

# Gyógyszertan

## 6. A központi idegrendszer gyógyszerterana

**Szerzők:**

Brassai Attila

Dóczi K. Zoltán

Bán Erika-Gyöngyi

2012

|  |    |
|--|----|
| Általános érzéstelenítők - narkotikumok.....             | 5  |
| A narkózis stádiumai.....                                | 5  |
| Preoperatív medikáció.....                               | 7  |
| Intraoperatív medikáció.....                             | 8  |
| Posztoperatív medikáció.....                             | 8  |
| Inhalációs narkotikumok.....                             | 9  |
| Farmakodinámia.....                                      | 9  |
| Farmakokinetika.....                                     | 9  |
| Narkotikus hatású illékony folyadékok.....               | 12 |
| Halothan.....  | 12 |
| Enfluran.....  | 13 |
| Isofluran.....   | 13 |
| Desfluran.....   | 14 |
| Sevofluran.....  | 14 |
| Éter.....  | 15 |
| Chloroform.....  | 15 |
| Gáznarkotikumok.....                                     | 15 |
| Nitrogénoxid.....  | 15 |
| Intravénás narkotikumok.....                             | 16 |
| Barbiturátok.....  | 16 |
| Benzodiazepinek.....                                     | 17 |
| Opioidok.....  | 17 |
| Propofol.....  | 17 |
| Etomidat.....  | 18 |
| Ketamin (Ketalar).....                                   | 18 |
| Neuroleptanalgesia.....                                  | 18 |
| Helyi érzéstelenítők.....                                | 19 |
| A helyi érzéstelenítők klinikai alkalmazása.....         | 20 |
| A helyi érzéstelenítők farmakokinetikája.....            | 21 |
| Farmakodinámiai jellemzők, toxicitás, mellékhatások..... | 22 |
| Helyi érzéstelenítő készítmények.....                    | 24 |
| Észter-származékok.....                                  | 24 |
| Amidok.....  | 25 |
| Egyéb származékok.....                                   | 25 |
| A központi idegrendszer transzmitterei.....              | 25 |
| Gátló transzmitterek (GABA és glicin).....               | 25 |
| GABA (gamma-aminovajsav).....                            | 25 |
| A GABA receptorok.....                                   | 26 |
| Glicin.....  | 26 |
| Excitátoros aminosavak: glutamát és aszpartát.....       | 26 |
| Acetilcolin (ACh).....                                   | 28 |
| Monoaminok.....  | 28 |
| Adrenalin és noradrenalin.....                           | 28 |
| Dopamin (DA).....  | 28 |
| Szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT).....               | 29 |
| Hisztamin.....   | 29 |
| Egyéb Neuromodulator/transzmitter anyagok.....           | 30 |
| Endogén opioid peptidek.....                             | 30 |
| Nukleotidok és nukleozidok.....                          | 30 |
| Peptidek és monoaminok.....                              | 30 |
| Citokinek.....   | 30 |
| Neuroaktív szteroidok.....                               | 30 |

|  |    |
|--|----|
| Diffuzibilis mediátorok.....   | 31 |
| Gáz halmazállapotú mediátorok .....  | 31 |
| Arachidonsav metabolitok .....   | 31 |
| Nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentő szerek .....                        | 32 |
| Hatásmechanizmus.....  | 32 |
| A GABA <sub>A</sub> receptor szerepe .....                                   | 33 |
| Felosztás .....  | 33 |
| Benzodiazepinek és benzodiazepine-receptorn ható nem-benzodiazepinek.....    | 34 |
| Farmakodinámia.....  | 34 |
| Farmakokinetika.....   | 34 |
| A benzodiazepin-receptoron ható szerek osztályozása hatástartam szerint..... | 35 |
| A benzodiazepinek mellékhatásai .....  | 36 |
| Benzodiazepin-tolerancia, -dependencia.....                                  | 36 |
| Gyógyszerinterakciók .....   | 37 |
| Akut benzodiazepin-túladagolás .....   | 37 |
| Javallatok.....  | 37 |
| A benzodiazepinek terápiás indikációi: .....                                 | 38 |
| Szerotonin 5-HT <sub>1A</sub> receptor parciális agonisták.....              | 39 |
| Farmakológiai tulajdonságok .....  | 39 |
| Javallatai:.....   | 39 |
| Ellenjavallat: .....   | 39 |
| Mellékhatások .....  | 40 |
| Barbiturátok.....  | 40 |
| Farmakodinámia.....  | 40 |
| A barbiturátok felosztása hatástartam szerint.....                           | 40 |
| Farmakokinetika:.....  | 40 |
| Tolerancia és dependencia.....   | 41 |
| Barbiturát-túladagolás .....   | 41 |
| Szorongásoldásra és/vagy altatóként használt egyéb szerek .....              | 41 |
| Antidepresszívumok .....   | 41 |
| Antipszichotikumok.....  | 41 |
| Béta- blokkolók.....   | 42 |
| Egyéb .....  | 42 |
| Antidepresszív és hangulatstabilizáló vegyületek.....                        | 42 |
| A depresszió patogenezise .....  | 43 |
| Az antidepresszív vegyületek csoportjai.....                                 | 44 |
| Triciklikus antidepresszánsok (TCA).....                                     | 45 |
| Hatásmechanizmus, farmakológiai hatások.....                                 | 45 |
| Farmakokinetika.....   | 45 |
| Mellékhatások .....  | 45 |
| Túladagolás. Akut toxicitás.....   | 45 |
| Interakciók.....   | 46 |
| Terápiás indikáció.....  | 46 |
| Adagolás .....   | 46 |
| Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI).....                          | 46 |
| Hatásmechanizmus, farmakológiai hatások.....                                 | 47 |
| Farmakokinetika.....   | 47 |
| Mellékhatások .....  | 47 |
| Interakciók.....   | 48 |
| Terápiás indikáció.....  | 48 |
| Adagolás .....   | 48 |
| Atípusos vagy újabb antidepresszánsok .....                                  | 48 |
| Monoaminoxidáz-gátlók.....   | 50 |
| Hatásmechanizmus, farmakológiai hatások.....                                 | 50 |
| Farmakokinetika.....   | 51 |
| Mellékhatások .....  | 51 |

|   |    |
|---|----|
| Interakciók.....  | 51 |
| Terápiás indikáció.....   | 51 |
| Adagolás .....  | 51 |
| Az antidepresszív gyógyszerek klinikai alkalmazásának irányelvei .....                            | 52 |
| Hangulatstabilizáló (antimániás) szerek .....   | 52 |
| Lithium carbonate.....  | 53 |
| Hatásmechanizmus .....  | 53 |
| Farmakokinetika.....  | 53 |
| Mellékhatások .....   | 53 |
| Interakciók.....  | 54 |
| Terápiás indikáció.....   | 54 |
| Adagolás .....  | 54 |
| Antikonvulzívumok és egyéb szerek .....   | 55 |
| Antipszichotikumok (neuroleptikumok) .....  | 58 |
| A szkizofrénia patogenezise.....  | 58 |
| Az antipszichotikumokról általában.....   | 59 |
| Az antipszichotikumok hatásmechanizmusa.....  | 59 |
| Farmakokinetika.....  | 61 |
| Terápiás indikációk.....  | 61 |
| Kontraindikációk.....   | 62 |
| Típusos antipszichotikumok .....  | 62 |
| Mellékhatások .....   | 64 |
| Toxicitás.....  | 66 |
| Alkalmazás.....   | 66 |
| Atípusos antipszichotikumok .....   | 67 |
| Indikációk. Mellékhatások. Adagolás. ....   | 68 |
| Típusos és atípusos szerek gyógyszeres interakciói. ....  | 70 |
| Az antipszichotikumok alkalmazásának klinikai irányelvei.....                                     | 71 |
| A neurodegeneratív betegségek gyógyszerterapeúti.....   | 73 |
| Ischémiás agykárosodás (stroke).....  | 73 |
| Alzheimer-típusú demencia.....  | 74 |
| A Parkinson-kór gyógyszerterapeúti.....   | 74 |
| Kórélettan.....   | 74 |
| A Parkinson-kór kezelése .....  | 75 |
| Vegyület.....   | 77 |
| Antiepileptikumok.....  | 79 |
| Az epilepszia típusai.....  | 79 |
| Hatásmechanizmus.....   | 80 |
| Osztályozás .....   | 81 |
| Elsősorban parciális rohamokban és tónusos-klónusos generalizált rohamokban hatékony szerek ..... | 81 |
| Hidantoin-származékok .....   | 81 |
| Iminostilbén-származékok.....   | 82 |
| Barbiturát-származékok .....  | 82 |
| Egyéb szerek.....   | 83 |
| Csak abszence típusú generalizált rohamokban hatékony szerek.....                                 | 84 |
| Széles spektrumú antiepileptikumok .....  | 84 |
| A status epilepticus és a nem epilepsziás rohamok kezelésére használt szerek.....                 | 86 |
| Általános megfontolások az antiepileptikumok klinikai alkalmazásával kapcsolatban .....           | 86 |
| Ópioid agonisták és antagonisták .....  | 87 |
| A fájdalom általános jellemzői.....   | 87 |
| A fájdalomcsillapítók felosztása.....   | 91 |
| Az opioidok felosztása .....  | 91 |
| Hatásmechanizmus .....  | 91 |
| Az opium (mákony) .....   | 93 |
| A morfin és hatásai.....  | 93 |
| Farmakokinetika.....  | 98 |

|  |     |
|--|-----|
| Interakciók.....   | 99  |
| Ellenjavallatok .....  | 99  |
| Tolerancia és dependencia.....   | 100 |
| Opiátok .....  | 102 |
| Terápiás javallatok.....   | 109 |
| Perspektívák a fájdalomcsillapításban.....                             | 110 |
| Nem-szteroid gyulladásgátlók, láz és fájdalomcsillapítók (NSAID) ..... | 113 |
| I. Nem szelektív ciklooxygenáz gátlók .....                            | 117 |
| II. Szelektív COX-2 gátlók.....  | 126 |
| Köszvény ellenes szerek.....   | 127 |
| A migrén kezelése .....  | 129 |
| Pszihomotoros stimulánsok .....  | 133 |
| Nootrop szerek.....  | 136 |

## Általános érzéstelenítők - narkotikumok

Általános érzéstelenítésnek, narkozisnak nevezzük az érzőműködések és a tudat reverzibilis, gyógyszeres kikapcsolását, amely eljárás elsősorban a sebészeti érzéstelenítés szempontjából nagy jelentőségű. Az általános érzéstelenítők felfedezése döntően járult hozzá a modern sebészet kialakulásához.

