacsony a terápiás indexe, *túlso oldal*)

Farmakodinámiai kölcsönhatások

A farmakodinámiai kölcsönhatások a leggyakoribbak és rendszerint a mechanizmusuk egyszerű. Így, a hasonló hatású szerek pl. benzodiazepinek és az alkohol, additív hatást hoznak létre és súlyos központi idegrendszeri depresszió alakulhat ki. Megfordítva, a gyógyszereknek lehetnek ellentétes hatásaik, pl. az asthmás betegben a β -blokkolók felgüsztezik a β -agonisták (és a teofillin) hatását és súlyos, vagy akár fatális asthmát is kiválthatnak.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Az **abszorpciót** azok a szerek befolyásolhatják, amelyek növelik (pl. metoclopramid), vagy csökkentik (pl. atropin) a gyomor kiürülési sebességét. Az orális fogamzásgátlók (különösen az alacsony dózisú ösztrogén) enterohepaticus körforgása antibiotikumokkal csökkenthető és terheltséget eredményez (az antibiotikumok előlik azokat a bél baktériumokat, amelyek normál esetben az epével kiválasztott konjugátumokból felszabadítják a szteroidot.)

Megoszlás. Számos gyógyszer kötődik a plazma albuminokhoz és onét egy másik gyógyszer leszoríthatja. Néhány gyógyszer kivételével (pl. warfarin, phenitoin, tolbutamid), amelyek több mint 90%-ban kötődnek, a gyógyszerek ilyen mechanizmussal történő leszorításának kicsi a gyakorlati következménye, mivel a fokozott elimináció gyorsan csökkenti a szabad gyógyszer plazma szintjét az eredeti értékre.

Metabolizmus. A máj enzimek idukciója egy második gyógyszerrel (pl. phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, rifampicin) csökkentheti az ugyanazzal az enzimmel metabolizált gyógyszerek hatékonyságát (pl. warfarin). Az enzim gátlók (pl. cimetidin) fokozzák a warfarin hatását és phenytoin és theophyllin toxicitást okozhatnak. Más példák a 4. fejezetben kerülnek tárgyalásra.

Kiválasztás. A gyógyszerek a proximális tubulusokban ugyanazon a transzport rendszeren osztozhatnak. Így, a probenecid kompetitív csökkenti a penicillin kiválasztását. A tiazidok és a kacsdiuretikumok csökkentik a nátrium reabszorpciót, ezzel a proximális tubulusokban kompenzatórikusan növelik az egyértékű ionok reabszorpcióját. Ez a folyamat következhet be a lítium akkumulációnál és a lítium terápián lévő betegeknél súlyos toxicitás léphet fel. A „káliummegtakarító” diuretikumok kálium pótlással és/vagy angiotenzin-konvertáz-enzim (ACE) gátlókkal kombinálva hyperkalaemiát okoznak.

DÓZISTÓL FÜGGETLEN (IDIOSYNCRASIÁS, B TÍPUSÚ) NEMKIVÁNT GYÓGYSZERHATÁSOK

A gyógyszerekre bekövetkező **túlérzékenységi reakciók** (gyógyszerallergia) háttérben immunológiai reakciók állnak. A nagy molekulák, pl. vaccináknak, inzulin, dextrán maguk is immunogének lehetnek, de a legtöbb gyógyszer kis molekula és saját maga nem antigén. Bizonyos betegeknél (nem ismert melyben) ezek a szerek, vagy a metabolitjaik hapténként hatnak és a szöveti fehérjékkel kapcsolódva antigén konjugátumot képeznek. Az antigén elindítja az antitest szintézist és a későbbi gyógyszer expozíció beindítja az immunológiai reakciót (pl. bőr-

kiütés, anaphylaxis). Bár a gyógyszerallergia előre megjósolhatatlan, az atopiás betegségekben (szénanátha, asthma, ekzema) szenvedett betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő.

Az **anaphylaxis I típusú reakció**, amelyben a gyógyszer (\odot) kölcsönhatásba lép a hízó- és basophyl-sejtekhez kötött IgE-vel, és hisztamin és egyéb mediátorok felszabadulását indítja el (*11. fejezet*). Azok közé a szerek közé, amelyek ezt az életveszélyes reakciót (*fent jobbra*) okozzák, tartozik a penicillin, amely az anaphylaxiás halálesetek 75%-ért felelős. Néhány gyógyszer (pl. bizonyos kontraszt anyagok) anaphylaxiszerű (anaphylactoid) reakciót képesek produkálni az első alkalmazáskor.

Vér dyscrasia (rendellenes összetétel). Azok a gyógyszerekre bekövetkező allergiás reakciók, amelyek vér dyscrasiát okoznak (lent balra) **II típusú citotoxikus** reakciót vonnak maguk után. A keringő IgM vagy IgG típusú antitestek kölcsönhatásba lépnek a vesejt membránhoz kapcsolódott gyógyszerrel (haptén) és antigén komplexet alkotnak (\rightarrow). A komplement (\odot) aktiválódik és sejt lízist okoz. Néhány gyógyszer megjósolhatóan vér dyscrasiát okoz. Például, a legtöbb citotoxikus daganatellenes szer (*43. fejezet*) gátolja a sejt osztódást a csontvelőben és a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányos betegeknél nagy az esélye a haemolyticus anaemiára, ha primaquint (*42. fejezet*) kapnak.

A **szérum betegség III típusú reakció**, amelyet néhány gyógyszer (*lent jobbra*) vált ki és amelyben a keringésben lévő antitest (IgG) kötődik a hapténprotein antigén komplexszel. A létrejövő komplexet, ahelyett hogy normálisan eltávolítanák a falósejtek, ott hagyják a szövetekben vagy a keringésben. A falósejtek és a komplement (\odot) aktiválódnak, gyulladást okoznak és károsítják a kapillaris endotheliumot. Ez különösen súlyos, ha a komplexek megakadnak az életfontosságú véregek (pl. vese glomerulusok) falában. A betegség tünetei láz, arthritis, urticaria és lymphadenopathia.

Bőrkiütések. A gyógyszerek (*fent balra*) a bőrkiütések széles skáláját okozzák, amelyek közül néhány életveszélyes, de egyben természetesen ritka is, pl. toxikus epidermalis necrolysis (35%-os mortalitás). A **IV típusú sejt-mediált** reakciókban a T-lymphocyták (\odot) egy haptén-protein komplex révén érzékenyítődnek. Amikor a lymphocyták kapcsolatba kerülnek az antigén tartalmú sejttel (APC) gyulladáshoz kapcsolódó reakció jön létre. Ha az antigén (\bullet) átjut a bőrön (pl. antibiotikum tartalmú krém), az érintkezésre való érzékenység oedemát, ekzematás kiütéseket okozhat az alkalmazási helyen.

TERATOGENESIS

A teratogenesis olyan magzati fejlődési rendellenesség, amelyet a terhesség első harmadában szedett gyógyszer okoz. A legtöbb gyógyszer, néhány kivétellel, átjut a méhlepényen, ezért ha lehetséges, kerülni kell a gyógyszerek alkalmazását a terhesség alatt. Az ismert teratogén szerek közé tartozik az alkohol (magzati alkohol szindróma), a rákellenes szerek, a warfarin (többszörös veleszületett defektus), a valproat, a carbamazepin (velőcső defektus és más antikonvulzánsok valamint a tetra-ciklinek (gátolják a csont növekedést).

KARCINOGENESIS

A gyógyszerek indukálta tumorok valószínűleg nagyon ritkák, mivel a gyógyszeripar nagy erőfeszítéseket tesz, hogy ne kerüljön piacra karcinogén gyógyszer. A kémiai karcinogenesis mechanizmusa rendszerint ismeretlen, de az immunuszuppresszió (pl. azathioprin prednisolonnal) jelentősen fokozza a lymphomák kialakulásának kockázatát. Az alkiláló szerekről (pl. cyclophosphamid) azt feltételezik, hogy „géntoxicitást” mutatnak és nem-lymphocytás leukaemiát okozhatnak.

Összefoglaló az egyes fejezetek hatástani csoportjaihoz kapcsolódó és Magyarországon törzskönyvezett gyógyszerkészítményekről

A függelékben a Magyarországon törzskönyvezett készítményeket a hatóanyag-tartalmuk alapján csoportosítottuk. A hatóanyagok nevét a nemzetközi szabadnév (INN) latin alakjában adtuk meg.

Az egyes táblázatokon belül a könnyebb tájékozódás végett az ATC-rendszer alapján csoportosítottuk a vegyületeket, és a főbb ATC-kódokat is feltüntettük.

A függelékben alkalmazott rövidítések:

alk.el.	= alkalmazási előírat
amp.	= ampulla
caps.	= capsula
drg.	= draszté
fenn.	= fenntartó dózis
gran.	= granulatum
im.	= intramuscularis
inf.	= infusio
inj.	= injectio
iv.	= intravénás
liof.	= liofilizátum
max.	= maximum
mg/ttkg	= mg/tesztömeg-kg
mill.	= millió
NE	= nemzetközi egység
rect.	= rectalis
sc.	= subcutan
sol.	= solutio
supp.	= suppositorium
susp.	= suspensio
tabl.	= tabletta
+	= összetett készítmény

BMS	= Bristol-Myers Squibb
MSD	= Merck Sharp & Dohme
Novartis CV	= Novartis Ciba Vision
Novartis CH	= Novartis Consumer Health
Richter	= Richter Gedeon Rt.
Roche CHD	= Roche Consumer Health Division
SB	= SmithKline Beecham Pharmaceuticals
SB CH	= SmithKline Beecham Consumer Healthcare
Pharmaceut.	= Pharmaceuticals

Felhasznált irodalom:

Pharmindex MediCD 2000, MediMedia Információs Kft. és DokiNET Kft., Budapest, 2000
Gyógyszer Kompendium 2000, MediMedia Információs Kft., Budapest, 2000
Gyógyszerek, tápszerek ATC sorrendben, Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Budapest, 1999
Vademex 1999, Melinda Kiadó és Reklám ügynökség Kft., 1999

5. Helyi érzéstelenítők

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Helyi érzéstelenítők (N01B)</i>				
aethylum chloratum	Chloroethyl	Dr. Henning	spray	a bőrre sugárban
articainum + epinephrinum	Ultracain DS forte	Aventis	inj.	40-80 mg
articainum + glucosum	Ultracain hyperbar	Aventis	inj.	50-100 mg
bupivacainum	Bucain Bucain hyperbar Marcain Marcain Spinal Heavy Marcain spinal	Curasan Pharma AstraZeneca	inj. inj. inj. inj. inj.	A beavatkozás helyétől, módjától függően. Lásd alk. el.
bupivacainum + epinephrinum	Marcain 0,25% – Adrenalin 0,0005% inj. Marcain 0,5% – Adrenalin 0,0005% inj.	AstraZeneca	inj. inj.	A beavatkozás helyétől, módjától függően. Lásd alk. el.
lidocainum	Lidocain 1,2%	Egis	inj.	A beavatkozás helyétől, módjától függően. Lásd alk. el.
lidocainum + epinephrinum	Lidocain 2% – Adrenalin 0,001% inj.	Egis	inj.	A beavatkozás helyétől, módjától függően. Lásd alk. el.
procainum	Prokain 1%	Human	inj.	A beavatkozás helyétől, módjától függően. Lásd alk. el.

6. A neuromuscularis junctiora ható gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Paraszimpatomimetikumok, kolinészteráz gátlók (N07A)</i>				
ambenonium	Mytelase	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl.	15-100 mg
distigminium	Ubretid	Pharma Linz	inj.	1 mg im.
galantaminium	Nivalin	Pharmachim	inj.	2,5-10 mg sc.
neostigminium	Stigmosan	Pharmamagist	inj.	0,5-1,5 mg im., sc.
rivastigminium	Exelon	Novartis	caps.	1,5-3 mg
pilocarpinum	Salagen	CSC Pharmaceut.	tabl.	15 mg
pyridostigminium	Mestinon	ICN Magyarország	drg.	60-720 mg
<i>Izomrelaxánsok perifériás támadásponttal (M03A)</i>				
atracurium	Tracrium	Glaxo-Wellcome	inj.	0,3-0,6 mg/ttkg
mivacurionium	Mivacron	Glaxo-Wellcome	inj.	0,07-0,25 mg/ttkg
pipecurionium	Arduan	Richter	inj.	0,06-0,08 mg/ttkg iv.
rocuronium	Esmeron	Organon Technika	inj.	0,6 mg/ttkg
vecuronium	Norcuron Pavulon	Organon Technika Organon Technika	inj. inj.	0,08-0,1 mg/ttkg iv. lásd alk. el.

10. A szem és betegségeinek farmakológiája

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szemészeti készítmények (S01)</i> <i>Fertőzésellenes szerek (S01A)</i>				
aciclovirum	Virolex Zovirax	KRKA Glaxo-Wellcome	szemkenőcs szemkenőcs	5 × 5 ×
ciprofloxacinum	Ciloxan	Alcon	steril sol.	lásd alk. el.
idoxurdinum	Oftan Idu	Santen Oy	szemcsepp	óránként
oxyteracyclinum	Tetran	Pharmafax	szemkenőcs	1-5 ×
picloxydinum	Vitabact	Novartis CV	szemcsepp	2-6 × 1 csepp
sulfadicramidum	Irgamid Sulfoptim	Novartis CV Egis	szemkenőcs szemkenőcs	többször
sulfadiminium	Septosyl	PannonPharma	szemkenőcs	2-3 ×
tobramycinum	Brulamycin Tobrex	Biogal-Teva Alcon	szemcsepp szemcsepp, -kenőcs	5 × 1 csepp 5 × 1 csepp, 2-3 ×
trifluridinum	Triherpine	Novartis CV	szemcsepp, -kenőcs	5 × 1 csepp, 3-4 ×
diclofenacum	Voltaren Ophta	Novartis CV	szemcsepp	4-5 × 1 csepp
fluorometholonum	Efflumidex Liquifilm Flucon	Pharm-Allergan Alcon	szemcsepp susp. szemcsepp	2-4 × 1-2 csepp
flurbiprofenum	Ocuflur Liquifilm	Pharm-Allergan	szemcsepp	6 × 1 csepp
prednisolonum	Ultracortenol	Novartis CV	szemcsepp szemkenőcs	többször 1-2 csepp, 3-5 mm
<i>Gyulladásgátló és fertőzésellenes szerek kombinációi (S01C)</i>				
betamethasonum +	Garasone Ophtagram	Schering-Plough Chauvin- Ankerpharm	szemkenőcs szemcsepp, -kenőcs	3-12 × 1-2 csík 4-6 × 1 csepp, 2-3 ×
dexamethasonum +	Spersadex Comp. Tobradex	Novartis CV Alcon	szemcsepp szemkenőcs susp. szemcsepp	3-5 × 1 csepp 3-4 × 1 cm 4-6 × 1-2 csepp
prednisolonum +	Cetapred Isopto-Cetapred	Alcon Alcon	szemkenőcs susp. szemcsepp	3-4 × 4-6 × 1-2 csepp
<i>Glaucoma elleni készítmények és pupilla szűkítők (S01E)</i> <i>Szimptomimetikumok a glaucoma terápiában (S01EA)</i>				
clonidinum	Aruclonin	Chauvin- Ankerpharm	szemcsepp	2-3 × 1 csepp
dipivefrinum	D-Epifrin Oftanex	Pharm-Allergan Santen Oy	szemcsepp szemcsepp	2 × 1-1 csepp
<i>Paraszimpatomimetikumok (S01EB)</i>				
carbacholum	Carbachol	Polfa	szemcsepp	3 × 1-2 csepp
pilocarpinum	Humacarpin Pilocarpin Pilogel HS	Human Chauvin- Ankerpharm Alcon	szemcsepp szemolaj gél	lásd alk.el. 2-4 × 1 csepp 1-1,5 cm
<i>Karboanhidráz-gátlók (S01EC)</i>				
acetazolamidum	HUMA-Zolamide	Humanpharma	tabl.	250-1000 mg
dorzolamidum	Trusopt	MSD	szemcsepp	3 × 1 csepp

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Béta-receptor blokkolók (S01ED)</i>				
betaxololum	Betoptic Betoptic S	Alcon	szemcsepp	2 × 1 csepp
levobunololum	Vistagan Liquifilm	Pharm-Allergan	szemcsepp	2 × 1 csepp
timololum	Arutimol Cusimolol Ofitan Timolol Timoptic	Chauvin- Ankerpharm Alcon Santen Oy Human	szemcsepp szemcsepp szemcsepp szemcsepp	2 × 1 csepp
timololum +	Fotil Fotil forte Timpilo	Santen Oy MSD	szemcsepp szemcsepp szemcsepp	2 × 1 csepp
<i>Egyéb glaucoma elleni készítmények (S01EX)</i>				
latanoprostum	Xalatan	Pharmacia-Upjohn	szemcsepp	1 × 1 csepp
<i>Pupillatágítók és cyclopleg szerek (S01F) Antikolinerg készítmények (S01FA)</i>				
cyclopentolatum	Humapent	Human	szemcsepp	3-4 × 1-2 csepp
tropicamidum	Mydriacyl Mydrum	Alcon Chauvin- Ankerpharm	szemcsepp szemcsepp	1-2 csepp 1-6 csepp
<i>Lokális oedema csökkentők és antiallergikumok (S01G)</i>				
levocabastinum	Livostin	Janssen-Cilag	szemcsepp	2 × 1-1 csepp
lodoxamidum	Alomide	Alcon	szemcsepp	4 × 1-2 csepp
natrii cromoglycas	Lecrollyn Opticrom Stadaglicin Taleum	Santen Oy Human Stada Egis	szemcsepp szemcsepp szemcsepp szemcsepp	4 × 1-2 csepp 4 1-2 csepp 4 × 1 csepp 3-4 × 1-2 csepp
natrii isopaglumicum	Naaxia	Novartis CV	szemcsepp	4 × 1-1 csepp
phenylephrinum	Analux	Alcon	szemcsepp	4-5 × 1-2 csepp
tetryzolinum	Visine	Pfizer	szemcsepp	1-2 csepp
tetryzolinum +	Spersallerg	Novartis CV	szemcsepp	2-3 × 1 csepp
<i>Helyi érzéstelenítők (S01H)</i>				
oxybuprocainum	Humacain	Human	szemcsepp	1-2 csepp
<i>Kortikoszteroidok és fertőzésellenes szerek kombinációi (S03C)</i>				
betamethasonum +	Garasone	Schering-Plough	szem- és fülcsepp	1-2 csepp

11. Asthma, rhinitis és anaphylaxiás reakció

Hatóanyagnév	Készítménynév(®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Asthma-ellenes szerek (R03)</i> <i>Adrenerg (inhaláló) szerek (R03A)</i>				
fenoterolum	Berotec 200	Boehringer Ingelheim	aerosol, inh. caps., inh. sol.	0,2-0,4 mg
fenoterolum +	Berodual	Boehringer Ingelheim	aerosol, inh. caps., inh. sol.	0,1-0,2 mg
	Duotec	Boehringer Ingelheim	aerosol	0,15-0,4 mg
formoterol	Oxis Turbuhaler	AstraZeneca	inh. por	9-18 µg
hexoprenalinum	Ipradol	Nycomed	inh. aerosol	0,6-1,2 mg
salbutamolom	Broncovaleas	Valeas	aerosol	0,2-0,4 mg
	Buventol Easyhaler	Orion	inh. por	
	Salbutamol-GW	Glaxo-Wellcome	inh. aerosol	
	Ventolin	Glaxo-Wellcome	inh. aerosol	
salmeterolum	Serevent	Glaxo-Wellcome	inh. aerosol	2 × 50 µg
	Serevent Rotadisks		inh. por	
terbutalinum	Bricanyl Turbuhaler	AstraZeneca	inh. por	2 mg
<i>Egyéb asthma-ellenes (inhaláló) szerek (R03B)</i>				
beclomethasonum	Aldecin	Schering-Plough Glaxo-Wellcome Glaxo-Wellcome	aerosol	0,3-0,4 mg 0,2-0,4 mg
	Beclocort forte		aerosol	
	Beclocort mite		aerosol	
budesonidum	Budesonid-GW mite	Glaxo-Wellcome Glaxo-Wellcome AstraZeneca AstraZeneca	inh. aerosol	400-1600 µg
	Budesonid-GW forte		inh. aerosol	
	Pulmicort		inh. aerosol	
	Pulmicort Turbuhaler		inh. por	
natrii cromoglicas	Cromolyn	Orion Aventis Egis	caps.	80-160 mg 80-160 mg 8-16 mg
	Intal		caps.	
	Taleum		inh. aerosol	
dexamethasonum	Auxison	Boehringer Ingelheim	aerosol	5-8 × 1-2 puff
ipratropium	Atrovent	Boehringer Ingelheim	aerosol, inh. caps., inh. sol.	0,6-0,8 mg
fluticasonum	Flixotide	Glaxo-Wellcome Glaxo-Wellcome	inh. aerosol	200-2000 µg
	Flixotide Rotadisks		inh. por	
nedocromilum	Tilade Mite	Aventis	aerosol	8 mg
<i>Szisztémás adrenerg szerek (R03C)</i>				
bambuterolum	Bambec	AstraZeneca	tabl.	10 mg
clenbuterolum	Spiropent	Boehringer Ingelheim	sol., tabl.	30-45 µg, 40 µg
ephedrinum	Epherit	Extractum-Pharma	tabl.	75-150 mg
ephedrinum +	Calciphedrin	ICN Magyarország	tabl.	72 mg
epinephrinum	Tonogen	Richter	inj.	0,3-0,5 mg sc., im.
hexoprenalinum	Ipradol	Nycomed	inj.	0,6-1,2 mg iv. 1,5 mg
			tabl.	
orciprenalinum	Astmopent	Polfa	inj. tabl.	0,5-1 mg sc., im. 30-80 mg
procaterolum	Lontermin	LEK	tabl.	100-200 µg
salbutamolom	Huma-Salmol	Humanpharma Polfa	tabl.	12-16 mg
	Salbutamol		sirup, tabl.	
terbutalinum	Bricanyl	Egis	inj.	0,75 mg sc. 5-15 mg 15 mg
	Terbutalin AL		tabl., elixir retard caps.	