A valódi sebészi anaesthesia korszaka előtt sok mellékhatással és kevés sikerrel járó fizikai módszerekkel (végtagok jeges vízbe mártása), valamint bódító hatásúkról ismert anyagokkal (alkohol, ópium, hasis) próbálták a műtétek, beavatkozások okozta fájdalmat csillapítani.

Az első anyag, amelynek narkotikus hatását megfigyelték a nitrogén-oxid volt, de az első valódi érzéstelenítőként használt szer az éter volt, amely — noha már a 13. században ismerték, és a 16. században felfedezték érzéstelenítő hatását — csak 1818-ban Faraday kísérletei után került felhasználásra a medicina területén. Az inhalációs narkozist Wells próbálta először alkalmazni fogorvosi praxisában, 1844-ben. A nitrogén-oxid nehéz adagolhatósága ma már világossá teszi, hogy Wells próbálkozásai miatt mondott csődöt a sebészeti gyakorlatban. Morton, aki Wells munkatársa volt, tért rá az éter használatára, és 1846-ban az ő közreműködésével Warren sebész végezte az első műtétet éternarkozisban. Ez a sikeres műtét volt a sebészeti anaesthesia kezdete.

Az általános érzéstelenítés olyan gyógyszerekkel előidézhető állapot, amelyre analgesia (fájdalomérzékelés kiesés), amnesia (emlékezés kiesés), öntudatlanság, a szenzoros és vegetatív reflexek hiánya és vázizom-relaxáció jellemző.

Az anaesthesiológiai gyakorlatban mononarkozist rendszerint nem alkalmaznak, az esetek többségében a kívánatos állapotot nem egyetlen szerrel, hanem gyógyszerek kombinációjával érik el.

*Ideális* narkotikum az volna, amely nagyon gyorsan fejti ki hatását anélkül, hogy a szöveteket izgatná; nincs kellemetlen illata; eliminációja gyors és nem okoz utóhatást; jó a hatásszélessége, vagyis nagy a különbség a narkotikus és a légzésbénítő koncentráció között. Hatékony, kellő sebességgel diffundál, úgy, hogy minden időpontban jól szabályozható mélységű narkozist lehet vele fenntartani. Emellett gyorsan jut a beteg a narkozis során a sebészi stádiumába, minimális excitációs fázissal, tökéletes az izomrelaxáció anélkül, hogy a kapilláris vérzés fokozódna. Szükséges kívánalom továbbá, hogy jól tárolható, robbanás- és gyulladásveszély-mentes anyag legyen.

A narkotikumok minden egyes képviselőjére jellemző a magas liposzolubilitás, anélkül ugyanis nem tudnának kellő mennyiségben bekerülni és hatást kifejteni a KIR-ben.

Az általános érzéstelenítőket alapvetően két nagy csoportra lehet osztani: inhalációs és intravénás narkotikumokra.

Az **inhalációs narkotikumok** *narkotikus hatású illékony folyadékok*. Képviselők a halothan, enfluran, isofluran, desfluran, sevofluran valamint a régebbi, ma már nem használatos szerek: éter, kloroform, methoxyfluran. *Gáznarkotikum* a nitrogén-oxid.

Az **intravénás narkotikumok** rövid ideig tartó narkozist okoznak önmagukban vagy kombinációban. Ide tartoznak a Barbiturátok (thiopental), Benzodiazepinek (midazolam, diazepam), Opioid analgetikumok (morphin, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil), Propofol, Ketamin, illetve a vegyes típusú szerek (droperidol, etomidat).

### A narkozis stádiumai

A stádiumok elkülönülésének neurofarmakológiai alapja az, hogy a specifikus neuronok és idegpályák narkotikum iránti érzékenysége különböző. Legkevésbé érzékenyek az életfontosságú nyúltagyi légző- és vasomotorcentrumok.

Ez a szelektív érzékenység teszi lehetővé, hogy narkozist idézhessünk elő a légzés és a keringés komolyabb veszélyeztetése nélkül. A narkotikum koncentrációja ugyanis minden területen megközelítően azonos. Ez teszi lehetővé a narkózis kivitelezését, ez biztosítja a sebészeti munkához szükséges anaesthesiát és izomrelaxációt, intakt légző- és vasomotoroközponti működés mellett.

Újabban számítógép vezérelte automatizált rendszerek segítik az aneszteziológus munkáját, elsősorban az agyi funkciók monitorozása terén.

*I. stádium (bódulat szaka, stadium analgesiae).* A narkózis megkezdésétől az öntudat elvesztéséig tart. A *substantia gelatinosa* sejtjei már az anaestheticum kis koncentrációjára érzékenyek: a neuronok aktivitásának csökkenése miatt megszakad a szenzoros transzmisszió a tractus spinothalamicusban, s így a fájdalmas ingerület sem halad tovább ezen az úton. Ez magyarázhatja, hogy ebben a szakaszban a beteg fájdalomreakciója nagymértékben csökken, majd megszűnik. Ezt az állapotot követi a tudatvesztés. A beteg nem emlékszik a történetekre (narkotikus gázokkal, pl. 66-75% nitrogén-oxid+oxigén keverékével- ez a stádium szelektív módon elérhető). A bőr kipirul, a pupillák normális tágasságúak, fényre jól reagálnak. A pulzus valamivel szaporább és kissé szabálytalan, ami a narkotikum izgató hatásával magyarázható. Ebben a stádiumban nem nagy fájdalommal járó, kisebb sebészeti beavatkozások elvégezhetők.

A narkotikum további adagolása átvezet a következő stádiumba.

*II. stádium (izgalmi szak, stadium excitationis).* Nagyobb agyi koncentrációban egyes inhibitoros neuronok felszabadulnak a gátlás alól. A narkotikum hatása kiterjed az egész agykéregre, és ezáltal megszűnik a kéreg normális gátló hatása a kéreg alatti központokra. Az öntudatlan beteg a legkisebb ingerre is igen hevesen reagál, menekülési reakció, inkoherens beszéd, kiabálás, hallucinációk jelentkeznek. Az izomtónus fokozott, a légzés és a szívverés szapora, az arc kipirult, a pupillák tágak, fényre jól reagálnak, nem ritka a nystagmus. Gyakori ebben a stádiumban a hányás, csuklás. A garat- és a gége-reflexek megtartottak. Gerinc-agyreflexek kiválthatók.

Mivel ez a szakasz nagyon megviseli a beteg szervezetét, célszerű a narkotikum adagolásának fokozásával gyorsan túljutni rajta, illetve gyógyszeres előkezeléssel (premedikáció) csökkenteni az izgalmi szak intenzitását. Különösen viharos lehet ez a szak krónikus alkoholistáknál, narkomániásoknál, hyperthyreosisos betegeknél, illetve izmos egyéneknél. Nagyon megterhelő lehet cardiovascularis vagy respiratoricus betegségekben szenvedők számára. Ez a szakasz kifejezett egyes narkotikumoknál (éter), ezért ezeket igyekeztek helyettesíteni olyan szerekkel, amelyek nem okoznak nagy intenzitású és hosszantartó excitációs periódust.

*III. stádium (sebészi narkózis szaka, stadium tolerantiae).* A nem specifikus aktiváló rendszerre (formatio reticularis) gyakorolt progresszív gátlás vezet el a III. stádiumhoz (sebészi anaesthesia), amely a szabályos légzőtevékenység megindulásától a légzés megállásáig tart. Erre a szakaszra jellemző a spinalis reflexaktivitás csökkenése okozta izomrelaxáció is. Akkor alakul ki, amikor a narkotikum hatása ráterjed a kéreg alatti motoros centrumokra, a gerincagyra, az izomtónus fokozatosan csökken (az intercostalis izmoké is). Megszűnik az izgalmi szakra jellemző izomtónus-fokozódás, a decerebrációs izommerevséghez hasonló állapot, a védekező reflexek is kialszanak.

Ez a szakasz további négy fázisra osztható:

III/1. stádium. A légzés szabályos, egyenletes. Erősebb fájdalomingerekre a légvételek mélyülnek. A szemgolyók mozgása megtartott, a szemtekék néha excentrikusan helyezkednek el. A pupillák szűkülnek (közepesen tágak), fényre reagálnak. Conjunctivareflex már nem váltható ki. Gyengül a szaruhártya-, a nyelési, a hányási és a köhögési reflex, a könnyelválasztás viszont fokozódik.

III/2. stádium. A szemmozgás megszűnésétől a mellkasi légzés csökkenéséig tart. A pupillák közepesen tágak (tágabbak, mint III/1-ben), fényre reagálnak. A corneareflex megszűnik, csökken a légzés volumene és frekvenciája. Csökken a vázizomzat tónusa, a fej ellenállás nélkül forgatható jobbra-balra. A sebészi beavatkozásra a legalkalmasabb periódus.

III/3. stádium. A mellkasi légzés gyengül, majd megszűnik és a rekeszi légzés veszi át a szerepet. A belégzés egészen megrövidül, ezt légzési szünet követi a kilégzés előtt. Kialakul az ún. háromfázisú légzés (belégzés — szünet — kilégzés). A pupillák tágak, fényre alig reagálnak. A könnyelválasztás megszűnik. Ilyenkor nem mélyíteni kell a narkozist — a sebészi tevékenységet zavaró rekeszi légzés miatt —, hanem a narkotikum adagolásának csökkentésével a mellkasi légzést kell előtérbe helyezni. Ebben a szakaszban megszűnik a reflexes glottiszárás (fokozott aspirációveszély!), ilyenkor az endotrachealis intubálás könnyen, relaxáns adása nélkül is elvégezhető. A simaizmok tónusa csökken.

III/4. stádium. A toxikus stádium hírnöke. A bordaközi izmok bénulásától a spontán légzés megszűnéséig tart. A toxikus túladagolás tünetei mutatkoznak. A légzési volumen fokozatosan csökken. A háromfázisú légzés egészen kifejezett. A pupillák tágak, fénymerevek. A vérnyomás süllyed, a pulzus szapora, könnyen elnyomható, a beteg cianotikus, a keringés súlyos zavara áll be.

*IV. stádium (túlaltatás, toxikus stádium, stadium asphyxia; vagy hűdéses szak).* Mivel a légző- és vasomotorközpont relatíve érzéketlen a narkotikumok iránt, ezek csak nagy dózisban vezetnek a légzés és a keringés összeomlásához. Még a legnagyobb elővigyázatosság mellett is előfordul a narkózis során gyors átcsapás a hűdéses szakba. Valójában az általános érzéstelenítés egyik szakának sem tekinthető, mert csak túlaltatás következtében jut a beteg ebbe az állapotba. A vérnyomás tovább süllyed, a pulzus szapora, puha, könnyen elnyomható, a bőr halvány, cianotikus, hideg verítékkal fedett. A beteg tekintete üveges, pupillái tágak, fényre nem reagálnak. A szénsav- és az adrenalinfehalmozódás következtében hirtelen kialakuló maximális pupillatágulás és fénymerevség életveszélyre, a légzés vagy a szív megállására utal. Teljes légzésbénulás, bradikardia, majd szívmegállás következik be. A beteg élete sürgős beavatkozással esetleg megmenthető. Azonnali teendők: az altatószer adásának felfüggesztése, lélegeztetés 100%-os oxigénnel, a keringés gyógyszeres támogatása, és szükség esetén (szívmegálláskor) cardiorespiratorikus resuscitatio.

Az eredetileg az éternarkozisnál megfigyelt stádiumok klinikai jelei és határai ma a modern, különösen a kombinált narkózisformák alkalmazása esetén csak részben észlelhetők, gyakran elmosódnak, módosulnak vagy kimaradnak (gyorsan jut a beteg az egyik stádiumból a következőbe, és nincs idő a klinikai tünetek kialakulásához).

## Preoperatív medikáció

A narkózis előkészítéséhez tartozik a beteg alapos vizsgálata. A beteg állapota, betegségei befolyásolhatják a narkotikum megválasztását. Ha szükséges, a szív és keringés gyógyszeres támogatásáról gondoskodni kell. A keringés nem megfelelő állapota — elsősorban az ischaemiás szívbetegségek, hypertonia — valamint a légzőszervi betegségek képviselnek komoly műtéti kockázatot.

A premedikáció egyik legfőbb célja a beteg anamnézisének, az előzetesen szedett gyógyszereknek az ismeretében a beteg megnyugtató, félelmének leküzdése, teherbíróképességének fokozása, a pszichés státusz stabilizálása, az inhalációs anaestheticumszükséglet csökkentése, ezzel a mellékhatások — salivatio, bradycardia, köhögés, posztoperatív hányás — kivédése.

- Anxiolízis: a legalkalmasabb szerek azok, amelyek egyúttal amnesziát is okoznak. **A benzodiazepinek** (diazepam, lorazepam, midazolam) a betegek megnyugtatója mellett, 60%-ban amnesziát is okoznak. Amióta felfedezték a benzodiazepinek antagonistáját, a flumazenilt, alkalmazásuk biztonságosabb, mint más szedatívumoké, amelyeknek nincs antagonistájuk.

**Antihisztaminikumok** közül a H<sub>1</sub> blokkolók szedatív mellékhatásait is hasznosítjuk, amelyek a jellemző bronhodilatátor, antiemetikus hatásokkal együtt előnyös adjuváns szerekké teszik ezeket a vegyületeket. A H<sub>1</sub>-receptorblokkolók mellett szükség lehet H<sub>2</sub>-receptorblokkolók adására is (l. lejjebb).

**Fenotiazinok** (chlorpromazin, promethazin stb.) szedatív, antihisztamin és antiemetikus hatásaiknál fogva alkalmazhatók premedikációra.

- Fájdalomcsillapítás: Ha a betegnek már a műtétet megelőzően fájdalma van, vagy a narkozist gyenge analgetikus hatású általános érzéstelenítővel (halothan, barbiturátok) indukálják, már a premedikációban kell adni analgetikumot.

Az **opiátok** közül a leggyakrabban morfint, meperidint, fentanylt alkalmaznak. Mindenkor figyelembe kell venni az opiátok számos mellékhatását, (l. opioid fájdalomcsillapítók c. fejezet).

**Nem szteroid gyulladásgátló** típusú fájdalomcsillapítókat is alkalmazhatunk.

- Hányáscsillapítás

**Szedatív hatású vegyületek** esetében általában elegendő, ha az antiemetikus hatásukat hasznosítjuk; ritkábban adjuk az erős antiemetikus és bódító hatású vegyületet, a scopolamint vagy droperidolt.

**Ondansetron:** Újabban a citosztatikumok által kiváltott hányásra sikerrel alkalmazott, szelektív 5-HT<sub>3</sub> antagonistá antiemetikumot, az ondansetront is használják.

- Mellékhatások megelőzése

**Paraszimpatolitikumok** alkalmazására akkor lehet szükség, amikor vagusizgalmat kiváltó szerekkel (pl. halothan) narkotizálunk. Az **atropint** 0,4 - 0,6 mg dózisban adjuk a bradikardia kivédésére. Asztmásoknál nem jelent komolyabb problémát, hogy hatására a nyák viszkózusabbá válik. Figyelmetlenség azonban atropint adni lázas betegnek, mert az az izzadás gátlásával a hőleadást akadályozza. A **scopolamin** nyálszekréció-csökkentő hatása kifejezettebb, mint az atropiné, de gyengébben gátolja a reflexes bradikardiát, különösen gyermekeknél. Szedatív hatása kifejezett, viszont posztoperatív néha nyugtalanságot, dezorientáltságot okoz.

**A gyomortartalom mennyiségét/aciditását befolyásoló szerek.** A narkózis folyamán a gyomortartalom regurgitálhat. Ha csökkentjük a tartalom volumenét és aciditását ( $\text{pH} > 2,5$ ), azzal védelmet biztosítunk az aspiráció, ill. annak tüdőkárosító hatása ellen. Erre a célra  $\text{H}_2$ -receptorblokkolók (**famotidin, ranitidin**), ill. antacidok (főleg **nátrium-citrát**) alkalmazása célszerű a műtét előtti estén. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az aspiráció elleni leghatékonyabb védelmet a  **$\text{H}_2$ -receptorblokkoló és metoclopramid** kombinációja nyújtja.

**Alfa 2-agonisták** közül a **Clonidin** csökkenti az anaestheticumszükségletet, fokozzák a morfin hatását, javítják a perioperatív hemodinamikai (szimpatoadrenális) stabilitást. Stresszoldó hatásuk is van. A clonidin antiischaemiás hatását a keringő noradrenalin mennyiségét csökkentő hatása magyarázza.

## Intraoperatív medikáció

Ebben a szakaszban valósul meg a klasszikus hármass hatás - a narkózis, analgesia, izomelernyedés - más-más gyógyszerekkel való létrehozása („balanced” anaesthesia). A megfelel[ izomrelaxáció elérése céljából valamilyen curere-származékot is társítanak. Néha az izomelernyedést más speciális módon — hypotensio, hypothermia — idézik elő.

## Posztoperatív medikáció

A műtét után meg kell győződni arról, hogy a neuromuscularis blokkolók hatása elmúlt: A nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatása (lásd kurarizálók) ritkán szűnik meg tökéletesen spontán (kivéve a modern, rövid hatású vegyületeket, mint pl. mivacurium), ezért hatásukat meg kell szüntetni. Ez rendszerint kolinészteráz bénító + antimuszkarin gyógyszerrel történik. Utóbbi adására azért van szükség, hogy a kolinészterázbénító szívhatásait kivédje. Gyakori kombinációk pl. neostigmin + atropin vagy edrophonium + atropin.

Ha nem múlt el az ópiátok légzésdepressziós hatása naloxonnal kell felfüggeszteni.

Esetenként szükséges lehet a keringés és a bélműködés gyógyszeres biztosítása.

A műtét utáni fájdalomcsillapítás nagy körültekintést igényel: erősen befolyásolja a preoperatív medikáció (pl. ha ópiátot kapott a beteg, újból nem lehet adni); a műtét természete: bél- és mellkasi műtétek is kontraindikációt jelenthetnek ópiátok alkalmazására (a legtöbb morfinszármazék összehúzza a szfinktereket és gátolja a bélmozgásokat. Indokolt esetben a hosszú hatástartamú methadont (5-10 mg p.os vagy im.) alkalmazzák. Légzésdepresszió, enyhe vérnyomáscsökkenés, hányás, hányinger, elhúzódó ébredés kísérheti beadását. Újabban kevert ópioid agonista/antagonistákat (nalbuphin vagy butorphanol) is alkalmaznak a posztoperatív fájdalomcsillapításban.

Sokszor elégséges lehet nem kábító (NSAID) fájdalomcsillapító, pl. noraaminophenazon, acetaminophen, ibuprophen, diclofenac vagy naproxen adása és szükség esetén helyi érzéstelenítők alkalmazása (infiltráció, idegblokád) is szóba jöhet.



## **Inhalációs narkótikumok**

### **Farmakodinámia**

Bár az anaesthesia létrejöttéért felelős agyi régió(k) meghatározása nem sikerült maradéktalanul, valószínűsíthető, hogy a felszálló aktivációs, poliszinaptikus pályarendszer, a formatio reticularis a támadáspont, amely az ébrenlét, az öntudat fenntartásában játszik fontos szerepet. A hippocampus mint a „short term memory”-ban érintett terület lehet felelős az anaestheticumok által okozott amnesia kialakulásában.