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Egyéb szisztémás asthma elleni szerek (R03D)</i>				
aminophyllinum	Aminophyllinum Clonofillin SR Diaphyllin Diaphyllin Venosum	LEK Clonmel Extractum-Pharma Richter Richter	retard tabl. tabl. supp. tabl. inj.	700 mg 225-450 mg 360-720 mg 360-720 mg 240 iv.
montelukastum	Singular Singular Junior	MSD MSD	filmtabl. rágótabl.	10 mg 5 mg
theophyllinum	Egifilin Euphyllong Euphyllong minor retard Euphyllong retard Retafyllin Theoptard Theospirex	Egis Byk Gulden Byk Gulden Byk Gulden Orion Biogal-Teva Novartis	retard caps. retard caps., inj. caps. caps. retard tabl. retard tabl. inj. retard filmtabl.	10-13 mg/ ttkg 11-13 mg/ ttkg 400-600 mg 300-900 mg individualisan 300-600 mg
theophyllinum +	Solvasthma-PP	PannonPharma	tabl.	200 mg
zafirlukastum	Accolate	AstraZeneca	tabl.	40-80 mg
<i>Szisztémás antihisztaminok (R06A)</i>				
acrivastinum	Semprex	Glaxo-Wellcome	caps.	24 mg
bisulepinum	Dithiaden	Léciva	tabl.	4-6 mg
cetirizinum	Zyrtec	UCB Magyarország	filmtabl., csepp	10 mg
chloropyraminum	Suprastin	Egis	inj. tabl.	20-40 mg im. 75-100 mg
clemastinum	Tavegyl	Egis	inj., sirup, tabl.	4 mg iv., 2 mg
cyproheptadinum	Peritol	Egis	sirup, tabl.	12 mg
dimenhydrinatum	Daedalon	Richter	tabl.	200-600 mg
dimenhydrinatum +	Daedalon Daedalonetta	Pharmamagist	supp. supp. (gyermek)	100-200 mg 50-75 mg
dimetindenum	Fenistil Fenistil 24	Novartis Novartis	csepp caps.	3-6 mg 4 mg
ketotifenum	Ketotifen L.F.M. Zaditen	Pharmasol ICN Magyarország	tabl. sirup, tabl.	1 mg 2 mg
loratadinum	Claritine	Schering-Plough	sirup, tabl.	10 mg
promethazinum	Pipolphen	Egis	drg., inj., supp.	37,5-50 mg
setastinum	Loderix	Egis	tabl.	2-6 mg
terfenadinum	Caradonel Teldane	Egis Biogal-Teva	susp., tabl. tabl.	120 mg
thiethyl-perazinum	Torecan	Egis	drg., inj., supp.	6,5-19,5 mg, 1 mg im.

12. A gyomor-bélrendszerre ható gyógyszerek

I. Ulcus pepticum

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antacidumok (A02A)</i>				
aluminium hydroxydatum + magnesium hydroxydatum	Almagel Malugel Maalox	Pharmachim Béres Aventis	susp. susp. tabl. susp.	15 ml, max. 50-60 ml 20-40 ml 1,6 g 60 ml
aluminium hydroxydatum + magnesium hydroxydatum +	Almagel A Malugel B Anacid	Pharmachim Béres Galena	susp. susp. susp.	15 ml 20-40 ml 20-30 ml
aluminium hydroxydatum + magnesium oxydatum	Antagel	Egis	susp.	40-80 ml
aluminium hydroxydatum + magnesium oxydatum +	Antagel A	Egis	susp.	40-80 ml
aluminium-magnesium carbonicum hydroxydatum	Tisacid	ICN Magyarország	tabl. susp.	0,5-3 g 0,5-3 g
calcium carbonicum + magnesium carbonicum hydroxydatum	Rennie antacidum	Roche CH	tabl.	max. 12 tabl.
hydrotalcitum	Talcid	Bayer	tabl.	0,5-1,0 g
magnesium hydroxydatum	Antagel M	Egis	tabl.	3,2 g
magnesium trisilicicum +	Nilacid	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl.	0,75-2 g
natrii hydrogensulfas + natrii dihydrogenphosphas	Optacid	Meditop	granulált por	lásd alk. el.
<i>Ulcus pepticum kezelésének gyógyszerei (A02B)</i>				
bismuthum subcitricum	De-Nol	Yamanouchi Europe	tabl.	480 mg
cimetidinum	Cimehexal Cimeldine Cimetidin AL Histodil	Hexal Pharma Clonmel Aliud Richter	filmtabl. tabl. filmtabl. inj., tabl.	800-1600 mg
famotidinum	Apo-famotidin Quamatel Quamatel mini	Apotex Richter	filmtabl. filmtabl. iv. inj. filmtabl.	40 mg max. 800 mg 40 mg max. 20 mg
lansoprazolum	Lansone	Richter	caps.	30-60 mg
misoprostolum	Cytotec 200	Searle	tabl.	0,4-0,8 mg
nizatidinum	Axid Naxidin Naxidin	Lilly Lilly	caps. caps. inj.	300-600 mg 300 mg iv.
omeprazolum	Crismel Losec	Egis AstraZeneca	caps. caps. por/inf.	20-60 mg 40 mg
pantoprazolum	Controloc	Byk Gulden	tabl. por iv. inj.	20 mg

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
ranitidinum	Apo-Ranitidine Histac HUMA-Ranitidine Ranitidin-B Ulceran Umaren Xanomel Zantac Zantac 75 Zantac inj.	Apotex Ranbaxy Humanpharma Biogal-Teva Biogal-Teva Egis Clonmel Glaxo Wellcome	filmtabl. filmtabl. filmtabl. filmtabl. tabl. filmtabl. filmtabl. tabl., pezsgőtabl. tabl. inj.	300-600 mg max. 6 g 150-200 mg iv.
ranitidinum bismuthum citricum	Pylorid	Glaxo Wellcome	filmtabl.	800 mg
sucralfatum	Alusulin Sucralfene Ulcogant Venter Venter	Biogal-Teva ratiopharm Merck KRKA Glaxo Wellcome	tabl. tabl. gran., susp., tabl. gran. tabl.	2-4 g, max. 8 g

13. A gyomor-bélrendszerre ható gyógyszerek

II. A bélmotilitás és epeszekréció befolyásolása

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Felfűvódás elleni szerek (A02D)</i>				
dimeticonum	Ceolat Egis SAB Simplex	Egis Parke-Davis	tabl. susp.	160 mg lásd alk. el.
simethiconum	Espumisan	Berlin Chemie	caps.	120-400 mg
<i>Görcsoldók és antikolinerg szerek (A03A- A03E)</i>				
atropinum sulfuricum	AB-Atropine sulfate 1 Atropinum sulfuricum 0,1% inj.	Astrapin Egis	inj. inj.	0,5-1 mg 1-2 mg sc., max. 3 mg
drotaverinum	No-spa	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl. inj.	120-240 mg 40-240 mg sc., im.
drotaverinum + isopropamidum +	Triospan	Extractum-Pharma	tabl.	120-360 mg
homatropini methylbromidum +	Ridol	Richter	tabl.	lásd alk. el.
otilonium bromatum	Spasmomen	Berlin Chemie	filmtabl.	80-240 mg
papaverinum	Papaverinum hydrochloricum tabl., inj.	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl. inj.	80-360 mg max. 600 mg
papaverinum +	Meristin Meristin Troparinum combinatum	ICN Magyarország Extractum-Pharma Extractum-Pharma	tabl. supp. tabl.	lásd alk. el. 120-240 mg
pinaverinum	Dicetel	Solvay Pharma	filmtabl.	150-300 mg
trimebutinum	Debridat	Lab. Jouvenial	tabl., filmtabl., por susp.	300 mg, max. 600 mg
<i>Propulzív szerek (A03F)</i>				
cizapridum	Coordinax	Janssen-Cilag	tabl., susp.	15-40 mg
domperidonum	Motilium	Janssen-Cilag	filmtabl.	30-40 mg
metoclopramidum	Cerucal Paspertin	ASTA Medica Solvay Pharma	tabl. inj. filmtabl., csepp supp., inj.	10,5-63 mg 30-40 mg
<i>Epebetegségek gyógyszerei (A05A)</i>				
ac. chenodeoxycholicum	Chenofalk	Dr. Falk Pharma	caps.	15 mg/ttkg
natrii choleinas +	Bilagit	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	drg.	lásd alk.el.
cineolum	Rowachol	Rowa Wagner	caps.	3 × 1-2 tbl.
ac. dehydrocholicum	Suprachol	Richter	drg.	750-1500 mg
extractum fumariae	Bilobene	ratiopharm	filmtabl.	750-1500 mg
nicotinmethyramidum	Bilocid	Richter	drg.	2-3 g
pigmenta rad. curcumae + emodin. frangulae +	Cholagol	Galena	sol.	lásd alk. el.
ac. ursodeoxycholicum	Ursofalk	Dr. Falk Pharma	caps.	10 mg/ttkg
<i>Hashajtók (A06)</i>				
glycerolum	Glicerines végbélkúp	Biogal-Teva	supp.	3-6 g
lactulosum	Duphalac Laevolac lactulóz	Solvay Pharma Fresenius Kabi	sirup, por sirup	10-30 g lásd alk. el.
lactitolum	Importal	Novartis CH	por	10-20 g

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
natrii picosulfas	Guttalax Laxylax	Boehringer Ingelheim Galena	csepp csepp	5-10 mg
phenolphthaleinum	Phenolphthaleinum	ICN Magyarország	tabl.	250-500 mg
phenolphthaleinum +	Artin	Biogal-Teva	drg.	lásd alk. el.
sennae glycosidum	Tisasen A+B	ICN Magyarország	drg., filmtabl.	10-40 mg
sennae folium pulv. +	Bolus laxans	Egis	tabl.	lásd alk. el.
sennosid B	X-prep	Mundipharma	oldat	150 mg
<i>Bélfertőtlenítők, adszorbensek, motilitás csökkentők (A07A, A07B, A07D)</i>				
attapulgitum	Kaopectate	Pharmacia-Upjohn	susp.	1,2 g
bismuthum subgall. +	Bolus adstringens	Egis	tabl.	lásd alk. el.
broxyquinolinum +	Septolon	PannonPharma	tabl.	600 mg
carbo activatus	Carbo activatus Carbo medicinalis „Chepharin”	Egis	tabl.	1-5 g
		Chepharin	caps.	2,6-3,1 g
diphenoxylatum +	Reasec	Richter	tabl.	5 mg
diosmectitum	Smecta	Beaufor Ipsen	por.	9 g
loperamidum	HUMA-loperamide Imodium Lopedium	Humanpharma	tabl.	4 mg, max. 16 mg
		Janssen-Cilag	caps.	
		Hexal Pharma	caps.	
nystatinum	Nystatin	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	drg.	1,5-3M NE
sulfaguanidinum	Sulfaguanidin	ICN Magyarország	tabl.	6-16 g
<i>Bélreható gyulladásgátlók (A07E)</i>				
budesonidum	Budenofalk Entocort	Dr. Falk Pharma AstraZeneca	caps.	9 mg
			klizma	2 mg
mesalazinum	HUMA-Col-Asa Salofalk Salofalk 4 g	Humanpharma Ferring Dr. Falk Pharma	int. sol. filmtabl.	0,8-3,2 g
			supp., retard tabl.	lásd alk. el.
			int.sol. tabl., supp. klizma	1,5-3 g 4 g
olsalazinum	Dipentum 250 mg	Pharmacia-Upjohn	tabl.	1-3 g
sulfasalazinum	Salazopyrin 0,5 g Salazopyrin EN 0,5 g Salazopyrin enema	Pharmacia-Upjohn	supp.	2 g
			tabl.	3-8 g
			enema	lásd alk. el.
<i>Digesztívumok (A09)</i>				
galactosidasum	Galantase	Egis	por	lásd alk. el.
pancreatinum	Kreon Neo-Panpur Panzytrat Prolipase	Solvay Pharma	caps.	lásd. alk. el. 375–1125 mg 10 000–40 000 lásd alk. el.
		Egis	filmtabl.	
		Knoll	caps.	
		Janssen-Cilag	caps.	
pancreatinum +	Combizym Combizym compositum Digestif Rennie Dipankrin Pankreoflat	Luitpold	drg.	lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. 170-340 mg
		Roche CHD	drg.	
		Richter	tabl.	
		Solvay Pharma	drg.	
			drg.	
pepsinum +	Betacid	Meditop	porkeverék	lásd. alk. el.

14. A vesére ható gyógyszerek – diuretikumok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Mérsékelt hatású vizelethajtók – tiazidok (C03A)</i>				
hydrochlorothiazidum	Hypothiazid	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl.	25-100 mg max. 200 mg
<i>Mérsékelt hatású vizelethajtók – nem tiazidok (C03B)</i>				
chlortalidonum	HUMA-Thalidone Hygroton	Humanpharma Biochemie (Novartis)	tabl. tabl.	50-200 mg max. 400 mg
clopamidum	Brinaldix	Egis	tabl.	20-80 mg fenn. 10 mg
indapamidum	Pretanix	Servier	retard tabl.	1,5 mg
<i>Nagyhatású vizelethajtók (C03C)</i>				
acidum etacrynicum	Uregyt	Egis	inj. tabl.	0,5-1 mg/ ttkg 50-200 mg
furosemidum	Furon Furosemid Furosemid Pharmavit	ratiopharm Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja) Pharmavit (BMS)	inj., tabl. inj. tabl. tabl.	20-40 mg iv. 20-240 mg
<i>Kálium-megtakarító vizelethajtók (C03D)</i>				
kali canrenoas	Aldactone	Roche	inj.	400-800 mg iv.
spironolactonum	HUMA-Spiroton Spirolone Spiron Verospiron	Humapharma APS/Berk ratiopharm Richter	tabl. filmtabl. tabl. caps., tabl.	100-400 mg
triamterenum	Triamteren Pharmavit	Pharmavit (BMS)	tabl.	150-250 mg
<i>Vizelethajtók és kálium-megtakarítók kombinációi (C03E)</i>				
hydrochlorothiazidum + amiloridum	Amilorid comp. Pharmavit Amilozid-B	Pharmavit (BMS) Biogal-Teva	tabl. tabl.	1-2 × 1 tabl. max. 4 tabl.

15. A hypertóniában alkalmazott gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Központi hatású antiadrenerg szerek (C02A)</i>				
guanfacinum	Estulic 1 mg	Egis	tabl.	0,5-3 mg este
moxonidinum	Cynt Physiotens	Lilly Solvay Pharma	filmtabl. filmtabl.	0,2-0,4 mg 0,2-0,4 mg
methyldopum	Dopegyt	Egis	tabl.	250-500 mg; max. 2 g
rilmenidinum	Tenaxum	Egis	tabl.	1-2 mg
<i>Perifériás hatású antiadrenerg szerek (C02C)</i>				
debrisoquinum	Tendor	Extractum-Pharma	tabl.	40 mg; max. 150 mg
doxazosinum	Cardura	Pfizer	tabl.	1-4 mg
prazosinum	Minipress 1, 2 mg Minipress retard	Pfizer	tabl. retard caps.	0,5-1 mg fenn. 3-20 mg
terazosinum	Hyron Setegis	Richter Egis	tabl. tabl.	1-5 mg
urapidilum	Ebrantil	Byk Gulden	retard caps. inj.	60-180 mg 10-50 mg iv.
<i>Arteriolák simaizomzatára ható szerek (C02D)</i>				
dihydralazinum	Depressan	Byk Gulden	tabl.	30-150 mg
minoxidilum	Loniten	Pharmacia-Upjohn	tabl.	5-40 mg
<i>Béta-receptor blokkolók (C07A) Nem szelektív béta-receptor blokkolók önmagukban (C07AA)</i>				
bopindololum	Sandonorm 1 mg	Egis	tabl.	1-2 mg
cloranololum	Tobanum	Richter	tabl. fenn. 10-20 mg	5-7,5 mg
oxprenololum	Trasicor	Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl.	40-180 mg
pindololum	HUMA-Pindol Visken	Humanpharma Egis	tabl. inj. tabl.	10-30mg 0,4 mg iv. 10-30 mg
propranololum	HUMA-Pronol 40 mg Inderal Propranolol Stobetin	Humanpharma AstraZeneca Sicomed Polfa	tabl. inj. tabl. tabl. tabl.	80-240 mg 1-10 mg iv. 80-360 mg ua. ua.
sotalolum	Gilucor Sotahexal Sotalex Sotalex Mite Sotalol Knoll	Solvay Pharma Hexal Pharma Pharmavit (BMS) Knoll	tabl. tabl. inj., tabl. tabl. tabl.	80-320 mg 80-320 mg 20-40 mg iv. 80-320 mg 80-320 mg
<i>Szelektív béta-receptor blokkolók önmagukban (C07AB)</i>				
atenololum	Atenobene Atenolol-AL Atenolol-B Atenolol Pharmavit Atenomel Blokium Tenormin Tenormin-ICN	ratiopharm Biogal-Teva Biogal-Teva Pharmavit (BMS) Clonmel Prodes AstraZeneca ICN Magyarország	filmtabl. filmtabl. tabl. filmtabl. filmtabl. tabl. filmtabl., inj filmtabl.	50-100 mg
betaxololum	Lokren	Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja)	filmtabl.	20 mg
bisoprololum	Concor	Merck	filmtabl.	5 mg

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
esmololum	Brevibloc	Torrex Pharma	inj./inf.	500 µg/ttkg/min fenn. 50 µg/ttkg/min
metoprololum	Betaloc Betaloc Betaloc Zok HUMA-metoprol Metoheal Metoprolol-B Metoprolol Stada Ritmetol	Egis AstraZeneca Humanpharma Hexal Pharma Biogal-Teva Stada ICN Magyarország	tabl. inj. retard tabl. tabl. tabl. tabl. tabl.	5 mg iv. 50-200 mg
<i>Alfa és beta-adrenerg receptor blokkolók (C07AG)</i>				
carvedilolum	Dilatrend	Roche	tabl.	12,5-25 mg
labetalolum	Trandate	Glaxo-Wellcome	inj.	50-200 mg bolus
<i>Béta-receptor blokkolók és más diuretikumok (C07C)</i>				
atenololum +	Atenolol comp. Atenolol comp. mite Blokium Diu	Pharmavit (BMS) Pharmavit (BMS) PDP Pharma	filmtabl. filmtabl. tabl.	lásd alk. el.
pindololum +	Viskaldix	Egis	tabl.	10-30 mg
<i>Szelektív kalcium-csatorna blokkolók főként érhatással (C08C)</i>				
amlodipinum	Normodipine Norvasc	Richter Pfizer	tabl. tabl.	5-10 mg
felodipinum	Plendil	AstraZeneca	tabl.	5-10 mg
isradipinum	Lomir Lomir SRO	Novartis	tabl. retard caps.	5 mg
lacidipinum	Lacipil	Glaxo-Wellcome	filmtabl.	4 mg
nifedipinum	Adalat Gits Adalat Cordaflex Corinfar HUMA-Nifedin Nidipin Nifedipin-AL Nifedipin Pharmavit	Bayer Egis Asta Medica Humanpharma ICN Magyarország Aliud Pharmavit (BMS)	retard film inf. tabl., retard filmtabl., spray drg., retard drg. caps. retard filmtabl. retard caps. retard filmtabl.	30 mg 0,63-1,25 mg/óra 30 mg 10-20 mg 40 mg 30-60 mg 30-80 mg 40-80 mg 40-80 mg
nimodipinum	Nimotop S	Bayer	inf. filmtabl.	lásd alk. el. 360 mg
nisoldipinum	Baymycard	Bayer	filmtabl.	10-20 mg
nitrendipinum	Baypress Unipress	ICN Magyarország KRKA	tabl. tabl.	5-40 mg
<i>A renin-angiotenzin rendszerre ható készítmények (C09) ACE-inhibitorok önmagukban (C09A)</i>				
benazeprilum	Lotensin	Novartis	filmtabl.	10-20 mg
captoprilum	Aceomel Capin Captopril Pharmavit Huma-Captopril Tensiomin	Clonmel Biogal-Teva Pharmavit (BMS) Humanpharma Egis	tabl. tabl. tabl. tabl. tabl.	25-50 mg + lásd alk. el.
cilazaprilum	Inhibace	Roche	filmtabl.	2,5-5 mg
enalaprilum	Ednyt Enap Renitec	Richter KRKA MSD	tabl. tabl. tabl.	10-40 mg 10-20 mg, max. 80 mg 10-20 mg, max. 40 mg
fosinoprilum	Monopril	Pharmavit (BMS)	tabl.	10-40 mg
lisinoprilum	Lisopress Prinivil	Richter MSD	tabl. tabl.	10-20 mg, max. 40 mg

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
perindoprilum	Coverex	Egis	tabl.	4-8 mg
quinaprilum	Accupro	Parke-Davis	filmtabl.	10-20 mg
ramiprilum	Tritace	Aventis	tabl.	2,5-5 mg, max. 10 mg
spiraprilum	Quadropril	ASTA Medica	tabl.	6 mg
trandolaprilum	Gopten	Knoll	caps.	20-4 mg
<i>ACE-inhibitorok kombinációban (C09B)</i>				
enalaprilum +	Co-Renitec Enap-HL	MSD KRKA	tabl. tabl.	20-40 mg 10-20 mg
benazeprilum +	Lotensin HCT	Novartis	filmtabl.	5-10 mg
cilazaprilum +	Inhibace Plus	Roche	filmtabl.	lásd alk. el.
trandolaprilum +	Tarka	Knoll	caps.	lásd alk. el.
<i>AngiotenzinII antagonisták (C09C)</i>				
losartanum	Cozaar	MSD	filmtabl.	50 mg
valsartanum	Diovan Varexan	Novartis Egis	caps. caps.	80 mg
<i>AngiotenzinII antagonisták kombinációi (C09D)</i>				
valsartanum +	Diovan HCT	Novartis	filmtabl.	80 mg

16. Angina pectorisban alkalmazott gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szívbetegségben alkalmazott értágítók (C01D) – Szerves nitrátok (C01DA)</i>				
isosorbidi dinitras	Cardonit HUMA-sorbide ISDN-Q ISDN-AL Iso Mack Iso Mack retard Nitrosorbon Sorbonit	Polfa Humanpharma Biogal Aliud Mack Mack Pohl-Boskamp Polfa	retard tabl. tabl. retard caps. tabl., retard caps. spray caps. tabl. tabl.	80-120 mg 20-120 mg 40-240 mg lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. 60-80 mg 40-60 mg
isosorbidi mononitras	Cardisorb ISMN-AL ISMN-Pharmavit Isospan Mono Mack depot Olicard Rangin Sorbimon	ICN Magyarország Biogal-Teva Pharmavit (BMS) Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja) Mack Solvay Pharma Novartis ratiopharm	retard caps. tabl. tabl. retard caps. caps. retard tabl. retard caps. raterd tabl. tabl.	40-60 mg 40-80 mg 40 mg 40-60 mg 100 mg 40-60 mg 40-60 mg 40-80 mg
natrii nitris	Natrium nitrosum	Biogal-Teva	inj.	40-80 mg s.c.
nitroglycerinum	Nitro-Pohl Nitro-Dur Nitroderm TTS Nitrolingual Nitromint Sustac mite, forte	Pohl-Boskamp Schering-Plough Novartis Pohl-Boskamp Egis KRKA	inf. retard tapasz tapasz inj./inf. aerosol, caps. aerosol, tabl., retard tabl., tapasz tabl.	0,5-1 mg/óra lásd alk. el. lásd alk. el. 0,75-3 mg/óra lásd alk. el. lásd alk. el. 5,2-10,4 mg; lásd alk. el. 1,3-12,8 mg
pentaerithryli tetranitras	Nitropenton	Egis	tabl.	20-120 mg, max. 240 mg
<i>Szívbetegségben alkalmazott egyéb értágítók (C01DX)</i>				
molsidominum	Corvaton Molsihexal	Aventis Hexal Pharma	inj., tabl., retard tabl. tabl.	4 mg 2-12 mg
<i>Egyéb szívgyógyszerek (C01E)</i>				
alprostadilum	Alprostapint Prostin VR	Pint Pharma Pharmacia-Upjohn	inj./inf. sol.	40 mg/2 óra 0,05-0,1 mg/ttkg/perc
adenosinum	Adenocor	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	inj.	3-12 mg
trimetazidinum	Adexor Preductal	Egis Servier	filmtabl. filmtabl.	60 mg 60 mg

17. Antiarrhythmias gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antiarrhythmias szerek (C01B) – I.A. osztály (C01BA)</i>				
ajmalinum	Gilurytmal	Solvay Pharma	inj.	lásd alk. el.
chinidinum	Chinidin retard Chinidinum sulfuricum	ICN Magyarország	tabl. tabl.	600-1200 mg 1000-1600 mg
prajmalinum	Neo-Gilurytmal	Solvay Pharma	tabl.	20-40 mg
<i>I.B. osztály (C01BB)</i>				
lidocainum	Lidocain	Egis	inj.	4 mg/ttkg im.
mexiletinum	Mexitil Ritalmex	Boehringer Ingelheim ICN Magyarország	inj., caps caps.	lásd alk. el.
<i>I.C. osztály (C01BC)</i>				
propafenonum	Propafenon Pharmavit Rytmonorm Rytmonorm	Pharmavit (BMS) Knoll	filmtabl. drg., filmtabl. inj.	300-900 mg 300-900 mg 0,5-2,0 mg/ttkg
<i>III. osztály (C01BD)</i>				
amiodaronum	Arycor Cordarone	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja) KRKA	inj., tabl. inj. tabl.	lásd alk. el. 5 mg/ttkg 600-1200 mg
<i>Szelektív Ca-csatorna blokkolók direkt szívhatásokkal, IV. osztály (C08D)</i>				
diltiazemum	Blocalcin Dilrene Diltiazem-B Dilzem	Lachema Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja) Biogal-Teva Parke-Davis	tabl., retard tabl. retard caps. retard filmtabl. inj., tabl.	180-360 mg 300 mg 180-360 mg lásd alk. el.
verapamilum	Chinopamil R Isoptin Isoptin SR Verapamil Pharmavit Verapamil	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja) Knoll Knoll Pharmavit (BMS) Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja)	caps. filmtabl., inj. filmtabl. retard caps. drg., inj.	360 mg 240-360 mg lásd alk. el. 240-360 mg 240-480 mg

18. Szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szívglükozidok (C01A)</i>				
deslanosidum	Isolanid	Richter	tabl.	lásd alk. el.
digitoxinum	Digimerck Digimerck minor 0,07	Merck	tabl.	lásd alk. el.
digoxinum	Digoxin	Pharmamagist	csepp, tabl. inj.	lásd alk. el. 0,5-1,2 mg iv.
<i>Kardiális stimulánsok (C01C)</i>				
amrinonum	Wincoram	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja)	inj.	lásd alk. el.
dobutaminum	Dobutamin Hexal Dobutamin Solvay Dobutrex	Hexal Pharma Solvay Pharma Lilly	por amp./inf. por amp./inf. inj.	lásd alk. el. lásd alk. el. 2,5-40 µg/ttkg/perc
dopaminum	Dopamin Giulini	Solvay Pharma	inj./inf.	1.5-10 µg/ttkg/perc
epinephrinum	Tonogen	Richter	inj.	0,3-0,5 mg s.c., im. 0,05-0,1 mg iv.
isoprenalinum	Isuprel	Abbott	inj.	0.2 mg s.c., im. 20-60 µg iv.
midodrinum	Gutron	Nycomed	csepp, tabl.	5 mg
oxedrinum	Sympathomim	Extractum-Pharma	csepp	lásd alk. el.

19. Véralvadásra ható szerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antikoagulánsok (B01A)</i>				
ac. acetylsalicylicum	Aspirin Protect Astrix Colfarit	Bayer Biogal-Teva Egis	filmtabl. caps. tabl.	75-100 mg
acenocoumarolum	Syncumar Syncumar Mite	ICN Magyarország	tabl. tabl.	2-3 mg
alteplaszum	Actilyse	Boehringer Ingelheim	por amp.	lásd alk. el.
antithrombinum III	Antithrombin III Immuno Atenativ Kybernin P	Baxter Pharmacia-Upjohn Centeon	por amp. por amp. inj.	lásd alk. el. 30-50 NE/ttkg lásd alk. el.
dalteparinum	Fragmin	Pharmacia-Upjohn	inj.	lásd alk. el.
enoxaparinum	Clexane	Aventis	inj.	lásd alk. el.
heparinum natricum	Heparibene Na Heparin Heparin „Biochemie” Sandoparin	ratiopharm Richter Biochemie (Novartis) Biochemie (Novartis)	inj. inj. inj. inj.	lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el.
heparinum calcicum	Heparibene-Ca Heparin-Ca	ratiopharm Richter	inj. inj.	lásd alk. el. lásd alk. el.
iloprostum	Ilomedin	Schering	inj. infúzióhoz	lásd alk. el.
lepirudin	Refludan	Aventis	por amp.	lásd alk. el.
nadroparinum	Fraxiparine Fraxiparine AXa	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja)	inj. inj.	lásd alk. el.

pentosanpolysulphuricum natricum	SP 54	Bene-Arzneimittel	drg.	lásd alk. el.
streptokinasum	Kabikinase Streptase	Pharmacia-Upjohn Aventis	por amp. /inf. inj.	lásd alk. el. lásd alk. el.
ticlopidinum	Aplatic Ipaton Ticlid	ratiopharm Egis Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja)	filmtabl. filmtabl. filmtabl.	250-500 mg
tirofibanium	Aggrastat	MSD	por amp.	lásd alk. el.
urokinasum	Rheotromb Ukidan	Curasan Pharma Serono	inj. inj.	lásd alk. el. lásd alk. el.
<i>Antifibrinolitikumok (B02A)</i>				
ac. aminocaproicum	Acepramin	PannonPharma	gran. inj	15-30 g 16-24 g iv.
aprotininum	Gordox Trasylol	Richter Bayer	inj. inj.	0,5-1 millió NE iv.
C1-inhibitor	Beriner P C1	Centeon	inj.	500-1000 E
ac. paraamino-methylbenzoicum	Pamba	OPW	inj.	50-100 mg iv.; 100 mg im.
ac. tranexamicum	Exacyl	Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja)	filmtabl., inj., sol.	2-4 g
<i>K-vitamin és egyéb vérzéscsillapítók (B02B)</i>				
estrioli succinas	Styptanon	Organon	inj.	20-40 mg iv., im.
etamsylatum	Dicynone	Biogal-Teva	inj. tabl.	1-3 g iv., im. 1-3 g
fibrinogenum humanum	Haemocomplettan P	Centeon	por amp.	1-2 g
faktor VII.	Novoseven KIU	Novo Nordisk	por amp.	lásd alk.el.
faktor VIII.	Beriate P Fanhdi Haemoctin SDH Hemofil M Humafactor-8 Immunate Stim Plus Koate-HP Kogenate Octonativ-M Kryobulin Tim 3 Feiba Tim 4	Centeon Grifols Biotest Baxter Human Baxter Bayer Miles Pharmacia-Upjohn Immuno Baxter	por amp. por amp. por amp. por amp. por amp. inj. por amp. inj. inj. inj.	lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. 50-200 NE/ttkg iv.
faktor VIII. +	Haemate P	Centeon	por amp.	lásd alk. el.
faktor IX.	Berinin P Humafactor-9 Immunine	Centeon Human Baxter	por amp. por amp. por amp.	lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el.
faktor II., IX. és X.	Beriplex P/N Konyne 80 Prothromplex Tim 4 Prothromplex Total Tim 4	Centeon Bayer Baxter Baxter	por amp. por üveg por amp. por amp.	lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el. lásd alk. el.
gelatin szivacs	Gelaspon	Chauvin-Ankerpharm	szivacs	
phytomenadionum	Konakion MM Konakion MM Paediatric	Roche	inj. inj.	10-20 mg iv. lásd alk. el.

20. Lipidcsökkentők

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szérum lipidszintet csökkentő anyagok (C10)</i>				
<i>Koleszterin- és triglicerid-csökkentő szerek (C10A)</i>				
fluvastatinum	Lescol	Novartis	caps.	20-40 mg
lovastatinum	Mevacor	MSD	tabl.	20 mg, max. 80 mg
pravastatinum	Lipostat	Pharmavit (BMS)	tabl.	10-20 mg
simvastatinum	Zocor	MSD	filmtabl.	10-40 mg
<i>Fibrátok (C10AB)</i>				
bezafibratum	Bezalip	Roche	filmtabl.	400-600 mg
ciprofibratum	Liponor	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	caps.	100 mg
fenofibratum	Lipanthyl Lipidil Nofibal	Richter Fournier ICN Magyarország	caps. caps. retard caps.	300 mg 200 mg 250 mg
gemfibrozilum	Gevilon Innogem Minilip	Parke-Davis Egis Biogal-Teva	filmtabl. filmtabl., caps. filmtabl.	900 mg 1200 mg 1200 mg
<i>Epesav szekvesztránsok (C10AC)</i>				
colestipolum	Celestid	Pharmacia-Upjohn	por	5-30 g
colestyraminum	Questran	Pharmavit (BMS)	por	4-24 g
<i>Nikotinsav és származékai (C10AD)</i>				
acipimoxum	Olbetam	Pharmacia-Upjohn	caps.	500-750 mg
<i>Egyéb koleszterin- és triglicerid-csökkentők (C10AX)</i>				
probucolum	Alcolex	ICN Magyarország	tabl.	1000 mg

21. Anaemiákban alkalmazott gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Vaskészítmények (B03A)</i>				
ferrigluconas natrii	Ferrlecit	Aventis	inj.	62,5 mg
ferrisorbitoli citras	Jectofer	AstraZeneca	inj.	1,5 mg/ttkg
ferrosi gluconas +	Makrofer	Pharmavit (BMS)	tabl.	695-1995 mg
ferrosi sulfas	Aktiferrin Ferro-Gradumet Sorbifer durules Tardyferon	ratiopharm Abbott Egis Richter	caps., csepp, szirup filmtabl. filmtabl. drg.	114-342 mg lásd alk. el. 325-650 mg 640 mg 512,5 mg
ferrosi sulfas +	Ferrograd Folic Tardyferon Fol Ferro-Folgamma	Abbott Richter Wörwag	filmtabl. retard drg. caps.	325-650 mg 512,5 mg 100-200 mg
ferrum hydroxydatum polymaltosum	Maltofer Venofer	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	csepp, tabl., sirup inj.	200 mg lásd alk. el.
ferrum hydroxydatum polymaltosum +	Maltofer Fol	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl.	200 mg
<i>B₁₂-vitamin és folsav (B03B)</i>				
ac. folicum	Folsav HUMA-Folacid	ICN Magyarország Humanpharma	tabl. tabl.	3-9 mg 2,5-5 mg
cyanocobalaminum	Vitamin B ₁₂	Richter	inj.	300 µg im.
hydroxocobalaminum	Hydroxocobalamin	Pharmamagist	inj.	100-200 µg im.
<i>Egyéb vérszegénység elleni szerek (B03X)</i>				
erythropoietinum humanum	Eprex Prefilled Recormon SE	Janssen-Cilag Roche	inj. inj.	50-150 NE/ttkg iv., sc. individuális
<i>Egyéb haematológiai anyagok (B06A)</i>				
hyaluronidase	Hyase	Human	inj.	150 NE im., sc.

22. A központi idegrendszer transzmitterei Migrain-ellenes szerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Migrain-ellenes szerek (N02C) Ergot alkaloidok (N02CA)</i>				
dihydroergotaminum	Neomigran	Novartis	orrspray	0,5 mg rohamkor, max. 4 mg
ergotaminum +	Kefalgin	Extractum Pharma	drg.	0,4 mg
<i>5-HT₁-receptor szelektív agonisták (N02CC)</i>				
naratriptanum	Naramig	Glaxo-Wellcome	tabl.	2,5 mg rohamkor
rizatriptanum	Maxalt Maxalt Rapidisc	MSD	tabl. ostya-tablet.	10 mg
sumatriptanum	Imigran	Glaxo-Wellcome	inj., orrsparý, tabl.	50-100 mg rohamkor
zolmitriptanum	Zomig	AstraZeneca	tabl.	2,5 mg
<i>Egyéb migrain-ellenes szerek (N02CX)</i>				
iprazochromum	Divascan	Berlin Chemie	tabl.	7,5-10 mg
pizotifenum	Sandomigran	ICN Magyarország	drg..	lásd alk. el.
proxibarbalum	Vasalgin	Extractum-Pharma	tabl.	300 mg

23. Általános érzéstelenítők

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Általános érzéstelenítők (N01A)</i>				
alfentanylum	Rapifen	Janssen-Cilag	inj.	individuális
droperidolum	Droperidol	Richter	inj.	2,5-5 mg iv., fenntartó 2,5 mg/10 ttkg
fentanylum	Durogesic fentanyl TTS Fentanyl	Janssen-Cilag Richter	tapasz inj.	állapotfüggő, lásd alk. el.
halothanum	Narcotan	Léciva	sol.	0,5-4 tf.%
isofluranum	Forane	Abbott	sol.	0,5-2,5 tf.%
ketaminum	Calypsol	Richter	inj.	1,5-4,5 mg/ttkg iv.
methohexitalum	Brietal Sodium	Lilly	inj.	50-120 mg.
propanididum	Sombrevin	Richter	inj.	5-10 mg/ttkg
propofolum	Diprivan Propofol Abbott Recofol	AstraZeneca Abbott Schering	inj. emulsio/inj., inf. inj.	lásd alk. el.
sevofluranum	Sevorane	Abbott	sol.	életkor függő
thiopentalum	Trapanal	Byk Gulden	inj.	100-200 mg iv.