Az inhalációs narkotikumok ( ill. a legtöbb intravénás szer is) csökkenti az agyi idegsejtek spontán és kiváltott aktivitását. Gátolják a szinaptikus transzmissziót — csökkentve az excitátoros posztzinaptikus potenciált — kevésbé az axonális vezetést, az akciós potenciál terjedését. A sebési anaesthesia állapotában a szinaptikus transzmisszió gátlása mellett, a perifériás idegek mentén az ingerületvezetés érintetlen.

Mivel az inhalációs narkotikumok szerkezetüket tekintve, a legtöbb gyógyszeről eltérően, nem tartoznak valamilyen kémiai jól definiálható csoportba, a hatásmechanizmusban a molekulák formája, elektron konfigurációja nem játszik szerepet. A szerkezeti heterogenitás specifikus receptorok létezése ellen szól.

### **A lipidoldékonyság-elmélet**

A narkotikus hatás celluláris szintű mechanizmusát illetően a legrégebbi hipotézis az ún. lipidoldékonyság-elmélet. Ennek lényege, hogy az inhalációs és intravénás narkotikumok hatáserevése egyenesen összefügg a lipidoldékonyságukkal. A lipidoldékonyság mértékéül az olaj/víz megoszlási hányados szolgál. Minél nagyobb ez a hányados, annál lipidoldékonyabb az anyag.

### **Az ioncsatornák szerepe**

Az egyes anaestheticumok klinikailag releváns koncentrációkban különböző ligand-kapcsolt ioncsatornákkal lépnek kölcsönhatásba. Számos anaestheticum *gátolja* az excitátoros ionotrop glutamát, nikotinos ACh vagy 5-HT receptorok funkcióját, ill. *fokozza* a gátló GABA<sub>A</sub>, és glicin receptorok aktivitását.

### **Hatékonyság. Minimális alveoláris koncentráció (MAC)**

Az inhalációs narkotikumok relatív hatékonyságát az anaestheticumnak azzal koncentrációjával szokták kifejezni, amelynek alkalmazásakor a fájdalmas stimulus (a sebési beavatkozás) a páciensek 50%-ában nem vált ki reakciót (1 MAC, 1 atm légköri nyomáson). Tekintettel arra, hogy egyensúlyi állapotban (narkozisban) az anaestheticum koncentrációja az agyban és a tüdőben azonos, ez az érték kifejezi a narkotikum hatékonyságát. MAC-értékét tekintve is a leggyengébb narkotikum a nitrogénoxid. A narkozis előidézéséhez viszont halothán és enflurán esetében alacsonyabb koncentráció is elegendő.

Bizonyos betegségek, a premedikáció gyógyszerei, az adjuváns terápia jelentősen befolyásolhatja az anaestheticumszükségletet: pl. ópiátok vagy szedatohipnotikumok jelenlétében a MAC szignifikánsan csökken.

### **Farmakokinetika**

#### **Felvétel és disztribúció**

Az anaesthesia mélysége az anaestheticum központi idegrendszeri koncentrációjától függ.

Az a sebesség, amellyel az egyes szerek elérik a szükséges agyi koncentrációt — azaz a narkózis indukciójának sebessége — azoknak a farmakokinetikai faktoroknak a függvénye, melyek az anaestheticum felvételét („uptake”), ill. eloszlását szabályozzák.

Ezek a faktorok határozzák meg az inhalált molekulák transzportját a tüdőből a vérbe, ill. a vérből az agyba és más szövetekbe, és ugyanezek a faktorok felelősek a narkotikum inhalációjának befejeztével az ébredés gyorsaságáért is.

Valamely gáz koncentrációja egy gázkeverékben arányos a gáz *parciális nyomásával* (tenziójával). A narkozishoz szükséges agyi koncentráció elérésének sebessége számos tényező függvénye: az anaestheticum koncentrációja a belélegzett levegőben, a tüdő ventiláció, a tüdőn átáramló vér mennyisége, az anaestheticum koncentrációgradiense az artériás és a vénás vér között.

### **Az anaestheticum oldékonysága:**

A gyors elalvás (indukció) és ébredés alapvető követelmény, mert jelentősen csökkenti az excitációs fázis alatt fellépő nemkívánt hatások számát illetve intenzitását, valamint az időtartamát. Az elalvás és ébredés sebessége a vér-, ill. lipidoldékonyság függvénye.

Oldékonyságuk mértéke pedig a partíciós koefficienssel jellemezhető. A vér/gáz megoszlási hányados jellemzi a szer affinitását a vérhez, vagyis oldékonyságát a vérben a levegőhöz viszonyítva. Ez a tulajdonság határozza meg lényegében a narkotikum transzportját a tüdőből az artériás vérbe, és ez az a fő tényező, amely befolyásolja a narkózis indukciójának és az ébredésnek a sebességét: minél kisebb a vér/gáz partíciós koefficiens, annál gyorsabb az elalvás és az ébredés.

Mivel az agy nagy vérátáramlású szerv, s a vér- agy gát szabadon átjárható a narkotikumok számára, az anaestheticum agyi koncentrációja gyakorlatilag a tüdőt elhagyó artériás vér koncentrációjával van egyensúlyban. Így a narkotikum molekuláknak a belélegzett levegőből a vérbe jutásának a kinetikája határozza meg a farmakológiai hatás kinetikáját is.

A vérben *rosszul oldódó* szerek - mint pl. a **nitrogénoxid** - vér/gáz oldódási indexe nagyon kicsi: 0,47. Amikor egy, a vérben rosszul oldódó narkotikum a tüdőből a vérbe diffundál, relatíve kevés molekula elég ahhoz, hogy a „reservoir” telítődjön, a szer parciális nyomása a vérben, valamint agyi koncentrációja gyorsan növekedjen. Tehát, minél rosszabb a véroldékonysága egy szernek, annál gyorsabban alakul ki az egyensúly és fordítva. Ilyenkor a narkózis indukciója gyors; sima és kellemes az elalvás, valamint az ébredés.

A vérben rosszul oldódó narkotikumok adagolása esetében a vér gyorsan felveszi azt a mennyiséget, amire képes volt, ezért a légzésszám vagy a légzési volumen növelése nem juttat több narkotikumot a vérbe, tehát ezen az úton nem tudjuk rövidíteni az egyensúly kialakulási idejét. Ugyanakkor, ha a verőtér fogatot növeljük, nő a narkotikum diffúziója a tüdőből a vérbe, megrövidül ez az idő. Így a rosszul oldódó narkotikumok csoportjában a *szív perctér fogata* az a tényező, melytől az egyensúly kialakulása elsősorban függ.

Éppen a fordítottja igaz a vérben *jól oldódó* szerek (pl. éter vagy methoxyfluran - ma már nem használatosak-, vér/gáz oldódási index: 15, ill. 12) esetében annak, mint amit a rosszul oldódóknál tapasztalunk. Ilyenkor az inhaláció kezdetétől viszonylag sok idő telik el, amíg a vér telítődik az anaestheticum molekuláival és kialakul az egyensúly, így az elalvás lassú, kellemetlen, s ugyanilyen az ébredés is. Továbbá, a vérben jól oldódó narkotikumok minden légzésnél maradéktalanul kiürülnek az alveolusokból, bejutnak a vérbe, ahol az anaestheticum koncentrációja ennek megfelelő ingadozást mutat. Mivel a vér gyakorlatilag kimossa az alveolusokból a narkotikumot, hiába növeljük a verőtér fogatot, az egyensúly nem áll be gyorsabban. Döntően fokozhatja az egyensúly kialakulását viszont, ha gyorsabban juttatjuk a narkotikumot az alveolusokba, azaz ha fokozzuk a *légzésszámot* vagy a *légzés mélységét*.

### **Az anaestheticum koncentrációja a belélegzett levegőben**

A belélegzett gázkeverék narkotikumkoncentrációjának növelésével természetesen gyorsabban érhető el a megfelelő narkózis, mert gyorsabb lesz a molekulák átjutása az alveolusokból a vérbe. Ezt a megfigyelést hasznosítják az anaesthesiologiai gyakorlatban, olyan közepes vérolékonyságú, s ezért lassú indukciós fázissal rendelkező anyagok esetében, mint az **enflurán**, **isoflurán** vagy a **halothan**. A halothan adagolásakor pl. kezdetben 3-4%-os koncentrációt alkalmaznak, hogy az elalvás sebességét (indukció) növeljék, a narkózis fenntartásához már 1-2% is elegendő.

### **Tüdőventiláció**

A légzés frekvenciája és mélysége is jelentős az artériás gáztenzió kialakulása szempontjából. A ventiláció fokozódása kevésbé befolyásolja a vérben rosszul oldódó, viszont jelentősen megnöveli a közepesen vagy jól oldódó gázok tenzióját az artériás vérben. Morfin használata — az alveoláris ventiláció csökkentése miatt — lassítja az ébredést a narkózisból.

### **A tüdön átáramló vér mennyisége**

Ha nő a tüdön átáramló vér mennyisége, lassabban emelkedik a vérben jól oldódó anaestheticumok artériás tenziója, mert így nagyobb vérmennyiséget kell telíteni ahhoz, hogy a megfelelő narkózis létrejöhessen, ezért az indukció korai fázisa meghosszabbodik.

### **Az anaestheticum eloszlása az egyes szövetekben**

Az artériás és vénás vér közötti különbséggel mérhető leginkább. A tüdőbe visszatérő vénás vér jóval kevesebb narkotikumot tartalmaz, mint az artériás: minél nagyobb ez a különbség, annál több idő szükséges az egyensúly eléréséhez. A szövet/vér megoszlási hányados függ a szövet vérátáramlásától, valamint a koncentrációgrádiensről. Így az indukciós fázisban a nagy átáramlású szövetek a meghatározók az artériás-vénás koncentrációgradiens kialakulásában. A nagy vérátáramlású szövetek - az agy, a szív, a vese, a májjal és a splanchnicus területtel együtt, (amelyek perfúziója valamivel kisebb) - a nyugalmi perctérfogatnak mintegy 75%-át kapják.

A szövetekben jól oldódó szerek esetében a vénás vér koncentrációja alacsony, így az egyensúly lassan alakul ki. Az izom és a bőr ill. a zsírszövet, rosszul átáramlású szövetek, lassabban halmozzák fel az anaestheticumokat, mint a jobban vascularizált szövetek. Bár a legtöbb narkotikum jól oldódik lipidekben, a zsírszövet rossz vérellátása miatt az akkumuláció lassú és nem vezet egyensúly kialakulásához olyan narkotikumok esetében, mint pl. a halothan vagy az enfluran.

### **Kiürülés**

A modern sebészi narkózis egyik alapkövetelménye, hogy amikor a műtét befejeződött, a beteg gyorsan, kellemesen, utóhatások nélkül ébredjen fel. Ez elsősorban a narkotikum kiürülésétől függ. Számos olyan tényező is meghatározó jelentőségű az anaestheticumok kiürülésében, amely az indukcióban is szerepet játszik: pl. a tüdön átáramló vér mennyisége, a ventiláció, az oldékonyság. Vannak azonban eltérések is: míg az indukció során a belélegzett levegő anaestheticumkoncentrációjának növelésével a tüdőből a vérbe fokozódik a transzport, addig ébredéskor ezt a folyamatot visszafelé nem lehet gyorsítani.

A vérben rosszabbul oldódó vegyületek gyorsabban kiürülnek, mint a jól oldódóak. Pl. a nitrogénoxid gyorsan „kimosódik” a szervezetből, de már a halothan, amely kb. kétszer olyan jól oldódik az agyszövetben, és ötször olyan jól a vérben, mint az előbbi, sokkal lassabban ürül, ezért lassúbb az ébredés is. Függ az elimináció a narkózis időtartamától is: rövid narkózisból hamarabb, hosszú narkózisból később ébred fel a beteg (az izom-, zsír-, bőrfelhalmozódás miatt).

### **Metabolizmus**

Bár az inhalációs narkotikumok fő eltávozási útja a tüdő, bizonyos mértékig számolni kell a májmetabolizmus szerepével is. A nitrogénoxid gyakorlatilag nem metabolizálódik, a halothannak több, mint 40%-a, míg az enflurannak kevesebb, mint 10%-a metabolizálódik ugyanannyi idő alatt.

A régebben használt anaestheticumok mellékhatásainak egy része — vese- és májkárosodás — toxikus metabolitokra vezethető vissza. A halothan metabolizmusa során bromid-ionok, ill. trifluorecetsav keletkeznek. A fluornak vesekárosító hatása van bizonyos koncentráció felett.

## Narkotikus hatású illékony folyadékok

### Halothan

A halothan (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroetán) az éternél jobb hatásszélességű, annál 4-5-ször erősebb, nem gyúlékony narkotikum, sokáig a legelterjedtebb altatószer volt. Ma használata — részben mellékhatásai miatt, részben mert új, biztonságosabb szerek kerültek forgalomba — visszaszorulóban van.

Az elalvás relatíve gyors, kellemes, és ugyanilyen az ébredés is.

A halothan anaesthesia bevezetéséhez 2-3 volumen százalék koncentráció szükséges. Az adagolás abbahagyása után kevesebb mint egy óra szükséges az öntudat teljes visszanyeréséhez.

Mellékhatások:

- Dózisfüggően csökkenti a *vérnyomást*. Az anaesthesia mélységét a legjobban a vérnyomás alakulása jelzi: a narkózis előrehaladtával fokozatosan csökken. A vérnyomáscsökkenés oka egyrészt a szívizomra kifejtett közvetlen depresszív hatás (a perctérfogat mintegy 20-50%-kal csökken; a kontraktilitás is csökken), a vasodilatatio, ill. a baroreceptorokra kifejtett hatás. A *szívrítmus* lassulása a vagustúlsúly miatt jön létre, ezért premedikációban **atropint** adhatunk. A vagusaktivitás fokozódhat, pusztán a narkózis kivitelezése kapcsán szükséges felsőlégúti manipulációk miatt is. Megfelelő óvatosság szükséges szívbetegségekben, hypoxia, acidosis, elektrolitzavarok esetén.

- *A légzést depresszíválja*, mint általában a narkotikus illékony folyadékok.

A halothan okozta légzésdepresszió feltehetően a légzőközpont, a tractus solitarius belégző neuronjaira gyakorolt gátló hatás következménye. *Bronchusrelaxáló* hatása asthmásoknál előnyös.

- A harántcsíkolt izmokat centrális támadásponttal kissé *relaxálja*. A kurare típusú izomrelaxánsok hatását és hatástartamát fokozza, feltehetően a motoros végtagok — kompetitív neuromuscularis blokkolók iránti — érzékenységének növelése által.

- Ritkán előforduló szindróma a *vázizmok hipermetabolikus reakciója*, amely feltehetően a sarcoplasmaticus reticulumból való túlzott  $Ca^{2+}$  felszabadulás eredménye, erős hőmérsékletemelkedés és izomkontraktúra kíséretében. Ezt a reakciót elindíthatják más halogénezett anaestheticumok vagy neuromuscularis blokkolók is. A *malignus hyperpyrexia*t gyorsan emelkedő testhőmérséklet, az oxigénfogyasztás és a  $CO_2$ -termelés fokozódása jellemzi. Beavatkozás — a narkotikum leállítása, **dantrolen** adása — hiányában letális kimenet is lehetséges. Szerencsére ritkán, csak az arra fogékony pácienseken jelentkezik.

- *A méhet ellazítja*, mégpedig olyan mértékben, hogy a magzattal bizonyos intrauterin manipulációk (pl. lábfordítás) elvégezhetők. Szüléskor a kontrakciókat gátolja, a vérvesztést növeli — ezért ilyenkor adása kerülendő.

- A vizeletelválasztás csökken, feltehetően azért, mert a keringési hatások szekunder következményeképpen csökken a vesén átáramló vér mennyisége, illetve a glomerulusfiltráció. Idős betegeken a vízretenció hyponatraemiához, a plazma ozmolaritás csökkenéséhez, ill. mentális zavarokhoz vezethet. Ezeket a hatásokat kellő preoperatív hidratációval ill. a hypotensio prevenciójával lehet kivédeni.

- Hányás, hányinger ritka.
- A máj *perfúzióját* csökkentheti, bár valódi isémiát nem figyeltek meg. A mikroszomális enzimek aktivitását csökkenti: ezért befolyásolja a vele együtt adott gyógyszerek metabolizmusát. A „halothan-hepatitis” ritka, de súlyos szövődmény. Mivel főleg ismételt narkózis után léphet fel, kerülni kell a halothan halmozott alkalmazását. Feltételezik, hogy a májkárosító hatásért a halothannak valamelyik toxikus (immunogén) metabolitja a felelős. Gyerekek kevésbé veszélyeztetettek. A hepatitiszes szövődmény veszélye miatt a halothan anaesthesia alkalmazása felnőtteken csökkenő tendenciát mutat.
- Az ébredési szakban gyakori a hidegrázás és a nyugtalanság. A hidegrázás hőveszteség következménye vagy neurológiai tünet lehet. A nyugtalanságot azzal magyarázzák, hogy a halothannak gyenge az analgetikus hatása.

## Enfluran

Szintelen, édes ízű, nem gyúlékony, kémiaiilag igen stabil, halogenált éter (2-klór-1,1,2-trifluoroetil-difluorometil éter).

Hatása gyorsabban alakul ki, mint a halothané, annál kevésbé akkumulálódik a zsírszövetben és kisebb arányban metabolizálódik.

Mellékhatások:

- A vérnyomást csökkenti, de a pulzus változatlan marad. A katekolaminok iránti érzékenységet nem fokozza. Kisebb az aritmia veszélye is.
- A légzést koncentrációfüggően deprimálja, ezért asszisztált légzés szükséges. A bronchusokat tágítja. A felső légúti szekréciókat kissé fokozza.
- A harántcsíkolt izmokat jól lazítja, erősebben, mint a halothan. Ez a relaxáció néha önmagában is elégséges a hasi műtéthez. Kompetitív vázizomrelaxánsok hatását fokozza, ezért nincs szükség a narkózis túlságos elmélyítésére.
- Az *méhet* ellazítja, a vérveszteséget növeli császármetszésnél, szülésnél.
- A *veseátáramlásra*, glomeruláris filtrációra gyakorolt gátló hatása, a vizelet mennyiségének csökkenése — azonos narkózis mélység esetén — a halothanhoz hasonló mértékű. Metabolizmusa során keletkezik szabad fluorid, de ez általában nem okoz vesetoxicitási tüneteket.
- *Hányást*, hányingert a páciensek 3-15%-ánál okoz. *Májkárosodás* ritka, ismételt narkozisnál májnekrozis előfordul. Alkalmazását el kell kerülni, ha májbetegsége utaló ismereteink vannak.
- Az enfluran *fő hátránya*, hogy *görcsöket okozhat*, akár az indukció, akár az ébredés folyamán. Ellentétben más inhalációs narkotikumokkal, nagy dózis esetén epileptiform görcsöket okozhat, ezért epilepsziás betegeknél kerülni kell használatát. A halothanhoz hasonlóan, bár annál kisebb mértékben fokozza az intracraniális nyomást.

## Isofluran

Nem gyúlékony, drága narkotikum, az enfluran izomerje (1-klór-2, 2, 2 -trifluoretil-difluoro-metiléter).

Gyors, kellemes elalvás és ébredés jellemzi (vér:gáz partitíciós koefficiense alacsonyabb, mint a halothané vagy enflurané. Hatásai sok tekintetben hasonlóak az enfluranhoz, viszont nem okoz görcsöket, nem prokonvulzív.

Mellékhatások:

- Bár keringési hatásai - *hypotoniát* okoz - hasonlóak a halothanhoz, enfluranhoz, mégis lényeges különbség, hogy a perctérfogat jól megtartott. Általában isofluran narkozisban kissé szaporább a pulzus, de ez

nem vezet aritmiához. Az *agyi keringésre* gyakorolt hatásai enyhék. Tágítja az agyi ereket, intrakraniális nyomás nőhet, de kevésbé, mint halothan vagy enfluran esetében. Az isofluran továbbá bizonyos fokig védi az agyszövetet hypoxaemia, ill. ischaemiás károsodás ellen, ezért idegsebészetben előnyben részesítik.