24. Anxiolitikumok és hipnotikumok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Anxiolitikumok (N05B)</i>				
alprazolamum	Alprox Apo-Alpraz Frontin Xanax Xanax SR	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja) Apotex Egis Pharmacia-Upjohn Pharmacia-Upjohn	tabl. tabl. tabl. tabl. retard tabl.	0,25-0,5 mg 0,25-0,75 mg 0,75-1,5 mg 0,75-1,5 mg 0,75-1,5 mg
bupironum	Anxiron Spitomin	ICN Magyarország Egis	tabl. tabl.	15-30 mg max. 60 mg
chlordiazepoxidum	Chlordiazepoxid-LFM Elenium Librium	Lab. Farm. Milanese Polfa Humanpharma	tabl. drg. drg.	10-40 mg 20-40 mg 20-40 mg
clobazamum	Frisium	Aventis	tabl.	20 mg
diazepamum	Diazepam Desitin Seduxen Stesolid	Desitin Richter Dumex	sol. rect. tabl., inj. sol. rect.	5-10 mg 5-20 mg, inj. im. 50-10 mg
hydroxizinum	Atarax	UCB Magyarország	filmtabl., inj., sirup	25-150 mg
mebroamatum	Andaxin	Egis	tabl.	400-1600 mg
medazepamum	Medazepam-Q Medazepam LFM Nobrium Rudotel	Biogal-Teva Lab. Farm. Milanese Humanpharma Byk Gulden	tabl. tabl. caps. tabl.	20-30 mg
tofisopamum	Grandaxin	Egis	tabl.	50-300 mg
trimetozinum	Trioxazin	Extractum-Pharma	tabl.	600-1800 mg
<i>Altatók és nyugtatók (N05C)</i>				
amobarbitalum	Dorlotyn	Extractum-Pharma	tabl.	200 mg lefekvés előtt
amobarbitalum +	Tardyl	Extractum-Pharma	tabl.	125 mg lefekvés előtt
brotizolamum	Lendormin	Boehringer Ingelheim	tabl.	0,25 mg
butobarbitalum +	Belloid	Richter	drg.	90-180 mg
cinolazepamum	Gerodorm	Gerot Pharmazeutika	tabl.	40 mg elalvás előtt
clomethiazolum	Heminevrin	AstraZeneca	caps.	900 mg
cyclobarbitalum	Hypnoval-Calcium	ICN Magyarország	tabl.	100-200 mg
extractum valerianae siccum	Valeriana composita	Biogal-Teva	drg.	300 mg
flunitrazepamum	Flunitrazepam-B	Biogal-Teva	tabl.	1-2 mg
glutethimidum	Noxyron	Richter	tabl.	250-500 mg
hexobarbitalum	Novopan	ICN Magyarország	tabl.	250-500 mg
midazolamum	Dormicum	Egis	inj., tabl.	1-2,5 mg iv., 7,5-15 mg po.
nitrazepamum	Eunocin	Richter	tabl.	2,5-10 mg
temazepamum	Signopam	Polfa	tabl.	10-30 mg
zolpidemum	Stilnox	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl.	10 mg
zopiclonum	Imovane	Aventis	tabl.	3,75-7,5 mg

25. Antiepileptikumok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antiepileptikumok (N03A)</i>				
ac. valproicum	Convulex	Gerot Pharmazeutika	caps.	15-30 mg/ttkg
carbamazepinum	Azepal Carbamazepin-B Neurotop Stazepine Tegretol Tegretol CR Temporol slow 200 mg Timonil Timonil Saft	ICN Magyarország Biogal-Teva Gerot Pharmazeutika Polpharma Novartis Orion Desitin	tabl. tabl. tabl., retardr tabl. tabl. supp., sirup, tabl. tabl. tabl., retard tabl. susp.	200-400 mg fenntartó dózis 600-1200 mg
clonazepamum	Clonazepamum-Tarchomin Rivotril	Polfa Roche	tabl. tabl. inj.	3-6 mg, fenn. 4-8 mg 1,5 mg, fenn. 3-6 mg 1 mg iv.
ethosuximidum	Petnidan Suxilep Suxinutin	Desitin Jenapharm Parke-Davis	caps., sirup caps. caps., sirup	500-2000 mg 250 mg, max. 2 g 500-1500 mg
felbamatum	Taloxa	Schering-Plough	susp., tabl.	600-1200 mg
gabapentinum	Neurontin	Parke-Davis	caps.	300-1200 mg
lamotriginum	Lamictal	Glaxo-Wellcome	rágótabl., tabl.	25-200 mg
natrii valproas	Convulex Depakine Depakine Chrono Everiden Orfiril	Gerot Pharmazeutika Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja) Slovakofarma Desitin	sirup (gyermek) inj., sirup filmtabl. tabl. drg., retard drg.	15-30 mg/ttkg 15-30 mg/ttkg 15-30 mg/ttkg 600-1500 mg 1200-2100 mg
phenobarbitalum	Sevenal Sevenaletta	ICN Magyarország	tabl. tabl.	100-200 mg 45-90 mg
phenytoinum	Diphedan Epanutin Phenhydan	Egis Parke Davis Desitin	tabl. inj. inj. inf.	100-300 mg 230 mg iv. 150-250 mg iv.
primidonum	Sertan	ICN Magyarország	tabl.	125-500 mg, max. 1500 mg
sultiamum	Ospolot	Desitin	tabl.	100-1200 mg
vigabatrinum	Sabril	Aventis	filmtabl.	1-4 g

26. Antiparkinson szerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antiparkinson szerek (N04)</i> <i>Antikolinerg szerek (N04A)</i>				
biperidenum	Akineton	Knoll	inj., tabl.	2 mg, max. 16 mg
procyclidinum	Kemadrin	Glaxo-Wellcome	tabl.	7,5-30 mg
<i>Dopaminerg anyagok (N04B)</i>				
amantadinum	PK-Merz Viregyt-K	Merz Egis	filmtabl., inf. caps.	200-600 mg 100-200 mg
entacaponum	Comtan	Novartis	filmtabl.	800-1400 mg
levodopum (levodopa)	Dopaflex	PannonPharma	tabl.	0,25-2 g fokozatosan
levodopum + carbidopum	Carbidopa-Levodopa-B Duellin Sinemet Sinemet CR	Biogal-Teva Egis MSD MSD	tabl. tabl. tabl. tabl.	lásd alk. el.
levodopum + benserazidum	Madopar Madopar HBS	Roche	tabl. caps.	500-1000 mg
ropinirolum	Requip	SB	tabl.	0,5-3 mg
selegilinum	Jumex	Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl.	10 mg

27. A pszichotikus kórképek gyógyszerei – neuroleptikumok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Neuroleptikumok (N05A)</i>				
chlorpromazinum	Hibernal	Egis	drg., inj.	75-600 mg 50 mg im., iv.
chlorprothixenum	Chlorprothixen Truxal	Léciva Lundbeck	tabl. drg. inj.	100-400 mg 50-1200 mg 100-400 mg im.
clozapinum	Leponex	Novartis	tabl. inj.	12,5-300 mg 150 mg im.
flupenthixolum	Fluanxol-Depot	Lundbeck	inj.	20-40 mg/2-4 hét
fluphenazinum	Moditen Depo	KRKA	inj.	12,5-25 mg/2-4 hét
haloperidolum	Haloperidol Haloperidol Decanoat	Richter	csepp, tabl. inj. inj.	2,25-18 mg 5-10 mg im., iv. 50-100 mg/4 hét im.
lithii carbonas	Liticarb	Phoenix Pharma	tabl.	1000-1500 mg
levomepromazinum	Tisercin Tisercinetta	Egis	inj., filmtabl. drg.	25-100 mg 2-10 mg
olanzapinum	Zyprexa	Lilly	filmtabl.	5-20 mg
quetiapinum	Seroquel Seroquel Starter	AstraZeneca	tabl. tabl.	300 mg 50 mg
pipotiazinum	Piportil Piportil L4	Aventis	filmtabl. inj.	10-20 mg 25-100 mg/3-4 hét
risperidonum	Risperdal	Janssen-Cilag	filmtabl. sol.	4-6 mg
sertindol	Serdolect	Lundbeck	tabl.	4-20 mg
sulpiridum	Depral	ICN Magyarország	tabl.	600-1200 mg
thioridazinum	Melleril Melleril Retard	Egis	filmtabl. tabl.	100-600 mg
tiapridum	Tiapridal	Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja)	inj., tabl.	200-300 mg
trifluoperazinum	Terfluzine	Aventis	tabl.	5-30 mg
zuclopendixolum	Cisordinol Cisordinol-Acutard Cisordinol Depot	Lundbeck	filmtabl., csepp inj. inj.	10-30 mg 50-150 mg im. 200-400 mg im./2-4 hét

28. A kedélybetegségek gyógyszerei – antidepresszánsok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antidepresszánsok (N06A)</i>				
amitriptylinum	Teperin	Egis	drg.	75-150 mg
citalopramum	Seropram	Lundbeck	inf., filmtabl.	20 mg
clomipraminum	Anafranil Anafranil SR	Novartis	filmtabl., inj. filmtabl.	50-75 mg
dibenzepinum	Noveril	Novartis	drg., tabl.	240-480 mg
fluoxetinum	Apo-Fluoxetin Deprexin Flozet-Egis HUMA-Fluoxetin Portal Praxin Prozac	Apotex Richter Egis Humanpharma LEK Lilly Lilly	caps. caps. caps. caps. caps. caps., sol.	20 mg, max. 80 mg
fluvoxaminum	Fevarin	Solvay Pharma	filmtabl.	100-200 mg
imipraminum	Melipramin	Egis	drg., inj.	25-150 mg, max. 100 mg
maprotilinum	Ludiomil Maprolu	Novartis Hexal Pharma	inj., filmtabl. filmtabl.	25-150 mg iv. 25-100 mg
mianserinum	Tolvon	Organon	filmtabl.	30-90 mg
moclobemidum	Aurorix „Roche”	Roche	filmtabl.	300-600 mg
paroxetinum	Seroxat	SB	tabl.	20 mg, max. 50 mg
reboxetin	Edronax	Pharmacia-Upjohn	tabl.	8 mg, max. 12 mg
sertralinum	Zoloft	Pfizer	filmtabl.	50 mg, max. 200 mg
tianeptinum	Coaxil	Servier	drg.	37,5 mg
trimipraminum	Sapilent	Extractum-Pharma	drg. inj.	75-500 mg, 50-100 mg im.
venlafaxinum	Efectin	Wyeth-Lederle Pharma	filmtabl.	75-150 mg

Nootropikumok és antidementia gyógyszerek

<i>Psyhostimulánsok és nootropikumok (N06B)</i>				
<i>Egyéb psychostimulánsok (N06BX)</i>				
cerebrolysinum	Cerebrolysin	Ebewe	inj.	individuális
piracetamum	Cerebryl Cerebryl Forte Lucetam Memoril Noodis Nootropil Pirabene Pyramem	Kwizda-Pharma Egis Meditop UCB Magyarország UCB Magyarország ratiopharm Pharmachim	filmtabl., inf. filmtabl. filmtabl. filmtabl. sol. filmtabl., inf., inj., sol. filmtabl. inj., tabl.	2,4 g, inf.: 6-12 g 30-160 mg/ttkg 2,4 g 3,3 g (7-13 éves) 1,2-2,4 g 2,4 g 2,4 g
pyritinolum	Enerbol	Pliva	drg.	300-600 mg
vinpocetinum	Cavinton Cavinton-VR Vinpocetin-Covex	Richter Covex	inj./inf., tabl. tabl. tabl.	30 mg, 15-30 mg 15-30 mg 15-30 mg
<i>Antidementia gyógyszerek (N06D)</i>				
<i>Kolinesteráz gátlók (N06DA)</i>				
donepezilum	Aricept	Pfizer	filmtabl.	5-10 mg
<i>Egyéb antidementia gyógyszerek (N06DX)</i>				
extractum ginkgo bilobae siccum	Gingium Tebofortan Tebonin	Hexal Pharma Schwabe Schwabe	filmtabl. csepp, filmtabl. inj. iv., im.	120 mg 17,5-35 mg

29. Opioid analgetikumok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Fájdalomcsillapítók (N02) Opioidok (N02A)</i>				
codeinum +	Talvosilen Talvosilen Forte	Bene-Arzneimittel	caps., tabl. supp. caps., supp.	20-40 mg 30-60 mg
dihydrocodeinum	DHC Continus	Mundipharma	retard tabl.	120 mg
methadonum	Depridol	Extractun-Pharma	tabl.	5-15 mg
morphinum	M-Eslon Morphinum Hydrochloricum MST Continus	Egis Biogal-Teva Mundipharma	retard caps. inj. retard tabl.	10-40 mg 40-60 mg sc., im. 20 mg
morphinum +	Morphinum HCl 2% + Atropinum Sulf. 0,05%	Biogal-Teva	inj.	20-60 mg
nalbuphinum	Nubain 20	Torrex Pharma	inj.	0,15-0,3 mg/ttkg iv., im.
pethidinum	Dolargan	Chinoin (Sanofi- Synthelabo tagja)	inj. tabl.	50-300 mg sc., im. 25-75 mg
tramadolom	Contramal Tramadol	Biogal-Teva Slovakofarma	inj., caps. csepp caps.	50-100 mg iv., im., sc. 1-2 mg/ttkg (gyermek) 100-150 mg

30. Antiemetikumok (hányás és szédülés ellenes szerek)

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Hányás csillapítók és émelygés elleni szerek (A04)</i>				
granisetronum	Kytril	SB	filmtabl. inj. infúzióhoz paediatric oldat	lásd alk. el.
ondansetronum	Emetron Zofran	Richter Glaxo-Wellcome	filmtabl., inj. filmtabl., inj., supp.	lásd alk. el.
tropisetronum	Navoban	Novartis	caps. inj.	lásd alk. el.
<i>Szédülés elleni készítmények (N07C)</i>				
betahistinum	Betaserc	Solvay Pharma	tabl.	24-48 mg
cinnarizinum	Stugeron	Richter	tabl.	75-225 mg
flunarizinum	Sibelium	Janssen-Cilag	tabl.	10 mg

31. Gyógyszervisszaélés (gyógyszerabúzus) és gyógyszerdependencia

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Dohányzás-elleni szerek (N07B)</i>				
cysteinum	Tabex	Pharmachim	tabl.	9 mg
nicotinum	Nicorette Nicorette Mite Nicotinell TTS	Pharmacia-Upjohn Pharmacia-Upjohn Novartis	rágógumi rágógumi tapasz	8-12 rágógumi 8-12 rágógumi lásd alk. el.
<i>Gyógyszerek a krónikus alkoholizmus kezelésére (V03AA)</i>				
acamprosatum	Campral	Merck	tabl.	1998 mg
disulfiram	Antaethyl Esperal Implantációs	Chinoi (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl. tabl.	lásd alk. el. 800-1000 mg bőr alá
metadoxinum	Metadoxil	Baldacci	inj., sol., tabl.	300-600 mg iv., im.
natrii oxibicum	Alcover	Gerot Pharmazeutika	sirup	50 mg/ttkg
tetrabarbamatum +	Atrium	Sapos	tabl.	3-6 tabl.

32. Nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDs)

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Gyulladásgátlók és rheuma-ellenes készítmények (M01)</i> <i>Nemszteroid gyulladásgátlók és rheumaellenes készítmények (M01A)</i>				
ac. mefenamicum	Ponmel	Clonmel	caps.	
ac. niflumicum	Donalgin	Richter	caps.	750-1000 mg
ac. tiaprofenicum	Surgam	Aventis	tabl.	600 mg
azapropazonum	Prolixan	ICN Magyarország	caps., filmtabl.	600-1800 mg
diclofenacum	Cataflam Cataflam-V Diclofenac AL Diclofenac-B Diclofenac Pharmavit Diclofenac Duo Pharmavit Diclofenac Stada Diclomel SR Flector EP Rapid HUMA-Difenac Voltaren Voltaren SR	Novartis Novartis Aliud Biogal-Teva Pharmavit (BMS) Pharmavit (BMS) Stada Clonmel IBSA Humanpharma Novartis Novartis	drg. csepp tabl. filmtabl., inj. filmtabl., supp. filmtabl., supp. caps. filmtabl. retard tabl. gran. filmtabl. drg., retard drg., inj., supp. tabl.	50-150 mg
flurbiprofenum	Ansaid Flugalin	Pharmacia-Upjohn Knoll	filmtabl. drg., supp.	100-300 mg 150-200 mg
ibuprofenum	HUMA-Ibuprofen HUMA-Profen Ibuprofen Polfa Ibuprofen-Farmacon Nurofen Solpaflex	Humanpharma Humanpharma Polfa Farmacon Richter SB CH	filmtabl. filmtabl. drg. filmtabl. drg., susp. retard caps.	800-1200 mg 600-1200 mg 1200-1800 mg 400-1200 mg 600-1200 mg
indomethacinum	Indometacin	Chinoi (Sanofi-Synthelabo tagja)	caps., supp.	75-150 mg
ketoprofem	Profenid	Aventis	caps., inj., inf., tabl., retard tabl.	300 mg

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
meloxicamum	Movalis	Boehringer Ingelheim	tabl., supp.	7,5-15 mg
nabumetonum	Relifex	SB	filmtabl.	1 g
naproxenum	Apranax HUMA-Naprox Napmel Naprosyn Naproxen Natrium-B Naproxen-B Servinaprox	ICN Magyarország Humanpharma Clonmel ICN Magyarország Biogal-Teva Biogal-Teva Biochemie (Novartis)	filmtabl. tabl. tabl. susp., tabl., supp. filmtabl. tabl. tabl.	500-1000 mg
nimesulide	Mesulid	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	gran., tabl.	200 mg
piroxicamum	Feldene Feldene Dispersal Hotemin HUMA-Pirocam Pirorheum Piroxicam-B	Pfizer Pfizer Egis Humanpharma Hexal Pharma Biogal-Teva	caps., supp. tabl. inj., caps., supp. caps. supp., tabl. inj. caps.	10-40 mg 10-40 mg 20-40 mg im.
proquazonum	Biarison	ICN Magyarország	caps., supp.	600 mg
sulindacum	Clinoril	MSD	filmtabl.	400 mg
tenoxicam	Tilcotil Tilcotil „Roche”	Biogal-Teva Roche	filmtabl. supp., poramp.	10-20 mg
<i>Kombinált gyulladásgátló és rheumaellenes szerek (M01B)</i>				
phenylbutazonum	Rheosolon	PannonPharma	tabl.	6-8 mg
<i>Specifikus rheumaellenes készítmények (M01C)</i>				
auranofinum	Auropan	KRKA	tabl.	6-9 mg
natrii aurothiomalas	Tauredon	Byk Gulden	inj.	10-50 mg/hét
penicillamina	Byanodine	Biogal-Teva	caps.	600-750 mg
<i>Izületi- és izomfájdalmak lokális készítményei (M02A)</i>				
aethylenglycoli monosalicylas	Bayolin Mobolisin	ICN Magyarország Luitpold	kenőcs kenőcs	2-3-szor többször
capsaicinum	Nicoflex	Reanal	kenőcs	1-2-szer
diclofenacum	Diclac Diclophenac Pharmavit Flameril Flector EP Olfen Voltaren	Hexal Pharma Pharmavit (BMS) Biochemie (Novartis) IBSA Mepha Novartis CH	gél gél emulgél gél, tapasz gél emulgél	3-4x 3-4 g gél
diethylamini salicylas	Aciphen	Pharmafax	kenőcs	többször
diethylamini salicylas +	Algesal	Solvay Pharma	krém	2-3-szor
dimethyl sulfoxidatum	Dolobene	ratiopharm	gél	2-4-szer
etofenamatum	Rheumon	Bayer	inj.; gél, emulsio	1000 mg im.
ibuprofenum	Solpaflex	SB CH	gél	3-szor
indometacinum	Elmetacin	Luitpold	sol.	3-5-ször, max. 200 mg
ketoprofenum	Fastum Profenid	Berlin Chemie Aventis	gél gél	1-2-szer
methylum salicylicum	Gerosan	Biogal-Teva	kenőcs	reggel-este
natrii fluoridum	Arthrofluor	Biogal-Teva	kenőcs	1-3-szor
phenylbutazonum	Phenylbutazon	Richter	kenőcs	2-3-szor
piroxicamum	Erazon Feldene Hotemin	KRKA Pfizer Egis	krém gél kenőcs	3-4-szer 3-4 x 5 mg/1 g gél 3-4 x 3,3-10 mg/0,3-1 g