- A légzést deprimáló hatása kb. a halothanhoz hasonló. Bár a bronchusokat relaxálja, laryngospasmus, köhögés, légúti szekeciók fokozódása is kialakul. Ez kifejezettebb, mint halothan esetében.
- A harántcsíktolt izmokat elernyeszti és fokozza mind a depolarizáló, mind a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását. A kurare dózisát a felére lehet csökkenteni jelenlétében.
- Malignus hipertermiát okozhat.
- Az *méhet* ellazítja, tehát nem használható olyan beavatkozásokban, amikor a méhizomzat megfelelő kontrakciójára van szükség a vérveszteség elkerüléséhez. A vesét nem károsítja.
- Minimális mértékben metabolizálódik, a májat nem kiárosítja.

## Desfluran

Kémiaailag stabil, az isofluranhoz hasonló (1-fluoro- 2,2,2-trifluorometil éter), relatíve új narkotikum, forráspontja közel van a szobahőmérséklethez.

Mivel a desfluran véroldékonysága hasonló a nitrogénoxidéhoz (0,42), ezért a narkózis indukciója és az ébredés gyors. Hatékonysága jóval nagyobb, mint a nitrogénoxidé, bár gyengébb, mint az isofluran. Fenti tulajdonságai alkalmassá teszik gyors, ambuláns beavatkozások elvégzésére is. A bejuttatott desfluran 80%-a 5 perccel az inhaláció kezdete után az alveolusokba kerül, eltérően a halothantól, isoflurantól vagy enflurantól. Ugyanezen okok miatt, amikor az inhalációt felfüggesztjük, az alacsony vér/ szövetoldékonyság miatt a desfluran gyorsan kiürül a kilégzett levegővel: az ébredés kétszer olyan gyors, mint isofluran esetében. A páciens 5-10 perccel az inhalálás befejezése után már válaszol a felszólításokra.

Mellékhatások:

- A desfluran keringési hatásai az isofluranhoz hasonlóak.
- A légzés erősen deprimált, nagy koncentrációkban belélegezve irritáló hatású (köhögés, laryngospasmus).
- Közvetlenül ellazítja a vázizmokat, és mind a depolarizáló-, mind a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását fokozza.
- Nincs vesetoxicitása, vesebetegeknek is adható. Ez azzal magyarázható, hogy igen kis mértékben metabolizálódik és így fluorid nem képződik belőle.
- Nem ismeretesek máj-toxikus hatások, májbetegség sem jelent ellenjavallatot.

## Sevofluran

A sevofluran (fluorometil- 2,2,2-trifluoro-1-[trifluoro-metil]-etiléter) nem gyúlékony, nem irritáló szer. Vér/szövet oldékonysága alacsony (0,7), ezért az anaesthesia mélysége kitűnően kontrollálható, és az ébredés igen gyors. Rendkívül hatékony. Sok tekintetben hasonló a desfluranhoz, annak légúti irritáló, ill. tachycardiát okozó hatása nélkül. Ezért gyermeksebészetben ideális. Jelentős különbség, hogy jóval nagyobb mértékben metabolizálódik, mint a desfluran.

Mellékhatások:

A többi halogénezett inhalációs narkotikumhoz hasonlóan süllyeszti a vérnyomást a szisztémás értágulat miatt. A perctérfogatot is csökkenti. Az isoflurantól és desflurantól eltérően nem okoz tahikardiát, ezért miokardiális isémia esetén előnyben részesítik.

A vázizmokat közvetlenül ellazítja, és mind a depolarizáló-, mind a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását fokozza.

## Éter

Az éter ( $C_2H_5-O-C_2H_5$ ) sokáig a leggyakrabban használt narkotikum volt. Színtelen, jellegzetes szagú, édeskés, igen illékony, gyúlékony folyadék. Vízben (vérben) jól oldódik ezért a narkózis bevezetése hosszadalmas, kellemetlen, és hasonló az ébredés is.

Az éter előnye, hogy a vérkeringést és a szívet nem károsítja, jól ernyeszti az izmokat és egyszerűen alkalmazható.

Belégzése kellemetlen, mert a légutakat erősen ingerli, fokozza a szekréciót. Jelentős mellékhatása, hogy hányingert és hányást okoz, főleg a narkózis befejezése után, gyakran azonban annak kezdetén is. Perifériásan is befolyásolja a gyomor-bél traktus működését, csökkenti a gyomortónust, -motilitást, -szekréciót, a béltónust is gátolja, ezért műtét után ileus támadhat.

Gátolja a motoros végtagok szintjén az ingerület áttevődését és fokozza a kuráre hatását. Az éter a veseereket szűkíti, a vércukorszintet emeli. Ez adrenalinfelszabadulás következménye. A májat nem károsítja. Elsősorban a tüdőn keresztül ürül, csak kis része választódik ki a vizelettel és egyéb exkrétumokkal.

Légúti és tüdőmegbetegedések, vesebetegségek, acidosis, intracranialis nyomásfokozódás kontraindikációt jelent. Ma már a mindennapi gyakorlatban nem használják.

## Chloroform

A chloroform (triklór-metán,  $CHCl_3$ ) színtelen, jellegzetes szagú, nem gyúlékony folyadék, amelyet sebészeti analgesiára és narkózisra használtak. Hatásszélessége kisebb, mint az éteré. Erősen károsítja a szívizomzatot, néha kamrafibrillációt vált ki. Ma már csak a kísérleti medicinában alkalmazzák.

## Gáznarkotikumok

### Nitrogén-oxid

Színtelen, és gyakorlatilag szagtalan, íztelennek mondható gáz ( $N_2O$ , dinitrogén-monoxid), 75%  $N_2O$  + 25%  $O_2$  keveréke (kéjgáz). A kéjgáz elnevezés onnan származik, hogy ez a gázkeverék gyakran okoz erotikus hallucinációkat. Maga a gáz narkotikus hatású, és nem az oxigénhiány a narkózis oka, bár ez fokozza hatását. A nitrogén-oxid önmagában nem elég erős narkózis kiváltására. 21%-nál kevesebb oxigénnel adva a hypoxia károsíthatja az agyszövetet és a szívet.

Subanaestheticus koncentrációban (35-40%) analgetikus hatású, 20%-ban belélegeztetve fájdalomcsillapító hatása 15 mg morfinéval egyezik meg, amely pl. szülési fájdalomcsillapításra alkalmas. Gyenge narkotikum, sebészeti anaesthesiát csak hyperbaricus körülmények között lehet elérni. Nagy töménységben kell alkalmazni a hatás elérésére és az oxigénhiány elkerülése érdekében legalább 21% oxigént is kell adni.

Önmagában ezért gyakorlatilag nem is használják sebészeti narkózisra, legfeljebb fogorvosi beavatkozások, vagy szülési fájdalmak enyhítésére. Sokkal elterjedtebb az intravénás narkotikum beadását követő, a narkózis fenntartására adjuváns szerként történő alkalmazása.

## Intravénás narkotikumok

Az utóbbi években az intravénás anaestheticumok alkalmazása gyakoribbá vált, úgy az inhalációs narkózisban a narkózis indukciójára, mint önállóan a teljes intravénás anaesthesia kivitelezése. Az intravénás narkotikumokat önmagukban rövid műtéti beavatkozásokra, ill. diagnosztikus eljárásokban is alkalmazzák.

Az iv narkotikumok az inhalációs szerekhez hasonlóan megszakítják a szinaptikus transzmissziót. A legtöbb szer fokozza a gátló neurotranszmissziót- elsősorban a GABA<sub>A</sub> receptoron keresztül. A ketamin kivétel, amely az excitátoros transzmissziót gátolja a glutamáterg szinapszisokban.

A legfontosabb különbség az inhalációs és az intravénás narkotikumok között az, hogy az utóbbiaknál a narkózis indukciója, valamint az ébredés is elég gyors, annak ellenére, hogy az inhalációs narkotikumokra jellemző tüdön át történő gyors eliminációs mechanizmust nem ismerünk, amelynek segítségével az intravénás narkotikumok is hasonló sebességgel távozhathának el a szervezetből.

A redisztribúció után a vérszint csökkenés a metabolizmus, és a perifériás kompartmentumokban felhalmozódó molekulák mennyiségének, liposzolubilitásának függvénye.

## Barbiturátok

A barbiturátok előnyös tulajdonsága, hogy egy kar/agy keringési idő alatt narkozist indukálnak. Ebből a csoportból csak az ultrarövid hatású szereket alkalmazzák narkotikumként, mint a kéntartalmú **thiopental**, vagy a **methohexital** amely egy metilált származék.

A **thiopental** nátriumsója formájában használják, mert szabadon oldhatatlan. Az oldat erősen alkalikus, instabil, ezért mindig frissen kell készíteni. A koncentráció nem haladhatja meg a 2,5%-ot. Ha ennél nagyobb töménységű oldatot fecskendezünk be, és ez extravascularisan a szövetekbe jut, kifejezett fájdalom és szövetnekrózis léphet fel.

Még nagyobb veszélyt jelenthet, ha az oldat véletlenül artériába jut: ez ugyanis endarteritis, arteriolaris spasmus, majd trombózis, sőt gangréna kialakulásához vezethet.

A barbiturátoknak fájdalomcsillapító hatásuk nincs, sőt növelhetik a fájdalom iránti érzékenységet. Antagonistájuk nincs, tehát a túladagolásnak nincs ellenszere.

Egy intravénás narkotikum lehet ultrarövid hatású, ha egyszeri iv. bolus formájában adagolják, de sokkal tartósabb a hatás és lassúbb az elimináció akkor, ha iv. perfúzióban alkalmazzák. Pl. a **thiopental** vérkoncentrációja az iv. beadás után gyorsan csökken a redisztribúció miatt. A redisztribúció a nagy perfúziójú szövetekben (pl. agy) gyorsabban zajlik mint az alacsonyabb vérellátású szövetekben, mint az izom- vagy zsírszövet. A thiopental utáni ébredés a bolus iv. injekció után gyors, a gyors redisztribúció miatt. Ha azonban ismételt adjuk iv.-an, amikor a beteg már ébredezni kezd, akkor hatása elhúzódóbb lesz, mert még folyik a zsírszövetben az akkumuláció és a thiopental metabolizmusa, valamint eliminációja igen lassú. Ezért a thiopentalt csak indukcióra használjuk.

Mellékhatások:

Az agyi metabolizmus, oxigén fogyasztás és az agyi vérátáramlás, így az intracranialis nyomás csökken barbiturátok hatására, olyannyira, hogy ez terápiásan hasznosítható idegsebészeti anaesthesiában, koponyaűri nyomásfokozódás esetén. Csökken az intraocularis nyomás is és ezen kívül a barbiturátok hatékony antikonvulzánsok.

Egészséges emberben a keringésre gyakorolt hatás jelentéktelen, a légzést dóziszfüggően deprimálják.



A barbiturátok *porfiriás* krízist válthatnak ki, mivel serkentik a máj porfirin-szintézisben résztvevő enzimeinek tevékenységét.

## Benzodiazepinek

Közülük a **diazepam**, **lorazepam**, **flunitrazepam**, valamint a **midazolam** használatos premedikációra, ill. intravénásan narkózis bevezetésére, önálló szerként pedig fájdalomcsillapítást nem igénylő eljárásoknál: bronchosopia, szívkatéterezés; cardioversio stb. A **diazepam** voltaképpen a prototípusa ezeknek a szereknek (I. Szedatohipnotikumok c. fejezet), a csoport többi tagjai csupán néhány vonatkozásban térnek el tőle.

A benzodiazepinek alkalmazása történhet iv. vagy premedikációban orálisan. Iv. adáskor a diazepam és a lorazepam oldószerük miatt okozhatnak égő érzést, trombózist. A benzodiazepineket thiopenthal-lal együtt alkalmazzák gyors indukcióra, továbbá izomrelaxánsokkal, analgetikumokkal és inhalációs ágensekkel társítják. Speciális alkalmazásuk a helyi érzéstelenítők konvulzív hatásának kivédése.

A benzodiazepinek specifikus antagonistája a **flumazenil**.

Bár a diazepam gyorsan bejut az agyba, az elalvás mégis lassúbb, mint pl a thiopenthal esetében. A plazmakoncentráció gyorsan csökken a redisztribúció (felezési idő: 10-15 perc) miatt. 6-8 óra múlva újból álmoság léphet fel, mert az epével való kiválasztás után a gyomor-bél traktusból ismét felszívódás történik. A placentán könnyen átjut, ezért a foetuson is centrális depresszió alakulhat ki. A **lorazepam** alkalmazásakor még lassúbb az elalvás, mivel a redisztribúciós felezési ideje kétszerese a diazepaménak. A midazolam kissé gyorsabb elalvást biztosít mint a diazepam.

Mellékhatások:

A szedatív, anxiolitikus hatások mellett (I. Szedatohipnotikumok c. fejezet) az *anterograd amnesia* a legfontosabb, amely a betegek több mint 50%-ánál jelentkezik és mintegy 6 órán át tart.

A légzésre—keringésre gyakorolt hatások egészséges embereken nem jelentősek, sőt kardiovaszkularis betegségben szenvedőknél előnyben részesítik.

Vázizom ellazító hatásuk nincs és az egyes izomrelaxánsok hatásást sem befolyásolják.

## Opioidok

A **morfin** (1-2 mg), **meperidint** (10-25 mg iv.), a **fentanyl** (0,05-0,1 mg), **alfentanil** (0,15-0,3 mg), **sufentanil** (0,005-0,01 mg), iv. adagolva gyakran használják intravénás vagy inhalációs narkózis kiegészítésére, az erős analgetikus hatásuk miatt.

Szívsebészetben a morfin használata előnyös: nitrogénoxyddal együtt alkalmazva, iv. infúzióban nagy dózisok sem deprimálják a szívet, sőt a perctérfogat nőhet, a perifériás rezisztencia csökkenése mellett. A szervek vérellátása és a vesefunkció jó.

A **remifentanil** a közelmúltban bevezetett rendkívül hatékony, ultrarövid hatású, szelektív  $\mu$ -opioid agonista. Hatásai megegyeznek más  $\mu$ -opioidokéval (I. opioidok c. fejezet).

## Propofol

A propofol (2,6-diisopropylphenol) igen népszerű intravénás altatószer, 1989-es bevezetése óta. Kémiailag nem hasonlít egyik iv. narkotikumhoz sem. Perfúziós oldatokkal inkompatibilis, kivéve az 5%-os glukózt. Iv. injekciója gyors, kellemes, biztonságos narkozist idéz elő. Igen gyors redisztribúció jellemzi, gyorsan

metabolizálódik inaktív metabolitokká. Ezért clearance-e nagy, az ébredés, a pszichomotoros funkciók is gyorsan helyreállnak („tiszta fej” ébredés). Eliminációs felezési idő: 30-60 perc.

A narkózis indukciójára, fenntartására, folyamatos infúzióban, ópioidokkal vagy más inhalációs narkotikumokkal társítva alkalmazzák ambuláns narkózisokra, valamint szedációra a regionális anaesthesia vagy intenzív medicina területén.

Mellékhatások:

Csökkenti az agyi véráramlást, az intracerebrális és intraoculáris nyomást a thiopenthalhoz hasonlóan.

Átmeneti cardiorespiratoricus depressziót okoz. A szisztémás artériás vérnyomást csökkenti, elsősorban vasodilatatio, kisebb mértékben a kontraktilitás csökkentése révén.

A légzést kissé erőteljesebben deprimálja, mint a thiopenthal.

Az injekció helyén fájdalom léphet fel. Májat, vesét nem károsít. *Hányáscsökkentő* hatása különösen hasznos lehet. Bár átjut a placentán, terhességben is biztonságos szernek tekintik.

## **Etomidat**

Erős, ultrarövid hatású, nem-barbiturát típusú, szubsztituált imidazol-származék.

Hatásmódja nem ismert, kissé hasonlít a barbiturátokhoz. 0,3 mg iv. kb. 5 perces narkozist okoz.

## **Ketamin (Ketalar)**

A hallucinogén hatású kábítószerhez, a phencyclidinhez (PCP) hasonló, aril-cikloalkilamin szerkezetű vegyület.

A neurolept-analgesia (l. később) emlékeztető ún. *disszociatív anaesthesiát* okoz, iv. 30 s, im. pedig 3-4 perc alatt. Az adagolás kezdetén a beteg a környezettől elszakítottan érzi magát.

Hatásmódja a barbiturátokétól eltérő, nem a formatio reticularisra, hanem elsősorban a kéregre és a limbikus rendszerre hat. Feltehetően gátolja az serkentő típusú glutamát hatását az *NMDA* receptoron.

Mellékhatások:

Amnéziát okoz, és jelentős analgetikus hatása van. Ez kiemelkedő tulajdonság az általános érzéstelenítők csoportjában.

Fokozza az agy vérátáramlását, növeli az intracraniális és intraoculáris nyomást, de nem befolyásolja az agyi metabolizmust.

Ébredéskor delirium, hallucinációk, élénk álmok jelentkehetnek. Hallucinációk előfordulhatnak sokszor napokkal a narkózis után is. E hatása miatt kábítószerként visszaélnék vele. 15 év alatti gyermekeken kevésbé lépnek fel hallucinációk és **benzodiazepin** premedikáció csökkenti ezek előfordulását.

A ketaminnal előidézett narkozist katatonía, nystagmus, pupillatágulat, nyálfolyás/könnyezés valamint spontán végtagmozgások, izomtónusfokozódás kíséri.

Eltérően a többi iv narkotikumtól, a ketamin *növeli a vérnyomást* (akár 25%-kal emelkedhet), a szívfrekvenciát és a perctérfogatot, indirekt módon, a katecholamin uptake centrális és perifériás gátlása révén. Alkalmazása előnyös lehet szívbeteg esetében.

A légzés kielégítő marad ketamin narkózisban. Bronchusokat erősen tágítja, feltehetően indirekt szimpatomimetikus, ill. direkt bronchustágító hatása révén. Asthmában előnyös.

## **Neuroleptanalgesia**

Az intravénás kombinált általános anaesthesiologiai technikák egyik típusa. Sajátságos állapot, melyet általában kétféle gyógyszerrel — egy neuroleptikummal és egy analgetikummal — valósítanak meg, és amelyet pszichés indifferencia és motoros nyugalom jellemez. Neuroleptikumként rendszerint **droperidol**t és analgetikumként **fantanyl**t alkalmaznak.

A beteg nincs ébren, de egyszerű kérdésekre válaszolni képes, a műtét alatt a sebész utasításainak engedelmeskedik. Az emocionális reakciók hiányoznak, olyan a beteg, mintha kőből faragták volna („mineralizáció”). A neuroleptanalgesia szükség szerint izomrelaxánsokkal kiegészíthető. Olyan típusú beavatkozásoknál alkalmazzák, ahol a sebésznek a beteggel kontaktust kell fenntartani a műtét alatt (pl. egyes idegsebészeti, hallásjavító műtétek) vagy gyakori kisebb beavatkozások, kötésváltások, diagnosztikus eljárások.

Mivel a droperidol hatástartama 3-6 óra, a fantanylé viszont csak 30-60 perc, a fantanylt ismételtén be kell adni, amikor a fájdalomérzés - szimpatikus aktivitás (pulzuszaporulat, vérnyomás-emelkedés) jelei mutatkoznak.

Műtét után a fantanyl légzésgátló hatását **naloxonnal** függesztik fel. A keringésre jellemző lehet a **droperidol** okozta hipotónia, illetve a **fantanyl** vagusizgató hatása következtében kialakuló bradikardia. Utóbbi atropinnal gátolható.

**A neuroleptanaesthesia** során a neurolept-analgéziában alkalmazott szerek mellett a beteg harántcsíkt izomrelaxánsokat is kap, majd N<sub>2</sub>O— O<sub>2</sub> keverékével egészítik ki a kezelést. A betegek öntudatlanok, hangingerre nem reagálnak, nem ébreszthetők. Az öntudat visszanyerése a műtét után gyors. A betegek bár elég sokáig aluszékonyak, könnyen ébreszthetők.