Hatóanyagnév	Készítménynev (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlag dózis
<i>Köszvényellenes készítmények (M04A)</i>				
allopurinolum	HUMA-Purol Milurit	Humanpharma Egis	tabl. tabl.	200-600 mg
allopurinolum +	Harpagin	Merz	filmtabl.	100 mg
colchicinum	Colchicum-Dispert	Solvay Pharma	drg.	5 mg
<i>Fájdalomcsillapítók és lázcsökkentők (N02B)</i>				
ac. acetylsalicylicum	Aspirin Aspro 320 Aspro C Aspro Forte HUMA-ASA Istopirin	Bayer Roche CHD Roche CHD Roche CHD Humanpharma Biogal-Teva	rágótabl., tabl. pezsgótabl. pezsgótabl. pezsgótabl. tabl. tabl.	0,5-3 g 2-3 × 1-2 tabl. 320-640 mg 1,3-3,9 g 1,0-3,0 g
ac. acetylsalicylicum +	Alka-Seltzer Aspirin Plus C Aspirin Forte ASS + C Pharmavit Dynalgic Kalmopyrin Migpriv Upsarin C	Bayer Bayer Bayer Pharmavit (BMS) Lab. Bride Richter Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja) Pharmavit (BMS)	pezsgótabl. pezsgótabl. tabl. pezsgótabl. tabl. tabl. por pezsgótabl.	6 × 1-2 tabl. 0,5-3 g 2-3 × 1-2 tabl. 2-3 × 1-2 tabl. 1-4 tabl. 2-3 × 1-2 tabl. 1 tasak 1-3 tabl.
aminophenazonum	Germicid	Egis	supp. (gyerek)	150-500 mg
aminophenazonum +	Germicid Barbamid Demalgon Demalgonil Germicid-C	Extractum-Pharma Extractum-Pharma Extractum-Pharma Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja) Egis	tabl. tabl. tabl. inj. supp.	3 × 1-2 tabl. 3 × 1 tabl. 3 × 1-2 tabl. 1 amp. im. lásd alk. el.
diflunisalum	Dolobid	MSD	filmtabl.	500-1000 mg
metamizolum natricum	Algopyrin Panalgorin	Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja) PannonPharma	tabl., inj. tabl.	0,5-1 g
metamizolum natricum +	Quarelin	Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl.	400-1200 mg
paracetamolum	Ben-U-Ron Efferalgan Efferalgan Paracetamol Mexalen Panadol Baby és Infant Panadol Panadol Junior Panadol Soluble Paracetamol Pharmavit Rubophen	Bene-Arzneimittel Pharmavit (BMS) Pharmavit (BMS) ratiopharm SB CH SB CH SB CH SB CH Pharmavit (BMS) Chinoi (Sanofi- Synthelabo tagja)	supp., sirup, tabl. sirup, pezsgótabl. tabl. tabl., supp. susp. filmtabl. por pezsgótabl. tabl. sirup, tabl., supp.	1-4 g (felnőtt) 20-30 mg/ttkg (gyermek)
paracetamolum +	Andrews Answer Coldrex Hot Blackcurrant Rem Lemon Coldrex Hot Rem Efferalgan C Mexavit Miralgin Neo Citran Panadol Extra Rhinoval C Saridon Solpadeine Talvosilen Talvosilen Forte	SB CH SB CH SB CH Pharmavit (BMS) ratiopharm Egis Novartis CH SB CH Pharmavit (BMS) Roche CHD SB CH Bene-Arzneimittel Bene-Arzneimittel	gran. por por pezsgótabl. pezsgótabl. tabl. por filmtabl. pezsgótabl. tabl. caps., pezsgótabl. supp. caps.	2-3 g 500-1000 mg 500-1000 mg 330-1980 mg 0,5-2 g 0,4-3,2 g 1,5 g 0,5-4 g 300-1200 mg 750-1500 mg 0,5-4 g 0,5-4 g 0,5-4 g
phenacetinum +	Antineuralgica Dolor	Egis Extractum-Pharma	tabl. tabl.	1-3 × 1-2 tabl.

33. Kortikoszteroidok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szisztémás kortikoszteroidok (H02)</i> <i>Mineralokortikoidok (H02A)</i>				
fludrocortisonum	Astonin-H	Merck	tabl.	0,1-0,3 mg
<i>Glukokortikoidok (H02B)</i>				
betamethasonum	Celestone Diprophos	Schering-Plough Schering-Plough	inj., tabl. inj.	lásd alk. el.
cortisonum	Adreson	Organon	tabl.	25-50 mg
dexamethasonum	Oradexon	Organon	inj., tabl.	lásd alk. el.
hydrocortisonum	Cortef Solu-Cortef	Pharmacia-Upjohn	tabl. inj.	20-240 mg lásd alk. el.
hydrocortisonum +	Hydrocortison	Richter	inj.	125-250 mg im.
mazipredonum	Depersolon	Richter	inj.	30-300 mg iv.
methylprednisolonum	Depo-Medrol Medrol Metypred Solu-Medrol	Pharmacia-Upjohn Pharmacia-Upjohn Orion Pharmacia-Upjohn	inj. tabl. inj., tabl. inj.	lásd alk. el. 4-48 mg lásd alk. el. 10-500 mg
prednisonum	Rectodelt	Tommsdorf	supp.	50-200 mg
prednisolonum	Di-Adreson F Aquosum Klismacort Prednisolon	Organon Bene-Arzneimittel Richter	inj. rectal caps. tabl.	10-25 mg 200 mg 5-30 mg
triamcinolonum	Polcortolone	Polfa	tabl.	8-16 mg
triamcinoloni acetamidum	Kenalog	KRKA	inj.	40-80 mg
<i>Kortikoszteroidok lokális használatra (D07A)</i>				
alclometasonum	Perderm	Schering-Plough	kenőcs, krém	2-3-szor naponta
budesonidum	Apulein	Richter	kenőcs, krém, sol.	1-2-szer naponta
clobetasolum	Dermovate	Glaxo-Wellcome	kenőcs, krém, sol.	1-2-szer naponta
fluticasolum	Cutivate	Glaxo-Wellcome	kenőcs, krém	2-szer naponta
fluocinoloni acetamidum	Flucinar	Polfa	kenőcs	2-3-szor naponta
hydrocortisonum	Hydrocortison	Richter	kenőcs	2-3-szor naponta
hydrocortisoni butyras	Laticort Locoid Locoid Lipocream Locoid Crelo	Polfa Yamanouchi Europe	kenőcs, krém, sol. kenőcs, krém, sol. krém emulzió	1-3-szor naponta 1-3-szor naponta
mometasonum	Elocom	Schering-Plough	kenőcs, krém, sol.	1-szer naponta
triamcinoloni acetamidum	Ftorocort	Richter	kenőcs	2-3-szor naponta
<i>Kortikoszteroidok és antiszeptikumok kombinációi (D07B)</i>				
flumetasonum +	Lorinden C	Polfa	kenőcs	1-2-szer naponta
fluocinololum +	Eczil	Wockhardt	krém	1-2-szer naponta
prednisonum +	Prednisolon „J”	Richter	kenőcs	2-3-szor naponta
triamcinoloni acetamidum +	Alkcema	ICN Magyarország	kenőcs	2-3-szor naponta

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Kortikoszteroidok és antibiotikumok kombinációi (D07C)</i>				
dexamethasonum +	Dexapocort N	Polfa	spray	1-4 x 1-3 mp.
fluocinoloni acetonidum +	Flucinar N	Polfa	kenőcs	2-3-szor naponta
hydrocortisonum +	Chlorocid-H Oxycort	Egis Polfa	kenőcs spray	1-3-szor naponta 3-4-szer naponta
oxytetracyclinum +	Tetran-Hydrocortison	Pharmafax	kenőcs	1-2-szer naponta
triamcinoloni acetonidum +	Polcortolone TC	Polfa	spray	2-3 x 1-3 mp.
<i>Kortikoszteroidok egyéb kombinációi (D07X)</i>				
betamethasonum +	Diprosalic	Schering-Plough	kenőcs, sol.	1-2-szer naponta
dexamethasonum +	Dexatopic	Organon	krém	1-3-szor naponta
flumetasonum +	Lorinden A Lorinden T	Polfa	kenőcs kenőcs	1-2-szer naponta

34. A nemi hormonok és nemihormon-tartalmú gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Egyéb nőgyógyászati készítmények (G02)</i> <i>Méhműködést serkentő szerek (G02A)</i>				
dinoprostum	Enzaprost	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	inj.	lásd alk.el.
dinoprostunum	Prepidil Prostin 15 M Prostin E2 Prostin E2 Oral Prostin E" Vaginal	Pharmacia-Upjohn Pharmacia-Upjohn	gel inj. inj., sol., tabl. hüvelytabl.	0,5-1,5 mg 0,25 mg im. individuális 0,5-1,5 mg 1-2 mg
ergotaminum	Ergam	Richter	csepp, inj.	0,15-0,6 mg sc., im.
methylergometrinum	Methergin	Novartis	inj.	0,1-0,2 mg iv.
<i>Egyéb nőgyógyászati készítmények (G02C)</i>				
bromocriptinum	Bromocriptin-Richter Parlodel Serocryptin	Richter Novartis Serono	tabl., caps. tabl. tabl.	2,5-3,75 mg, ill. idikációtól függően
hexoprenalinum	Gynipral	Nycomed	inj./inf. tabl.	lásd alk. el.
quinagolidum	Norprolac	Novartis	tabl.	25-50 mg
ritodrinum	Pre-Par	Solvay Pharma	inj., tabl.	lásd alk. el.
<i>Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai (G03)</i> <i>Hormonális szisztémás fogamzásgátlók (G03A)</i>				
desogestrelum + ethinylestradiolum	Marvelon Mercilon Novynette Regulon	Organon Organon Richter Richter	tabl. tabl. tabl. tabl.	lásd alk. el.
ethynodiolum	Continuin	Richter	tabl.	lásd alk. el.
gestodenum + ethinylestradiolum	Femoden Meliane Minulet Triodena	Schering Schering Wyeth-Lederle Pharma Schering	drg. drg. drg. drg.	lásd alk. el.
levonorgestrelum	Mirena Rigesoft	Schering Richter	intrauterin tabl.	lásd alk. el.
levonorgestrelum + ethinylestradiolum	Anteovin Fertilan Ovidon Rigevidon Rigevidon 21+7 Tri-regol Trinordiol 21 Triquilar	Richter Richter Richter Richter Richter Richter Wyeth-Lederle Pharma Schering	tabl. tabl. tabl. drg. drg. drg. drg. drg.	lásd alk. el.
medroxyprogesterone	Depo Provera	Pharmacia-Upjohn	inj.	400-1000 mg
norgestimatum + ethinylestradiolum	Cilest	Janssen-Cilag	tabl.	lásd alk. el.
<i>Androgenek (G03B)</i>				
fluoxymesteronum	Halotestin	Pharmacia-Upjohn	tabl.	5-20 mg
mesterololum	Proviron 25	Schering	tabl.	25-75 mg
testosteronum	Andriol	Organon	caps.	40-160 mg

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Oestrogenek (G03C)</i>				
chlorotriasenum	Tace	Aventis	tabl.	24 mg
estradiolum	Dermestril Divigel Estraderm MX Estraderm TTS Estramon Estrofem Oestrogel System 50 TTS Vagifem	CSC Orion Novartis Novartis Hexal Pharma Novo Nordisk ASTA Medica Janssen-Cilag Novo Nordisk	tapasz gél tapasz tapasz tapasz filmtabl. gél tapasz hüvelytabl.	2 × 1 hetente 0,5-1,5 mg 25 mg, 2 × 1 hetente 25 mg, 2 × 1 hetente 2 × 1 hetente 2-4 mg 1,5 mg 2 × 1 hetente 25 mg
estriolum	Ortho-Gynest D Ovestin	Janssen-Cilag Organon	hüvelykúp tabl. hüvelykúp, krém	2 × 1 kúp hetente 4-8 majd 1-2 mg lásd alk. el.
estrogenum conjugatum	Premarin	Wyeth-Lederle Pharma	drg.	0,3-1,25 mg
ethinylestradiolum	Mikrofolin	Richter	tabl.	0,05-0,3 mg
<i>Progestogenek (G03D)</i>				
allylestrenol	Turinal	Richter	tabl.	lásd alk. el.
dydrogesteronum	Duphaston	Solvay Pharma	tabl.	20-60 mg
lynestrenolum	Orgametril	Organon	tabl.	5-10 mg
medroxyprogesteronum	Provera	Pharmacia-Upjohn	tabl.	lásd alk. el.
norethisteronum	Norcolut	Richter	tabl.	2,5-10 mg
progesteronum	Utrogestan Utrogestan Oral	ASTA Medica	hüvelycaps. caps.	lásd alk. el.
<i>Progestogenek és oestrogenek kombinációi (G03F)</i>				
dydrogesteronum + estradiolum	Femoston	Solvay Pharma	filmtabl.	lásd alk. el.
levonorgestrelum + estradiolum	Cyclo-Menorette	Wyeth-Lederle Pharma	drg.	lásd alk. el.
	Klimonorm	Schering	drg.	
medroxyprogesteronum + estradiolum	Divina	Orion	tabl.	lásd alk. el.
	Divitren	Orion	tabl.	
	Premella	Wyeth-Lederle Pharma	drg.	
norethisteronum + estradiolum	Estragest TTS	Novartis	tapasz	2 × 1 hetente
	Estracomb TTS	Novartis	tapasz	2 × 1 hetente
	Kliogest	Novo Nordisk	filmtabl.	1 tabl. naponta
	Pausogest	Richter	filmtabl.	1 tabl. naponta
	Trisequens N Trisequens N forte	Novo Nordisk Novo Nordisk	filmtabl. filmtabl.	lásd alk. el. lásd alk. el.
norethisteronum + estriolum + estradiolum	Trisequens	Novo Nordisk	tabl.	1 tabl.
	Trisequens forte	Novo Nordisk	tabl.	
<i>Gonadotropinok és egyéb ovuláció stimulálók (G03G)</i>				
clomifenum	Clostilbegyt	Egis	tabl.	lásd alk. el.
	Serophene	Serono	tabl.	
FSH + LH	Humegon Menogon Pergonal 75 NE	Organon Ferring Serono	inj. inj. inj.	lásd alk. el.

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlag dózis
recombinans human FSH	Gonal-F Puregon	Serono Organon	inj. inj.	lásd alk. el.
gonadotrophinum chorionicum	Choragon Choriogonin Profasi	Ferring Richter Serono	inj. inj. inj.	lásd alk. el.
urofollitrophinum	Metrodin Metrodin HP 75 NE	Serono Serono	inj. inj.	lásd alk. el.
<i>Antiandrogének (G03H)</i>				
cyproteronum	Androcur Androcur depot	Schering Schering	tabl. inj.	100-200 mg 300 mg/1-2 hét
cyproteronum +	Climen 28 Diane 35	Schering Schering	drg. drg.	lásd alk. el.
<i>Egyéb nemi hormonok és a genitális rendszer modulatorai (G03X)</i> <i>Antigonadotropinok (G03XA)</i>				
danazolom	Danoval	KRKA	tabl.	100-800 mg
tibolonum	Livial	Organon	tabl.	2,5 mg
<i>Egyéb urológiai készítmények, beleértve a görcsoldókat (G04B)</i> <i>Erectilis dysfunctio gyógyszerei (G04BE)</i>				
alprostadilum	Caverject Caverject Prefilled	Pharmacia-Upjohn	inj. inj.	individuális
sildenafilum	Viagra	Pfizer	filmtabl.	50 mg
yohimbium	Yohimbin „Spiegel”	Solvay Pharma	tabl.	5-30 mg
<i>Jóindulatú prostata hypertrophia gyógyszerei (G04C)</i> <i>Alfa-adrenoceptor antagonisták (G04CA)</i>				
alfuzosinum	Alfetim Alfetim SR	Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja)	filmtabl. retard filmtabl.	7,5-10 mg
tamsulosinum	Omnice	Yamanouchi Europe	retard caps.	0,4 mg
terazosinum	Hytrin	Abbott	tabl.	1 mg, majd 5-10 mg
<i>Tesztoszteron-5-alfa-reduktáz gátlók (G04CB)</i>				
finasteridum	Proscar Prosterid	MSD Richter	filmtabl. filmtabl.	5 mg
<i>Jóindulatú prostata hypertrophia egyéb gyógyszerei (G04CX)</i>				
extractum pollinis siccum	Pollstimol	Strathmann	tabl.	3 × 2, majd 3 × 1
sitosterolum +	Sitosterin AL	Aliud	caps.	390 mg
extractum pygei africana	Tadenan	Fournier	caps.	100 mg
extractum Sabalis serrulatae	Permixon Strogen Uno Strogen Forte	Pierre Fabre Medicament Strathmann	filmtabl. caps. caps.	320 mg

35. Pajzsmirigyműködést befolyásoló szerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Pajzsmirig-terápia (H03)</i>				
<i>Pajzsmirigy készítmények (H03A)</i>				
levothyroxinum	Euthyrox L-thyroxin Henning	Merck Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja)	tabl. tabl.	individuális
levothyroxinum + liothyroninum	Thyreotom	Berlin Chemie	tabl.	individuális
L-thyroxinum natricum	Letrox	Berlin Chemie	tabl.	individuális
<i>Antithyroid készítmények (H03B)</i>				
propylthiouracilum	Propycil	Solvay Pharma	tabl.	75-100 mg
thiamazol	Metothylin	PannonPharma	tabl.	60 mg
<i>Antiparathyreoid hormonok (H05B)</i>				
calcitonin (szintetikus)	Calco Calsynar Miacalcic	Lisapharma Aventis Novartis	inj., orrspray inj. inj., orrspray	100 NE 100 NE lásd alk. el.

36. Antidiabetikumok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Insulinok és analógjai (A10A)</i>				
<i>Gyors hatású insulinok (A10AB)</i>				
insulinum humanum	Insulin Actrapid HMge Insulin Actrapid NovoLet Humulin R	Novo Nordisk Novo Nordisk Lilly	inj., patron inj. inj., patron	szükség szerint
insulinum lispro	Humalog	Lilly	inj.	szükség szerint
<i>Közepes hatástartamú insulinok (A10AC)</i>				
insulinum humanum	Humulin N Insulin Insulatard HMge Insulin Insulatard NovoLet Insulin Monotard HMge	Lilly Novo Nordisk Novo Nordisk Novo Nordisk	inj., patron inj., patron inj. inj.	szükség szerint
insulinum porcinum	Insulin Semilente MC	Novo Nordisk	inj.	szükség szerint
<i>Közepes hatástartamú insulinok, gyors hatáskezdettel (A10AD)</i>				
insulinum humanum	Humulin M1 Humulin M2 Humulin M3 Humulin M4 Insulin Mixtard HMge Insulin Mixtard NovoLet	Lilly Lilly Lilly Lilly Novo Nordisk Novo Nordisk	inj., patron inj., patron inj., patron inj., patron inj., patron inj.	szükség szerint
<i>Hosszú hatástartamú insulinok(A10AE)</i>				
insulinum humanum	Humulin L Humulin U Insulin Ultratard HMge	Lilly Lilly Novo Nordisk	inj. inj. inj.	szükség szerint
<i>Orális antidiabetikumok (A10B)</i>				
acarbosum	Glucobay	Bayer	tabl.	150-300 mg
buforminum	Adebit	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl.	150-300 mg
glibenclamidum	Gilemal	Chinoïn (Sanofi-Synthelabo tagja)	tabl.	2,5-15 mg
	Glibenclamid Pharmavit Glucobene	Pharmavit (BMS) ratiopharm	tabl. tabl.	max. 15-20 mg
gliclazidum	Diaprel Gluctam	Servier Egis	tabl. tabl.	40-240 mg
glimepiridum	Amaryl	Aventis	tabl.	1-4 mg, max. 8 mg
glipizidum	Minidiab	Pharmacia-Upjohn	tabl.	2,5-20 mg, max. 40 mg
gliquidonum	Glurenorm 30 mg	Boehringer Ingelheim	tabl.	15-120 mg
metforminum	Adimet Merckformin	ratiopharm Merck	filmtabl. filmtabl.	1,7 g max. 3 g

37. Antibakteriális szerek – nukleinsavszintézis-gátlók: szulfonamidok, trimetoprim, kinolonok és nitro-imidazolok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szulfonamidok és trimetoprim (J01E)</i>				
sulfamethoxazolum + trimethoprimum	Co-Trimoxazol Forte	Pharmavit (BMS)	tabl.	400-1200 mg
	Pharmavit			
	Cotrimel	Clonmel	tabl.	800-1200 mg
	Cotrimel Forte	Clonmel	tabl.	800-1200 mg
	HUMA-Trimel	Humanpharma	susp., tabl.	lásd alk. el.
sulphadimidinum + trimethoprimum	Sumetrolim	Egis	sirup, tabl.	1,6-2,4 g, alk. el.
	Potesept	ICN Magyarország	tabl.	800-1600 mg.
<i>Kinolonok (J01M)</i>				
ciprofloxacinum	Ciprobay	Bayer	filmtabl. inj./inf.	500-1000 mg 200-400 mg
levofloxacinum	Tavanic	Aventis	inj./inf. tabl.	lásd alk. el. 500-1000 mg
norfloxacinum	Nolicin	KRKA	tabl.	800 mg max. 1600 mg
ofloxacinum	Tarivid	Aventis	filmtabl. inj./inf.	400 mg 100-400 mg
	Zanocin	Ranbaxy	filmtabl.	400 mg
pefloxacinum	Abaktal	Biogal-Teva	inj., tabl.	800 mg
	Péflacine	Egis	filmtabl., inj./inf.	
	Péflacine monodózis	Egis	filmtabl.	
<i>Kemoterapeutikumok lokális használatra (D06B)</i>				
dichlorbenzolsulfonamidum +	Reseptyl-Urea	Pharmafax	hintőpor.	naponta többször
sulfadiazinum argenticum	Dermazin	LEK	krém	naponta többször
sulfadiazinum argenticum +	Ialugen Plus	IBSA	krém.	24 óránként

38. Antibakteriális szerek – sejtfalszintézis-gátlók: penicillinek, cefalosporinok és vancomycin

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Béta-laktám antibiotikumok (J01C) - Széles spektrumú penicillinek (J01CA)</i>				
amoxicillinum	Amoxicillin Amoxicillin Pharmavit Amoxicillin-B Clonamox Humamoxin Ospamox	Biogal-Teva Pharmavit (BMS) Biogal-Teva Clonmel Humanpharma Biochemie (Novartis)	caps., por, susp., tabl. caps., tabl. caps. caps., por susp. caps., pos susp. caps., filmtabl., gran.susp.	50 mg/ttg (gyermek) 1,5-3 g 1,5-3 g 50 mg/ttg (gyermek) 750-2250 mg 750-1500 mg 1500-2000 mg
ampicillinum	Ampicillin-K Duomox HUMA-Ampicillin Penstabil Pentrexyl Semicillin Standacillin	KRKA Yamanouchi Europe Humanpharma Galena Pharmavit (BMS) Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja) Biochemie (Novartis)	inj. tabl. caps. por sirup inj., por susp. caps. inj.	750-2000 mg im., iv. 1000-1500 mg 1-2 g 2 g 1-4 g 2 g 2-6 g
bacampicillinum	Penglobe	Biogal-Teva	filmtabl.	800 mg
carbenicillinum	Carbenicillin	Polfa	inj.	4-8 g im., 30-40 g iv.
mezlocillinum	Baypen	Bayer	inj.	6-15 g iv.
piperacillinum	Pipril	Wyeth-Lederle Pharma	inj.	individuális
<i>Béta-laktamáz érzékeny penicillinek (J01CE)</i>				
benzylpenicillinum	Penicillin	Biogal-Teva	inj.	5-24 millió NE im., iv.
benzylpenicillinum +	Retardillin Promptcillin Promptcillin forte	Biogal-Teva Biogal-Teva Biogal-Teva	susp. inj. susp. inj. susp. inj.	0,4-1 millió NE im. 0,4-0,8 mill. NE im.
phenoxymethylpenicillinum	Ospen Vegacillin Vegacillin Extra	Biochemie (Novartis) Biogal-Teva Biogal-Teva	filmtabl., sirup tabl. tabl.	3-4 millió NE 1,5-3 millió NE
phenoxymethylpenicillinum +	Oxybion	Biogal-Teva	por sirup	életkor függő, lásd alk. el.
penamecillinum	Maripen Maripen Extra	Biogal-Teva Biogal-Teva	tabl. tabl.	1,5-3 millió NE
<i>Béta-laktamáz rezisztens penicillinek (J01CF)</i>				
oxacillinum	Prostaphlin	Pharmavit (BMS)	caps.	2-3 g
<i>Penicillinek kombinációi és béta-laktamáz gátlók (J01CR)</i>				
ampicillinum + sulbactanum	Unasyn	Pfizer	inj.	1,5-12 g
amoxicillinum + clavulanicum	Aktil Aktil Duo Augmentin Augmentin Duo	Richter Richter Biogal-Teva / SB Biogal-Teva / SB	filmtabl. por sirup, inj. filmtabl. por sirup, filmtabl. inj.	1125-1875 mg 3,6-4,8 g iv 1250-2000 mg 1125-1875 mg 3,6-4,8 g iv.
sultamicillinum	Unasyn	Pfizer	por susp. filmtabl.	25-50 mg/ttkg 750-1500 mg
piperacillinum + tazobactamum	Tazocin	Wyeth-Lederle Pharma	inj.	9-13 g iv., inf.

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Cefalosporinok (J01DA)</i>				
cefalorim	Ceclor Ceclor Forte Cecloretta Cefaclor-Ratiopharm Vercef Vercef MR	Lilly Lilly Lilly ratiopharm Ranbaxy Ranbaxy	gran. susp., caps., retard tabl. gran. susp. gran. susp. caps., gran. susp. caps., gran. susp. retard filmtabl.	1 g, max. 4 g
cefadroxilum	Duracef Duracef Dis-Tabs	Pharmavit (BMS)	caps., por susp. tabl.	1-2 g
cefalexinum	Cephalexin Keflex Keflex Forte Pyassan Servispor	Pharmachim Lilly Lilly Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja) Biochemie (Novartis)	gran. sirup gran. susp., caps. caps. caps. caps., por susp.	gyermeknek: 25-100 mg/ttkg felnőtteknek: 1-4 g
cefamandolum	Mandokef	Lilly	inj.	1,5-6 g im., iv.
cefazolinum	Cefazolin „Biochemie” Cefazolin Human Kefzol Totacef	Biochemie (Novartis) Human Lilly Pharmavit (BMS)	inj. inj. inj. inj.	1-3 g im.
cefepimium	Maxipime	Pharmavit (BMS)	inj.	2 g iv., im.
cefiximum	Suprax	Richter	filmtabl., por susp.	400 mg
cefotaximum	Cefalekol Claforan Claforan Human	Biogal-Teva Aventis Human	inj. inj. inj.	3 g iv.
cefoxitinum	Cefoxitin Human Mefoxin	Human MSD	inj. inj.	3-8 g im., iv.
cefprozilum	Cefzil	Pharmavit (BMS)	por, tabl.	500-1000 mg
ceftazidinum	Fortum	Glaxo-Wellcome	inj.	3-6 g im., iv.
ceftibutenum	Cedax Cedax Baby	Schering-Plough	caps., por susp. por susp.	400 mg 9 mg/ttkg
ceftriaxonum	Lendacin Rocephin Rocephin Egis	LEK Roche Egis	inj. inj. inj.	1-2 g iv., inf.
cefuroximium	Cexim Zinacef Zinnat	Lilly Glaxo-Wellcome Glaxo-Wellcome	inj. inj. filmtabl., susp.	2,25-4,56 g im., iv. 2,25-4,56 g im., iv. 250-1000 mg
<i>Karbapenemek (J01DH)</i>				
meropenem	Meronem	AstraZeneca	inj.	1000-1500 mg im.
imipenem +	Tienam	MSD	inj.	1-4 g
<i>Egyéb antibakteriális szerek (J01X)</i>				
fosfomicinum	Monural	Zambon	por	3 g
metronidazolium	Klion Supplin	Richter Biochemie (Novartis)	inf. inf.	lásd alk. el.
spectinomycinum	Trobicin	Pharmacia-Upjohn	inj.	2 g
teicoplaninum	Targocid	Aventis	inj.	400 mg iv.
vancomycinum	Vancocin-CP Vancoled Vancomycin Vancomycin-B	Lilly Wyeth-Lederle Pharma Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja) Biogal-Teva	inj./inf. por/inf. inj. inj.	2 g 0,5-2 g 2 g 2 g

39. Antibakteriális szerek – fehérjeszintézis-gátlók: aminoglikozidok, tetraciklinek, makrolidok és chloramphenicol

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Tetraciklinek (J01A)</i>				
doxycyclinum	Doxycyclin Doxycyclin AL Doxycyclin-Chinoin Doxycyclin Pharmavit Doxyhexal Doxypharm HUMA-Doxylin Servidoxyne Tenutan (50 mg) Vibramycin	Stada Aliud Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja) Pharmavit (BMS) Hexal Pharma Pharmamed Humanpharma Biochemie (Novartis) Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja) Pfizer	filmtal. caps. caps. tabl. tabl. filmtabl. caps. caps. caps. sirup	1. nap 200 mg 2.-től 100 mg >70 kg 200 mg
<i>Amfenikolok (J01B)</i>				
chloramphenicolum	Chlorocid	Extractum-Pharma	sirup	40 mg/ttkg
<i>Makrolidok és linkozaminok (J01F)</i>				
azithromycinum	Sumamed Sumamed Forte	Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja)	caps., por/sirup por/sirup	500-1000 mg
claritromycinum	Klacid Uno Klacid	Abbott	retard filmtabl. filmtabl. granulátum susp. por/inf.	500 mg
clindamycinum	Dalacin C Klimicin	Pharmacia-Upjohn LEK	granulatum sirup inj., caps. caps., inj	1200-2700 mg 600-1800 mg
dirithromycinum	Dynabac	Biogal-Teva	tabl.	500 mg
erythromycinum	Eryc Erythran Erythromycin Lactobionat Erythrotrop Ilosone, Ilosone Forte Meromycin Servitrocin	Biogal-Teva Pharmachim S.C. Antibiotic S.A. Biogal-Teva Lilly ratiopharm Biochemie (Novartis)	caps. granulatum/ sirup inj. granulátum /sirup susp. filmtabl. filmtabl., por susp.	600 mg 20-50 mg/ttkg 0,6-4 g 0,6-4 g 1-2 g 2 g
josamycinum	Wilprafen Wilprafen forte	Mack	filmtabl., susp. susp.	1-2 g
roxithromycinum	Rulid Rulid paed	Aventis	filmtabl. filmtabl.	300 mg
spiramycinum	Rovamycine	Aventis	filmtabl.	6-9 millo NE
<i>Aminoglikozidok (J01G)</i>				
amikacinum	Amikin Likacin	Pharmavit (BMS) Lisapharma	inj. inj.	15 mg/ttkg im. max. 1.5 g
gentamicinum	Garamycin Gentamicin „Biochemie” Gentamicin	Schering-Plough Biochemie (Novartis) Chinoin (Sanofi-Synthelabo tagja)	szivacs inj. inj.	1-3 szivacs >50 ttkg 5 szivacs 3-5 mg/ttkg im, iv.
netilmicinum	Netromycine	Schering-Plough	inj.	4-6 mg/ttkg im, iv.
streptomycinum	Streptomycin	Egis	inj.	15-20 mg/ttkg im., max. 1 g
tobramycinum	Brulamycin	Biogal-Teva	inj.	lásd alk. el.

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Antibiotikumok lokális használatra (D06A)</i>				
bacitracinum +	Baneocin	Biochemie (Novartis)	kenőcs, hintőpor	2-3-szor naponta
chloramphenicolum	Chlorocid	Egis	kenőcs	1-2-szer naponta
gentamicinum	Gentamycin	Pharmachim	hab, krém	3-4-szer naponta
mupirocinum	Bactroban	SB	kenőcs	3-szor naponta
oxytetracyclinum	Tetran	Pharmafax	kenőcs, hintőpor	1-2-szer naponta
primycinum + Synthelabo tagja)	Ebrimycin gél	Chinoïn (Sanofi- 1-3-szor naponta		

40. Gomba- és vírusellenes gyógyszerek

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Szisztémás gombaellenes szerek (J02A)</i>				
amphotericinum B	Ambisome Amphocil Fungizon	Laevosan Torrex Pharma Pharmavit (BMS)	por/inf. inf. inj./inf.	1-3 mg/ttkg 1 mg/ttkg 0,25-1 mg/ttkg
fluconazolum	Diflucan Mycosyst Mycosyst-Gyno	Pfizer Richter Richter	caps., inf., susp. inf., caps. caps.	50-400 mg lásd alk. el.
itraconazolum	Orungal	Janssen-Cilag	caps.	lásd alk. el.
ketoconazolum	Nizoral	Janssen-Cilag	tabl.	200-400 mg
<i>Gombásodás elleni bőrgyógyászati szerek (D01) Gombásodás elleni lokális készítmények (D01A)</i>				
amorolfinum	Loceryl	Roche	krém, körömlakk	lásd alk. el.
ciclopiroxum	Batrafen	Aventis	krém, körömlakk, sol., hintőpor	lásd alk. el.
clotrimazolum	Cardibene Canesten	ratiopharm Egis	krém, spray kenőcs, sol.	2-3-szor
econazolum	Pevaryl	Janssen-Cilag	krém.	2-szer
ketoconazolum	Nizoral	Janssen-Cilag	krém, sampon	1-2-szer
miconazolum +	Mycosolon	Richter	kenőcs	1-2-szer
natamycinum	Pimafucin	Yamanouchi Europe	kenőcs, krém, sol.	1-2-szer
natamycinum +	Pimafucort	Yamanouchi Europe	krém, kenőcs, sol.	2-4-szer
omiconazolum	Mikogal	Biogal-Teva	krém, sol., hintőpor	2-szer
polynoxylinum	Anaflex	Geistlich	kenőcs, hintőpor	1-2-szer
terbinafinum	Lamisil	Novartis	krém	1-2-szer
tolnaftatum	Athlete's foot Chinofungin Digifungin	Scholl Chinoïn (Sanofi- Synthelabo tagja) Pharmafax	hintőpor, krém, spray spray hintőpor	2-szer
<i>Gombásodás elleni szisztémás készítmények (D01B)</i>				
griseofulvinum	Griseofulvin	Orion	tabl.	500 mg
terbinafinum	Lamisil	Novartis	tabl.	250 mg
<i>Szisztémás vírusellenes szerek (J05A)</i>				
aciclovirum	Ciclovir Herpesin Telviran Virokill Virolex Zovirax	ICN Magyarország Lachema Egis Biogal-Teva KRKA Glaxo-Wellcome	tabl. inj. tabl. tabl. inj./inf., tabl. susp., tabl.	0,8-4 g lásd alk. el. 0,8-4 g 0,8-4 g lásd alk. el. 1-2 g
didanosinum	Videx	Pharmavit (BMS)	rágótabl.	lásd alk. el.
famciclovirum	Famvir	SB	filmtabl.	750-1500 mg
foscarnetum	Foscavir	AstraZeneca	inf.	lásd alk. el.
ganciclovirum	Cymevene	Roche	inj./inf.	lásd alk. el.
inosiplexum	Isoprinosine	Biogal-Teva	tabl.	50-100 mg/ttkg
nevirapinum	Viramune	Boehringer Ingelheim	tabl.	200-400 mg
ritonavirum	Norvir	Abbott	caps., sol.	1200 mg
stavudinum	Zerit	Pharmavit (BMS)	caps.	lásd alk. el.

valaciclovirum	Valtrex	Glaxo-Wellcome	tabl.	1-3 g
<i>Kemoterapeutikumok lokális használatra (D06B) - Vírusellenes szerek (D06BB)</i>				
aciclovirum	Telviran Zovirax	Egis Glaxo-Wellcome	krém krém	5-ször naponta 5-ször naponta
edoxudinum	Revidur	Reanal	kenőcs	3-5-ször naponta
epervudinum	Hevizos	Biogal-Teva	kenőcs	3-5-ször naponta
interferonum-alfa	Egiferon	Egis	gél.	4-5-ször naponta
podophyllotoxinum	Condylina	Nycomed	sol.	lásd alk. el.
tromantadinum	Viru-Merz	Merz	gél	3-5-ször naponta

41. Parazitaellenes szerek I. Bélférgék

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Nematodák ellenes szerek (P02C)</i>				
levamisolum	Decaris	Richter	tabl.	150 mg
mebendazolum	Vermox	Richter	tabl.	100-400 mg febrózestől függően
<i>Ektoparazita-ellenes szerek (P03A)</i>				
benzilium benzoicum +	Novascabin	PannonPharma	emulsio	lásd alk. el.
lindanum	Jacutin	Merck	emulsio, gél	lásd alk. el.

42. Parazitaellenes szerek II. Protozoonok

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Protozoonellenes szerek (P01)</i>				
<i>Amebicidék és hasonló protozoon elleni szerek (P01A)</i>				
metronidazolum	Klion	Richter	tabl.	500-2000 mg
tinidazolum	Tinidazole	Polfa	tabl.	2000 mg
<i>Maláriaellenes szerek (P01B)</i>				
chloroquinum	Delagil Delagil	Egis ICN Magyarország	inj. tabl.	250-500 mg 1 g
mefloquinum	Lariam „Roche”	Roche	tabl.	1250-1500 mg

43. A daganatos megbetegedések gyógyszerei

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
<i>Daganatellenes és immunmoduláns szerek (L)</i> <i>Daganatellenes szerek (L01) - Alkilező szerek (L01A)</i>				
busulfanum	Busulfan 2 mg	Farmos	tabl.	4-8 mg
carmustinum	Bicnu 100 mg	Pharmavit (BMS)	inj./inf.	200 mg/m ² testfel./6 hét
chlorambucilum	Leukeran 5 mg	Glaxo-Wellcome	tabl.	0.1-0.2 mg/ttkg
cyclophosphamidum	Cytosan	Pharmavit (BMS)	inj. tabl.	40-50 mg/ttkg iv.
	Endoxan	ASTA Medica	inj.	1-5 mg/ttkg terápiától függően
dacarbazinum	Dacarbazin	Lachema	inj.	150-250 mg/m ² testfel.
estramustinum	Estracyt	Pharmacia-Upjohn	inj. caps.	300 mg 280-840 mg
fotemustinum	Mustophoran	Servier	por/inf.	100 mg/m ² testfel./hét
ifosfamidum	Holoxan	ASTA Medica	inj.	5-6 g/m ² testfel./24h/3-4 hét
<i>Antimetabolitok (L01B)</i>				
cytarabinum	Alexan	Mack	inj.	3-4 mg/ttkg
	Cytosar	Pharmacia-Upjohn	inj.	2-5 mg/ttkg.
fludarabinum	Fludara	Schering	inj.	25 mg/ m ² testfel. iv.
fluorouracilum	5-Fu „Lederle”	Wyeth-Lederle Pharma	inj.	12-15 mg/kg
	Efudix	ICN Magyarország	kenőcs	1-2-szer
	Fluoro-Uracil „Roche” Fluorouracil-Teva	Roche Biogal-Teva	inj. inj.	12-15 mg/kg 12-15 mg/kg
gemcitabinum	Gemzar	Lilly	inj.	1000 mg/ m ² testfel. inf.
methotrexatum	Methotrexat „Lederle”	Wyeth-Lederle Pharma	inf., tabl.	tumortól függő, lásd alk. el.
	Methotrexat-Ebewe	Ebewe	inj.	
	Methotrexat	Lachema	inj.	
	Methotrexat Lachema	Lachema	inj., tabl.	
	Methotrexat-Teva Trexan	Biogal-Teva Orion	inj. tabl., inj.	
raltitrexedum	Tomudex	AstraZeneca	por/inf.	3 mg/m ² testfel. iv.
tioguaninum	Lanvis	Glaxo-Wellcome	tabl.	100-200 mg/ m ² testfel.
<i>Növényi alkaloidok (L01C)</i>				
docetaxelum	Taxotere	Aventis	conc. inf.	100 mg/m ² testfel.
etoposidum	Etoposide-Teva	Biogal-Teva	inj./inf.	35-100 mg/ m ² testfel.
	Lastet	Nippon Kayaku	inj., caps.	175-200 mg 5 napig
	Vepesid	Pharmavit (BMS)	inj., caps.	50-100 mg/ m ² testfel.
paclitaxelum	Taxol	Pharmavit (BMS)	inj.	tumortól függően
teniposidum	Vumon	Pharmavit (BMS)	inj.	30-50 mg/ m ² testfel.
vinblastinum	Vinblastin	Richter	inj.	lásd alk.el.
vincristinum	Vincristin	Richter	inj.	1-1,4 mg/m ² testfel.
vinorelbinum	Navelbin	Pierre Fabre Med.	inj.	25-30 mg/m ² testfel.
<i>Citotoxikus antibiotikumok és rokon vegyületeik (L01D)</i>				
bleomycinum	Bleocin	Nippon Kayaku	inj.	15-30 mg im., sc.
doxorubicinum	Adriblastina RD	Pharmacia-Upjohn	inj.	60-75 mg/m ² testfel.
	Adriblastina RTU/PFS	Pharmacia-Upjohn	inj.	60-75 mg/m ² testfel.
	Caelyx	Schering-Plough	conc. inf.	20 mg/m ² testfel.
	Pallagicin	Biogal-Teva	inj.	60-75 mg/m ² testfel.

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlag dózis
epirubicinum	Farformubicin RD Farformubicin PFS/RTU	Pharmacia-Upjohn	inj.	60-90 mg/m ² testfel.
idarubicinum	Zavedos	Pharmacia-Upjohn	por/inf., caps.	30-45 mg/m ² testfel.
mitomycinum C	Mitomycin C Mitomycin Kyowa	Kyowa Hakko Kogyo	inj.	2-6 mg iv.
mitoxantronum	Novantrone Onkotrone	Wyeth-Lederle Pharma ASTA Medica	inj. inj.	14 mg/m ² testfel.
<i>Egyéb citosztatikumok (L01X)</i>				
carboplatinum	Carboplatin-Teva Cycloplatin Paraplatin	Biogal-Teva Lachema Pharmavit (BMS)	inj. inj. sol./inj.	360 mg/m ² testfel. iv. 400 mg/m ² testfel. iv. 400 mg/m ² testfel.
cisplatinum	Cisplatin Ebewe Cisplatin Ebewe I.A. Cisplatin-Teva Platidium	Ebewe Ebewe Biogal-Teva Lachema	inj./inf. inj. sol./inf. inj.	50-150 mg/m ² testfel. 20-50 mg/m ² testfel. 100-120 mg/m ² testfel.
estramustinum	Estracyt	Pharmacia-Upjohn	inj., caps.	300 mg iv., 280-420 mg
irinotecanum	Campto	Aventis	coecn.inf.	350 mg/m ² testfel.
hydroxycarbamidum	Litaril	Pharmavit (BMS)	caps.	20-30 mg/ttkg
procarbazineum	Natulan	Roche	caps.	50-250 mg
topotecanum	Hycamtin	SB	por/inf.	1,5 mg/m ² testfel.
<i>Endokrin terápia (L02) – Hormonok és rokon vegyületek (L02A)</i>				
buserelinum	Suprecur Suprefact Suprefact Depot	Aventis Aventis Aventis	orrspray inj., orrspray implantatum	0,9 mg 1-1,2 mg 6,3 mg/3-4 hét
goserelinum	Zoladex Depot Zoladex LA Depot	AstraZeneca	implantatum implantatum	3,6 mg/28 nap 10,8 mg/12 hét
leuprorelinum	Lucrin Depot	Abbott	inj.	3,75 mg/28 nap
medroxyprogesteronum	Depo Provera Farlutal Provera	Pharmacia-Upjohn Pharmacia-Upjohn Pharmacia-Upjohn	inj. tabl. tabl.	400-1000 mg/hét 100-1000 mg 400-1200 mg
megestrolum	Megace	Pharmavit (BMS)	tabl.	40-320 mg
triptorelinum	Decapeptyl Decapeptyl Depot	Ferring	inj. inj.	0,5 mg/7 nap sc. 3,75 mg/28 nap
<i>Hormon antagonisták és rokon vegyületek (L02B)</i>				
anastrozolum	Arimidex	AstraZeneca	tabl.	1 mg
bicalutamidum	Casodex	AstraZeneca	tabl.	50 mg
flutamidum	Flutam Flutamid Abbott Fugerel	ratiopharm Abbott Schering-Plough	tabl. tabl. tabl.	750 mg
formestanum	Lentaron Depot	Novartis	inj.	250 mg/2 hét
letrozolum	Femara	Novartis	filmtabl.	2,5 mg
nilutamidum	Anandron	Aventis	tabl.	300 mg
tamoxifenum	Tamoxifen-Teva Zitazonium	Biogal-Teva Egis	tabl. tabl.	20-40 mg
<i>Citokinek és immunmodulátorok (L03A)</i>				
aldesleukinum	Proleukin	CSC	inj.	lásd alk. el.
copolymer-1	Copaxone	Biogal-Teva	inj.	20 mg
filgrastimum	Neupogen	Roche	inj.	0,5-1 millió NE

Hatóanyagnév	Készítménynév (®)	Gyártó	Gyógyszerforma	Napi átlagdózis
interferonum-alfa	Egiferon	Egis	inj.	tumortól függően
interferonum-alfa-2a	Roferon	Roche	inj.	tumortól függően
interferonum-alfa-2b	Intron A	Schering-Plough	inj.	tumortól függően
interferonum-béta-1a	Avonex Rebif 22 µg	Schering-Plough Serono	inj. inj.	30 µg/hét 22 µg/2-3 naponta
interferonum-béta-1b	Betaferon	Schering	inj.	0,25 mg/ másnaponta
lenograstimum	Granocyte 34	Aventis	inj.	150 µg
molgramostimum	Leucomax	Novartis	inj.	1-10 µg/ttkg
<i>Immunszuppresszív szerek (L04A)</i>				
azathioprinum	Imuran	Glaxo-Wellcome	filmtabl., inj.	1-4 mg/ttkg
ciclosporinum	Sandimmun Sandimmun Neoral	Novartis	sol./inf. ivóoldat, caps.	transplantatiótól függően
muromonab-CD3	Cellcept	Roche	inj.	2 g

- α -adrenoceptorok 21, 25
 α -agonisták 24, 25
 szemészeti hatások 26, 27
 α -blokkolók 24, 25
 hypertoniában 36, 37
 szemészeti hatások 26, 27
 β -adrenoceptor-agonisták 24, 25
 asthmában 28, 29
 szívelégtelenségben 42, 43
 β -adrenoceptorok 21
 β -blokkolók 24, 25
 angina pectorisban 38, 39
 arrhythmiákban 40, 41
 glaucomában 27
 hypertoniában 36, 37
 mellékhatások 37
 szorongásos kórképekben 55
abortusz tabletta 75
acarbos 79
ACE-gátlók
 hypertoniában 36, 37
 szívelégtelenségben 42, 43
acetazolamid
 glaucomában 27, 35
 hegyi betegségben 35
acetil-kolin 21
 hatásai 23
 központi idegrendszeri hatás 51
 muszkarinreceptorok 21, 22
 neuromuscularis junctio 18–19
 nikotinreceptor 19, 21, 23
 paraszimpatomimetikumok 22–23
 szerepe a gyomorsav szekrécióban 31
 szívhatás 41
acetil-kolin-észteráz 22, 23
 pszeudo-kolinészteráz 15, 19
acetil-szalicilsav 70, 71
 instabil anginában 38, 45
 thrombocytá-aggregáció-gátló 44, 45
acromegalia 59
ACTH (kortikotropin) 73
acyclovir 86, 87
adagolási módok 13
Addison-kór 72, 73
adenozin 41
adrenalin 20, 21, 25
 anaphylaxiás reakcióban 28
 szem hatások 27
adrenerg neuron-blokkolók 25
adrenoceptorok 20–21, 25
affinitási konstans (K_A) 11
agonisták (definíció) 8
AIDS (szerzett immunhiányos szindróma) 86, 87
 pneumozystosis 91
akciós potenciál 17, 18
 a szívben 41
aktív szén 94
albumin kötődés 12
aldoszteron 72
 ACE-gátlók és 37
 diuresis és 35
alfentanil 53
alkilezőszerek 92–93
alkohol 50, 68, 69
 dependencia 69
 gyógyszerrel történő önmérgezés és 94
allergia *lásd* túlérzékenységi reakció 28–29
allopurinol 71
álomkór 91
alprazolam 55
általános érzéstelenítők 52–53
alteplase 45
alumínium-hidroxid 31
alvászavarok 54–55
Alzheimer-kór 51
amantadin
 Parkinson-kórbán 58, 59
 vírus fertőzésben 84, 85
amethocain 16
amikacin 85
amilorid 35
aminoglikozidok 19, 84, 85
aminosavak mint transzmitterek 50, 51
amiodaron 41
amitriptilin 54, 55
 kedélybetegségeken 63
amlodipin
 angina pectorisban 39
 hypertoniában 37
amoebás dysenteria 91
amoxicillin 82, 83
AMPA receptorok 51
amphetamin 24, 25, 60
amphotericin 86, 87, 91
ampicillin 82, 83
anaemia perniciosa 48, 49
anaemiák 48–49
analgetikumok
 NSAID-ok 70–71
 opioid 64–65
 premedikációra 53
 anaphylaxis 28
 gyógyszer indukált 96, 97
 lásd még túlérzékenységi reakciók
androgének 74, 87
angina 40–41
angiotenzin 36, 37
angiotenzinreceptor-antagonista 37
anion-cserélő gyanták 47
anistreplas 45
antacidok 30, 31
antagonisták 11
 dózis-hatás összefüggés 11, 12
 meghatározás 8
antiarrhythmias szerek 40–41
antibakteriális szerek 80–85
 aminoglikozidok 19, 84, 85
 cefalosporinok 82, 83
 chloramphenicol 85
 kinolonok 80, 81
 makrolidok 84, 85
 nitro-imidazolok 80, 81
 penicillinek 82, 83
 rezisztencia 81
 szulfonamidok 80, 81
 tetraciklinek 84, 85
 vancomycin 83
antibiotikum terápia 80–85
 citotoxikus szerek 92, 93
 H. pylori eradikáció 31
 hasmenésgátlók 33
 lásd még antibakteriális szerek
antidepresszánsok 62–63
 anxiolitikus hatásúak 54, 55
 okozta konvulzió 57
antidiabetikumok 78–79
antiemetikumok 66–67
 posztoperatív 53
antiepileptikumok 56–57
antihisztaminok 29
 anaphylaxisban 28
 H₂-blokkolók 30, 31
 okozta konvulzió 57
 szédülés ellen 66
 tengeribetegség 66, 67
antikoagulánsok 44–45
antimaláriás szerek 90, 91
antimetabolitok 92, 93
antiparkinson szerek 58–59
antipirimidinek 93
antipszichotikumok 60–61
antipurinok 93
antitireoid szerek 76–77
anxiolitikumok 54–55
apomorphin 59
arrhythmiák 40–41
artériás thrombosis 44
astemizol 29
asthma 28–29
atenolol
 anginában 39
 hypertyreosisban 77
atherosclerosis 46, 47
atracurium 19
atropin 22, 23
 premedikációban 53
azapropazon 71
azathioprin 93
azithromycin 85
azlocillin 83

B₁₂-vitamin hiány 48, 49
baclofen 51
bakteriális fertőzés *lásd* antibiotikum terápia
 antibakteriális szerek
baktériumok csoportosítása 80
barbiturátok
barbiturát-receptorok 55
 dependencia-készség 69
 epilepsziában 56, 57
 hatásmechanizmus 51, 54, 55
 intravénás narcotikumok 52, 53
 szorongásos kórképekben 54, 55
beclomethason 73
bendrofluazid 35
benserazid 58
benzafibrat 47
benzocain 16

benzodiazepinek 54, 55
 alkohol-megvonásban 69
 epilepsiában 57
 hatásmechanizmus 51, 54
 önmérgezés 94
 premedikációban 53
 benzylpenicillin 82, 83
 betahistin 66, 67
 betamethason 73
 bethanechol 22, 23
 bicillin 83
 bicucullin 51
 bilharziosis 89
 biliaris exkréción 13
 biológiai értékérés (bioassay módszerek) 10, 11
 receptorkötődési módszerek 11
 biológiai hasznosíthatóság (bioavailability) 13
 bisacodyl 33
 bizmut-kelát 30, 31
 botulinus toxin 19
 bőrkütyések (gyógyszer okozta) 97
 budesonid 33
 bupivacain 16, 17
 buprenorphin 65
 buszerelin 93
 buspiron 54, 55
 butirifenonok 61

Ca²⁺-csatornák 8, 9
 szív 39, 41, 43
 thalamus 56, 57
 vascularis simaizom 37, 39
 calcitonin 76
 cAMP (ciklikus adenosin-monofoszfát) 9, 25, 29
 cannabis 69
 captopril
 hipertóniában 36
 szívelégtelenségben 42, 43
 carbachol 22, 23
 carbamazepin 56, 57
 kedélybetegségekben 62
 carbidopa 58
 carbimazol 77
 cascara 33
 cataracta (szürkehályog) 27
 cefadroxil 83
 cefalosporinok 82, 83
 ceftazidim 83
 ceftriaxon 83
 cefuroxim 83
 cellulóz (korpa) 33
 cestodák (galandférgek) 88, 89
 cGMP (ciklikus guanozin-monofoszfát) 38, 39
 chinidin 41
 chinin 90, 91
 chloralhydrat 55
 chlorambucil 93
 chloramphenicol 84, 85
 chlormetiazol 55
 alkohol elvonásban 69
 status epilepticusban 56
 chloroquin 90, 91
 chlorpheniramin 29
 chlorpromazin 61
 cholestyramin 47
 cigaretta *lásd* dohányzás

cimetidin 31
 enzimgátló hatása 15
 ulcus pepticumban 31
 cinnarizin 67
 ciprofloxacín 80, 81
 cisaprid 33
 citokrórn P-450 14, 15
 citotoxikus szerek 92–93
 clarithromycin 85
 clearance 13
 clomiphen 75
 clonazepam 56, 57
 clonidin 24
 gyógyszer detoxikációban 69
 hipertóniában 37
 clozapin 60, 61
 co-amoxiclav 83
 cocain
 abúzus 69
 helyi érzéstelenítésre 16, 17
 szimpatomimetikumként 25
 codein 64, 65
 colchicin 71
 colestipol 47
 colitis ulcerosa 32, 33
 COMT 25
 Conn-szindróma
 co-proxamol 94
 coronariabetegség 46
 coronaria-bypass 39
 cortisol (hydrocortison) 72, 73
 co-trimoxazol 80, 81, 91
 Crohn-betegség 32, 33
 cyanocobalamin 48
 cyclopentolat 27
 cyclophosphamid 93
 cycloplegiás szerek 26
 cyclosporin 93
 cytarabin 93

daganatellenes szerek 92–93
 dependencia *lásd* gyógyszerivisszaélés
 depresszió 62–63
 desferroxamin 48
 dexamethason 67, 73
 dextropropoxifen 65
 diabetes mellitus 78–79
 diacetyl-morfin *lásd* diamorfin
 diacil-glicerol (DG) 9
 diamorfin (diacetyl-morfin, heroin) 65, 69
 diarrhoea kezelés 32, 33
 diazepam
 premedikációban 53
 szorongásos állapotokban 54, 55
 dichloralphenazon 55
 didanosin 86, 87
 diethylcarbamazín 88, 89
 digoxin 41, 42, 43
 diltiazem 39
 dinitrogén-oxid 52, 53
 dinorfínok 65
 dipyridamol 45
 disopyramid 41
 diuretikumok 34–35
 hipertóniában 36, 37
 szívelégtelenségben 34, 35, 42

dobutamin 24
 szívelégtelenségben 42, 43
 dohányzás 50, 68, 69
 angina pectorisban 39
 tolerancia / elvonás 69
 domperidon 58, 67
 gyomor-, béltraktus hatás 33
 dopamin
 mint neurotranszmitter 51
 szerepe gyógyszerdependenciában 68
 szerepe hányingerben és hányásban 66
 szerepe Parkinson-kórban 58–59
 szerepe schizofreniában 60–61
 szívelégtelenségben 43
 dopamin-agonisták 58, 59
 dopamin-antagonisták
 antiemetikumok 66, 67
 domperidon 33, 58, 67
 metoclopramid 33, 53, 67
 neuroleptikumok 60–61
 dopaminreceptorok 61
 dothiepin 63
 doxazosin 37
 doxorubicin 93
 dózis-hatás görbék 10
 droperidol 53

echothiopat 23
 ECT (elektrokonvulzív terápia) 62
 ecstasy (MDMA) 69
 edrophonium 23
 egyensúlyi disszociációs konstans (K_D) 10, 11
 elektrolitok (orális) 33
 elimináció (gyógyszer) 12–13
 mérgezésben 94–95
 elsőrendű folyamatok 12
 emboliák 44
 emesis (hányás) 66–67
 posztoperatív 53
 enalapril 43
 enkefalinok 51, 64–65
 Entonox 53
 enzimek 9
 enzimgátlás 15
 enzimindukció 15, 97
 epekö 32, 33
 epesavak 32, 33
 ephedrin 24
 epiduralis anaesthesia 17
 epilepsia 56–57
 epoetin 49
 Epsom salts 33
 eritropoietin 49
 értágítók (vasodilatátorok)
 hipertóniában 36, 37
 szívelégtelenségben 43
 erythromycin 84–85
 enzimgátlás 15, 85
 érzéstelenítők (anesztetikumok)
 általános 52–53
 helyi 16–17
 eserin (physostigmin) 23
 szem hatások 27
 éter 52
 ethinylestradiol 75
 ethosuximid 56, 57

fájdalomcsillapítás *lásd* analgetikumok
 familiáris hypercholesterinaemia 46,47
 farmakodinámia 8
 farmakogenetika 14, 15
 farmakokinetika 8, 12–15
 felezési idő 13
 benzodiazepineké 54
 felszívódás (gyógyszer-) 12–13
 gyógyszer kölcsönhatás 97
 fenbufen 71
 fenotiazinok
 görcsroham kiváltása 57
 schizophreniában 61
 szédülésben 66, 67
 fentanyl 53
 féregűző szerek
 fibrátok 47
 fibrinolitikumok (thrombolytikumok) 44, 45
 first-pass metabolizmus 12, 15
 flucloxacillin 82, 83
 fluconazol 87
 flucytosin 86, 87
 fludrocortison 73
 flumazenil 55
 fluorouracil 93
 flupenthixol 61
 fluphenazin 61
 fogamzásgátlók 75
 fogászati anaesthesia 17
 folsav-antagonisták 93
 folsavhiány 48, 49
 folyadékpótlásos terápia 33
 folyékony paraffin 33
 fonálféreg fertőzések 89
 fonálférgek 89
 foszfodiészteráz-gátlók 42, 43
 furosemid 35

GABA / GABA-receptorok 50, 51, 55
 benzodiazepinek és a 54
 nematodákban 88
 szerepe az epilepsiában 57
 gabapentin 56, 57
 galandférgek 88, 89
 gallamin 19
 gammaglobulin 86, 87
 ganciclovir 87
 ganglion-blokkolók 23
 gastrin 31
 gemfibrozil 47
 genetikai faktorok és gyógyszermetabolizmus 14, 15
 gentamicin 84, 85
 neuromuscularis blokkoló hatás 19
 giardiasis 91
 glaucoma 26, 27
 glibenclamid 79
 glicerin-trinitrát (nitroglycerin) 38, 39
 glicin 50, 51
 glutaminsav 50, 51
 szerepe epilepsiában 57
 glükokortikoidok 72, 73
 asthmában 29
 daganatos megbetegedésekben 93
 golyva (struma) 77
 gombaellenes gyógyszerek 86–87
 gombás fertőzések 86–87

gonadotropinok 75
 gonadotrophinok 75
 görcsroham / epilepsia 56–57
 G-proteinek 9
 Graves-féle betegség 76–77
 griseofulvin 86
 guanethidin 27
 gyermekgyógyászati dózisok számítása 15
 gyógyszer abúzus *lásd* gyógyszer visszaélés /
 gyógyszerdependencia
 gyógyszerhatások, alapfogalmak 8–9
 gyógyszer kölcsönhatások 96, 97
 gyógyszerek metabolizmusa 14–15
 first-pass 12, 15
 gyógyszerelvonás / dependencia 68, 69
 gyógyszer-receptor kölcsönhatások 10–11
 gyógyszer visszaélés / dependencia 68–69
 amfetamin 24
 neurotranszmitterek szerepe 51
 opioidok 65, 68, 69
 gyomor-bél rendszer 30–33
 antacidok 30, 31
 fekélyterápiás szerek 30, 31
 hashajtók (laxatívumok) 32, 33
 hasmenésgátlók (antidiarrhoica) 33
 gyomormosás 94
 gyulladáscsökkentők
 irritabilis colon szindrómában 32, 33
 nemszteroid (NSAID-ok) 70-71
 gyulladáshoz vezető bélbetegség 33

5-hidroxi-triptamin 51, 55
 receptorok 51, 55
 szerepe a depresszióban 62–63
 szerepe a hányingerben és hányásban 66
 szerepe az LSD hatásában 69
 5-HT *lásd* 5-hidroxi-triptamin
 hallucinogének 68, 69
 halofantrin 90, 91
 haloperidol 61
 halothan 52, 53
 hányás 66–67
 hánytatás 94
 posztoperatív 53
 hányinger 66–67
 posztoperatív 53
 hasis 69
 hasmenésgátlók (antidiarrhoica) 32, 33
Helicobacter pylori 30, 31
 helyi érzéstelenítők 16-17
 antiarrhythmias hatások 41
 szemészeti alkalmazás 26
 heparin 44, 45
 heroin (diacilmorfin) 65, 69
 herpes vírus infekció 86, 87
 hexamethonium 21
 hipnotikumok 54-55
 hisztamin –antagonisták 30, 31
 lásd még antihisztaminok
 hisztamin receptorok 31
 hisztamin
 hízósejtekben 28, 29
 paracrin sejtekben 31
 HIV (humán immundeficiencia vírus) fertőzés 86, 87
 HMG CoA redukáz gátlók 47
 hormonok 9

sex hormonok 74–75
 lásd még specifikus hormonok
 horogféreg 89
 hörgőtágítók 28, 29
 hydralazin 37
 hydrocortison 72, 73
 hydroxocobalamin 48
 hyoscin (scopolamin) 22, 23
 amnesiás hatás 51
 premedikációban 53
 tengeribetegségben 67
 hypercholesterinaemia 46, 47
 hyperlipidaemiák 47
 hyperprolactinaemia 59
 hyperthyreosis 77
 hypertonia 36–37
 hypothyreosis 77

ibuprofen 70, 71
 idegblokkád 17
 idoxuridin 87
 imidazolok 86, 87
 imipramin 63
 immunglobulin 87
 immunszuppresszív szerek 93
 indomethacin 71
 infertilitás (meddség) 75
 inhaláció 13
 inhalációs anesztikumok 52, 53
 inotrop szerek 42-43
 interferon- α 86
 intramuscularis adásmód 13
 intravénás adásmód 13
 inzulin 78, 79
 ioncsatornák 9
 ipecacuanha szirup 94
 ipratropium 29
 irritabilis colon szindróma 32
 isofluran 52, 53
 izoniazid 15
 isophan-insulin 79
 isoprenalin 25
 itraconazol 87
 ivermectin 88, 89
 izoszorbid-nitrátok 39

jód terápia 77

kalcium antagonisták
 angina pectorisban 38, 39
 hypertoniában 36, 37
 kálium-csatornák (K⁺) 9, 37, 79
 kaolin 33
 karboanhidráz-gátlók 34, 35
 karcinogenesis 97
 katecholaminok *lásd* adrenalin, noradrenalin
 catechol-O-metiltransferáz (COMT) 25
 kedélybetegségek 62–63
 kemoterápia 92–93
 kenodezoxikólsav 33
 ketamin 53
 kinolonok 80, 81
 kiszáradás 33
 kiválasztás (gyógyszer) 12–13
 vesemegbetegedésben 34

klavulánsav 83
koffein 50
koleszterin szint csökkentés 46–47
kolinerger agonisták *lásd* paraszimptomimetikumok
kolinészteráz enzim *lásd* acetyl-kolin-észteráz
kolinészteráz-gátlók 18, 19, 22, 23
 Alzheimer-kórban 51
kolinoceptorok 21
 a központi idegrendszerben 51
koraszülött csecsemők 15
korpa (cellulóz) 33
kortikoszteroidok 72–73
 gyulladásos eredetű bélbetegségben 32, 33
kortikotropin (ACTH) 73
köszvény 71
központi idegrendszeri transzmitterek 50–51
 GABA 50, 51, 55
 opioid peptidok 65
kromoglikát 29
K-vitamin-antagonisták 44, 45

lactulos 33
lamotrigin 56, 57
levamisol 88, 89
laxatívumok 32, 33
leishmaniasis 91
lente (insulin) 79
leukaemiák 93
levodopa 58, 59
lidocain 16, 17
 cardialis arrythmiákban 41
liothyronin 77
lipidcsökkentők 46–47
lipidoldékonyság 12
lipoproteinek 47
lítium 62, 63
 gyógyszer kölcsönhatások 97
lofexidin 69
lokális adásmódok 13
loperamid 33
lorazepam 53
losartan 37
LSD 69
lysurid 59

magnézium-hidroxid 31
magnézium-triszilikát 31
magzati rendellenességek 97
máj 14, 15
makrolidok 84–85
malária 90, 91
mánia 62, 63
maniás depressziós betegség 63
MAO (monoamin-oxidáz) 25
MAO-gátlók 59, 62, 63
marihuána 69
másodlagos messengerek 8, 9
 cAMP 9, 25, 29, 43
 cGMP 38, 39
 InsP₃ 8, 9, 23, 25, 63
MDMA (ecstasy) 69
mebendazol 88, 89
mefloquin 90, 91
megaloblastos anaemia 48, 49
megoszlás (gyógyszer) 12–13
megoszlási térfogat (V_D) 13

mellékhatások
mellékvese insufficienciában 72, 73
membrántranszport rendszer 9
Menière-kór 67
menotropin 75
menstruációs kórkepek 75
mercaptopurin 93
mérgezés 94–95
 lásd még toxikus reakciók
mesalazin 33
mesterolon 74
mestranol 75
métélyek 88, 89
metformin 79
methadon 65, 69
methotrexat 93
methylodopa 24
 hypertóniában 37
metil-cellulóz 33
metoclopramid
 gyomor-bél rendszeri hatás 33, 67
 posztoperatív 53
metolazon 34
metoprolol 39
metronidazol 80, 81, 91
mianserin 63
midazolam 55
mifepriston 75
migrén 51
milrinon 42, 43
mineralokortikoidok 72, 73
minoxidil 37
miosis 26
misoprostol 71
moclobemid 63
monoaminerg pályák 50, 51
monoaminoxidáz (MAO) 25
monoaminoxidáz-gátlók 59, 62, 63
morphin (morfin) 65
 premedikációban 53
mustárnitrogén 93
muszkarinreceptor-agonisták 22, 23
 glaucomában 26, 27
muszkarinreceptor-antagonisták 22–23
 bronchodilatatóban 29
 gyomor-bél rendszeri hatás 32
 Parkinson-kórban 58, 59
 premedikációban 53
 szemészeti hatások 26
muszkarinreceptorok 21, 22
 központi idegrendszeri 51
myasthenia gravis 19
mydriaticumok 26, 27
myxoedema 77

Na⁺-csatornák 17
nalbuphine 65
nalidixsav 81
naloxon 64, 65
naltrexon 69
naproxen 70, 71
nátriumpumpa 9
nátrium-csatornák (Na⁺) 9, 17, 35, 41, 57
nátrium-hidrogén-karbonát 31
nematodák (hengeres férgek) 88–89
nemi hormonok 74–75
 carcinómában 93

nemkívánt gyógyszerhatások 96–97
antidepresszánsok 63
antiemetikumok 67
antikoagulánsok 44, 45
antimaláriás szerek 91
benzodiazepinek 55
citotoxikus vegyületek 92–93
diuretikumok 35, 37
kortikoszteroidok 72, 73
levodopa 59
neuroleptikumok 60–61
 nitrátok 39
NSAID-ok 71
 orális fogamzásgátlók 75
 phenytoin 57
 szulfonamidok 81
 szulfonil-ureák 79
 vérnyomáscsökkentők 37
nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok)
 70–71
neomycin 85
neostigmin 18, 23
netilmicin 85
neuroleptikumok 60–61
neuromuscularis junctio 18
 blokkoló vegyületek 18–19
neuropeptidok 51
 enkefalinok 51, 64–65
 P-anyag 51, 64
nifedipin 37
nikotin-agonisták 22, 23
nikotinhatásmód 21, 22
 dohány megvonás 69
 dohányzásban 50, 68, 69
nikotinreceptorok 19, 21, 23
 a központi idegrendszerben 51
nikotinsav 47
nitrátok 38, 39
nitrazepam 54
nitrogén-monoxid (NO)
 neurotranszmitterként 50–51
nitrátokból 39
nitroprussidból 37
nitro-imidazol 80–81
nitroprussid natrium 37
NMDA-receptorok 51
noradrenalin (NA) 22, 21, 25
 központi idegrendszeri hatások 51
 szerepe a depresszióban 62–63
 szívhatások 41
 visszavétel 25
norfloxacin 81
NPH (isophan-insulin) 79
NSAID-ok 70–71
nulladrendű folyamatok 12
nystatin 87

oesophagus reflux 31
olsalazin 33
omeprazol 30, 31
onchocerciasis 89
ondansetron 53, 55, 67
opioidok
 analgetikumok 64–65
 gyógyszervisszaélés 65, 68, 69
 gyomor-bél rendszeri hatások 33
 természetes opioidok 65

- opioid receptorok 64, 65
 premedikációban 53
 orális alkalmazás 13
 orális fogamzásgátlók 75
 orrspray-k (szteroid tartalmú) 29
 ostrogiliszta 89
 oxibuprocain 16
 ozmotikus diuretikumok 34
 önmérgezés 94–95
 ősztrógenek 74, 75
- pacemaker sejtek 41
 pancreatin 32, 33
 pancuronium 19
 pánikrohamok 55
 P-anyag 51
 szerepe a fájdalomban 64
 paracetamol 70–71
 önmérgezés 94, 95
 toxicitás 15
 paraffin (folyékony) 33
 paraszimpatikus idegrendszer 20–21
 paraszimpatomimetikumok 22–23
 gyomor- és bélmotilitás 22, 32
 parazitaellenes szerek 88–91
 paraziták 88–91
 parciális agonisták 10, 11
 parenterális adásmód 13
 Parkinson-kór 58–59
 penicillinek 82, 83
 hiperszenzitivitás 83, 97
 pentamidin 91
 pentazocin 65
 peptidek, mint neurotranszmitterek 50, 51
 perphenazin 61
 pethidin 65
 phenelzin 63
 phenobarbital 56, 57
 phenoxybenzamin 25
 phenoxymethylpenicillin 83
 phenylbutazon 71
 phenylephrin 24
 szemészeti alkalmazások 27
 phenytoin 56, 57
 physostigmin (eserin) 23
 szemészeti alkalmazások 27
 pilocarpine 22, 23
 szemészeti alkalmazások 26, 27
 piperacillin 83
 piperazin 88, 89
 pirenzepin 30
 piroxicam 71
 plazmakoncentrációk 12–13
 plazmaprotein kötődés 12
 gyógyszer metabolizmus és 15
 pneumocystosis 91
 pralidoxim 23
 praziquantel 88, 89
 prazosin 25
 hypertóniában 37
 prednisolon 72, 73
 premedikáció 52, 53
 prilocain 16, 17
 primaquin 90, 91
 primidon 56, 57
 probenecid 71
 prochlorperazin 67
- progeszteron 75
 progesztogének 75
 proguanil 90, 91
 promethazin 29, 67
 propofol 52, 53
 propranolol 77
 propylthiouracil 77
 prosztaglandinok
 gyomornyálkahártya 31
 proteináz-gátlók 86
 szerepe a gyulladásban 71
 protozoon fertőzések 88, 90–91
 proxymetacain 16
 pszeudo-kolinészteráz 15, 19
 pszichotomimetikumok 69
 pszichózis / schizofrenia 60–61
 PTCA (percutan transarteriális coronaria
 angioplastica) beavatkozás 39
 pupilla elernyesztés / összehúzás 26, 27
 pyrantel 88, 89
 pyridostigmin 18, 23
 pyrimethamin 91
- ranitidin 31
 receptorok 8, 9
 adrenerg 20–21, 25
 AMPA 51
 barbiturátok 55
 dopamin 61
 GABA 50, 51, 55
 gyógyszer-receptor kölcsönhatások 8–11
 hisztamin 31
 inzulin 78, 79
 muszkarin 21, 22, 23, 51
 nikotin 19, 21, 23, 51
 NMDA 51
 opioid 64, 65
 szerotonin 51, 55
 tiroid 76, 77
 vegetatív idegrendszer 51
 reflux oesophagitis 31
 rektális alkalmazás 13
 renalis exkréció 13
 rhinitis (szénanátha) 28, 29
 ribavirin 87
 risperidon 61
 ritanserine 55
 rocuronium 19
 rovarirtók 23
- salmeterol 29
 savszekréció 31
 schistosomiasis 89
 schizofrenia 61
 scopolamin *lásd* hyoscin
 selegilin 58
 semilente (inzulin) 79
 senilis dementia 51
 senna 33
 sotalol 41
 spinalis anaesthesia 17
 spironolaktin 35
 statinok 47
 Stevens-Johnson-szindróma 81
 stibogluconat 91
 stilbestrol 93
- streptokinase 44, 45
 streptomycin 85
 stroke 51
 stroke megelőzés
 acetil-szalicilsav 44, 45
 antikoagulánsok 44–45
 strongyloidiasis 89
 subcutan alkalmazás 13
 sublingualis alkalmazás 13
 succinylcholin *lásd* suxamethonium
 sucralfat 31
 sulfasalazin 33
 sulfinpyrazon 71
 sulpirid 61
 sumatriptan 51
 suramin 91
 suxamethonium 18, 19
 lassú metabolizmusa 15
 szájpenész 85, 87
 szalicilát *lásd* acetyl-szalicilsav
 szédülés 66, 67
 székrekedés (constipatio) 33
 szem és betegségeinek farmakológiája 26–27
 szemészeti szerek 26–27
 szén-monoxid mérgezés 94
 szerotonin (5-HT) 51, 55
 receptorok 51, 55
 szerepe a depresszióban 62–63
 szerepe a hányingerben és hányásban 66
 szerepe az LSD hatásában 69
 szérum betegség 97
 szerves foszfátok toxicitása 23
 szimpatikus idegrendszer 20–21
 gyógyszerek hatása a 24–25
 szimpatomimetikumok 24–25
 szívelégtelenségben 43
 szívelégtelenség 42–43
 arrhythmia 40–41
 diuretikumok 34, 35, 42
 myocardialis ischaemia 38–39
 szorongásos állapotok 54–55
 szöveti plazminogén aktivátor (tPA) 45
 szteroid terápia anabolikus szteroidok 74
 asthmában 28, 29
 bélbetegségeken 32, 33
 tumorki kezelésére 92, 93
 lásd még kortikoszteroidok
 sztrichnin 51
 szulfonamidok 80, 81
 szulfonil-ureák 79
- $t_{1/2}$ (gyógyszer felezési idő) 13
 benzodiazepinek 54
 tacrin 51
 tamoxifen 75, 93
 temazepam 54
 tengeribetegség 66, 67
 terápiás index 96
 teratogenesis 97
 terfenadin 29
 tesztoszteron 74, 75
 tetanus toxin 51
 tetraciklinek 84, 85
 theophyllin 29
 thiopental 52, 53
 thioridazin 61
 thrombocyt-aggregáció-gátlók 44, 45

thrombolyticumok 44–45
 thymoxamin 27
 thyreotoxicosis 77
 tiazid diuretikumok 34, 35
 hypertoniában 36, 37
 szívelégtelenségben 34, 35, 42
 ticarcillin 83
 timolol 27
 tinidazol 81
 tioamidok 77
 tireoid szerek 76–77
 tiroxin (T₄) 77
 tolbutamid 79
 tolerancia 68
 toxikus reakciók
 dohányzás 69
 halothan 53
 kolinészteráz-gátlók 23
 lítium 63
 paracetamol 15
 szerves foszfát vegyületek 23
 valproat 57
 vas 48, 49
 toxocariasis 89
 tPA (szöveti plazminogén aktivátor) 45
 transzmitterek 9
 lásd még specifikus transzmitterek
 trazodon 63
 trematodák (métélyek) 88, 89
 triamcinolon 73
 triamteren 35
 triazolok 86, 87
 tribavirin 87
 trichomoniasis 91
 triciklikus antidepresszánsok 62–63
 önmérgezés 94, 95
 trifluoperazin 61
 trimeprazin 29
 trimethoprim 80, 81
 tropicamid 27
 trypanosomiasis 91
 tubocurarin 19, 21
 túlérzékenységi reakciók 28–29
 túlérzékenységi reakciók gyógyszerekre 96, 97
 helyi érzéstelenítők 16
 parenterális vaskészítmény 49
 penicillinek 82, 97
 streptokinase 45
 thiopental 53
 tumor (rák) 92–93
 gyógyszer indukálta 97
 tumorelles szerek 92–93
 tumorok (gyógyszer indukálta) 97

 ulcus pepticum 30–31
 ulcusok (peptikus fekélyek) 30–31
 ultralente (inzulin) 79
 urofollitrophin (FSH) 75
 ursodezoxikólsav 33

 valproat 56, 57
 hatásmechanizmus 51
 vancomycin 83
 varicella vírusfertőzések 87
 vas / vaskészítmények 48, 49
 vasmérgezés 94
 vasodilatátorok *lásd* értágítók
 vecuronium 19
 védőoltások (vakcinák) 86
 végbélgiliszta 89
 vegetatív (autonóm) idegrendszer 20–21
 gyomor-bél rendszer szabályozása 32
 vegyi fegyverek 23
 vénás thrombosis 44
 venlafaxin 63
 vér dyscrasia (rendellenes összetétel) 97
 verapamil 39, 41
 vérnyomás (hypertonia) 36–37
 vesebetegségek
 anaemia és 48
 diuretikumok 34–35
 gyógyszer toxicitás 96
 vestibularis betegség 66
 vigabatrin 56, 57
 vinblastin 93
 vinca-alkaloidok 92, 93
 vincristin 93
 vírusellenes szerek 86–87
 vírusfertőzések 86–87

 warfarin 44, 45

 zalcitabin 86, 87
 zidovudin 86, 87
 Zollinger-Ellison-szindróma 31
 zopiclon 54