Előnyös, hogy a posztoperatív szakban hosszú ideig nincs szükség fájdalomcsillapításra: ha ez mégis elkerülhetetlen, akkor enyhe fájdalomcsillapítókat (nem szteroid gyulladáscsökkentőket) kell adni.

## Helyi érzéstelenítők

A helyi érzéstelenítők azok a gyógyszerek, amelyek reverzibilisen felfüggesztik az ingerület kifejlődését és tovaterjedését bizonyos rostokon.

A helyi érzéstelenítők használata már a XIX. században megkezdődött:

- 1860 előállították a kokaint
- 1879 Anrep igazolta a kokain helyi érzéstelenítő hatását
- 1884 Siegmund Freud felvetette a kokain használatát a szemészeti érzéstelenítésben, és Koller bevezette azt
- 1885 már a fogászatban is használták
- 1905 Einhorn előállította a procaint
- 1943 Löfgren előállította a lidocaint

Számos vegyület rendelkezik helyi érzéstelenítő hatással, így például az alkohol, az opioidok, a barbiturátok, az  $\alpha_2$ - és  $\beta_2$ -receptor blokkolók. A klinikai gyakorlatban azonban a helyi érzéstelenítésre használt szerek egységes, jellemző szerkezetet mutatnak. Három szerkezeti egységből épülnek fel: lipofil aromás gyök, intermedier alifás lánc és hidrofil aminocsoport. Az aromás gyök és az alifás lánc általában észter-, vagy amid-kötéssel kapcsolódik egymáshoz, ennek alapján osztályozzuk a helyi érzéstelenítőket, és soroljuk őket az észterek vagy az amidok csoportjába (I. Táblázat).

Táblázat: A helyi érzéstelenítők osztályozása és egyes tulajdonságai

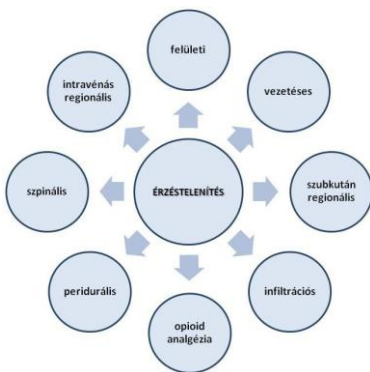
| Név               | R. H.*           | Hatástartam |
|-------------------|------------------|-------------|
| Észterszármazékok |                  |             |
| Kokain            | 2                | közepes     |
| Benzocain         | kenőcs, hintőpor |             |

|                 |    |         |
|-----------------|----|---------|
| Procain         | 1  | rövid   |
| Kloroprocaïn    | 2  | rövid   |
| Tetracain       | 16 | hosszú  |
| Amidszármazékok |    |         |
| Lidocain        | 4  | közepes |
| Mepivacain      | 2  | közepes |
| Bupivacain      | 16 | hosszú  |
| Ropivacain      | 12 | hosszú  |
| Etidocain       | 16 | hosszú  |
| Prilocain       | 3  | közepes |
| Articain        | 2  | hosszú  |

\*Relatív hatékonyság: procain=1

## A helyi érzéstelenítők klinikai alkalmazása

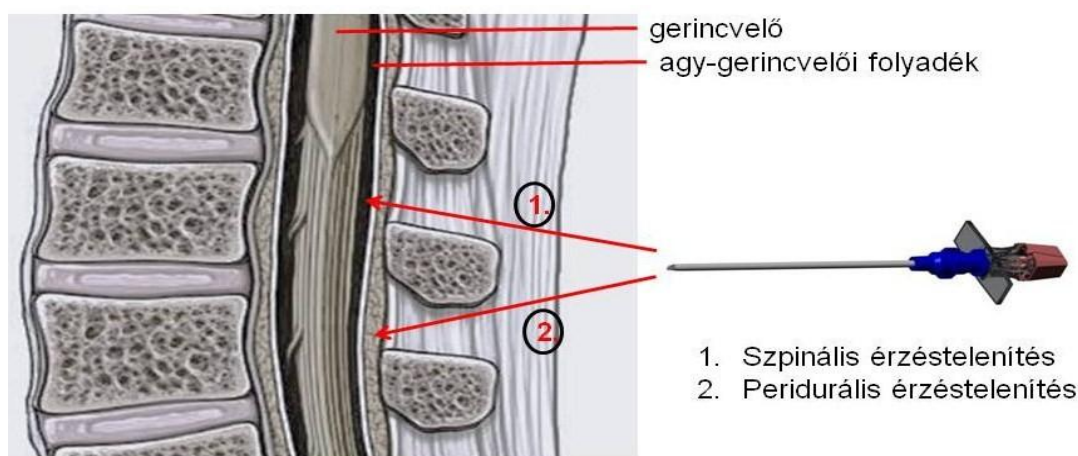
A helyi érzéstelenítés többféleképpen valósítható meg annak függvényében, hogy hogyan, hova juttatjuk be a hatóanyagot (I. Ábra).



Ábra: Az érzéstelenítés típusai

1. Felületi érzéstelenítés során a hatóanyagot a nyálkahártyára cseppentjük vagy permetezzük, és ezáltal az érzőideg-végződéseket bénítjuk. Így a hatóanyag diffúzióval eljut a végkészülékhez és azt érzésteleníti, a hatás helyét tehát a nyálkahártyák idegvégződése képezik. A felületi érzéstelenítés javallt fájdalmas diagnosztikai eljárások előtt, fogászati, szemészeti, fül-orr-gégészeti, urológiai beavatkozások során. Használt szerek a tetracain és a lidocain.
2. Infiltrációs (beszűréses) érzéstelenítés során a hatóanyagot el kell jutnia a bőr alatti kötőszövet idegvégződéséhez, ahol a fájdalomérző végkészüléket bénítja. Ez úgy valósítható meg, hogy az érzéstelenítendő területre beszűrve a szert a szövetek közé juttatjuk, mintegy beszűrve azt. Elsősorban fogászatban és az általános sebészeti kisebb műtétek alatt alkalmazható módszer. Használható gyógyszerek a procain, lidocain, bupivacain.
3. Vezetéses érzéstelenítés a beszűréses érzéstelenítés egy sajátos formája, amikor az érzéstelenítőt az adott területet ellátó idegtörzs közé juttatják be. Előnye, hogy kisebb gyógyszer mennyiséggel nagyobb terület érzésteleníthető. Főként azokon a területeken lehet hatékonyan alkalmazni, ahol az ellátó idegtörzs jól megközelíthető. A hatás helyét tehát az idegek (kevert idegtörzsek) képezik. Javallt módszer fogászatban és általános sebészetben, használható szerek a procain, lidocain, bupivacain, mepivacain, chloroprocaïn.

4. Szubkután regionális (“field block”) anesztézia, azt jelenti, hogy a bőr alá bejuttatott anyag segítségével az idegingerületi átvezetést az érzéstelenítendő területtől proximálisan megszakítjuk. Ezzel a módszerrel érzésteleníthető például az alkar, a hasfal és az alsó végtag. Használható gyógyszerek a procain, lidocain, bupivacain, de kisebb összkoncentrációban, mint az infiltrációs érzéstelenítés esetében.
5. Intravénás regionális anesztézia, relatív ritkábban használt módszer. Lidocainnal valósítható meg, és lényege, hogy az Esmarck-pólyával vértelenített és szisztolés érték fölé felfújtt mandzsettával így tartott felső végtag vénájába juttatjuk a szert.
6. Szpinális érzéstelenítés során a helyi érzéstelenítőt a szubarahnoideális térbe juttatják. Fontos, hogy a lebocsátott agy-gerincvelői folyadék és a bejuttatott gyógyszer mennyisége azonos legyen. Továbbá figyelembe kell venni a használt érzéstelenítő liquorhoz viszonyított fajsúlyát, a normobarikus oldatok a bejuttatás helyén hatnak, míg a hipo- illetve hiperbarikus oldatok ez felett vagy alatt hatnak. A punkciót általában a II-III vagy a III-IV-s égyéki csigolyák között ajánlott végezni. A módszer javallt a kismencedei, gáttáji és alsó végtagi érzéstelenítésre, ezért indikációs területeit a szülészet-nőgyógyászat, urológia és a sebészet képezi. Leggyakrabban alkalmazott szerek a lidocain és a tetracain.
7. Peridurális érzéstelenítés nagyon elterjedt eljárás, amelynek alapja a peridurális térbe adott injekció. Így a helyi érzéstelenítő beszűrű a duralemezt, és azon átjutva érzésteleníti a szubarahnoideális térben levő idegyököket is. Indikációs területeit szintén a szülészet-nőgyógyászat, urológia és a sebészet képezi. Erre a célra használható a lidocain, bupivacain, chlorprocain és a prilocain.



Ábra: A gerinc-érzéstelenítés formái

8. A peridurális és a szpinális opioid analgézia speciálisabb esetet képez, mivel nem műtéti érzéstelenítésre, hanem krónikus fájdalmak enyhítésére alkalmazott módszer, ezért inkább az opioid fájdalomcsillapítás tárgykörébe tartozik.

### A helyi érzéstelenítők farmakokinetikája

Farmakokinetika szempontjából a helyi érzéstelenítők speciális esetet képeznek, mivel a vérszint nem befolyásolja a hatást.

#### a.) Felszívódás

A helyi érzéstelenítők esetében nem cél a szisztémás felszívódás, sokkal inkább fontos, hogy a szer több ideig maradjon meg a beadás helyén. Ezért bizonyos esetben ezeket a szereket helyi érszűkítőkkel javallt társítani, így például adrenalinnal (ritkábban szintetikus vazopresszin-analógokkal). A helyi érszűkítő hatására a rövid

és kevésbé zsíroldékony vegyületek hatása jelentősen tartósabbá válik, míg a zsíroldékonyak hatása csak kevésbé módosul. A társítás előnyösen befolyásolja tehát a hatást, de ugyanakkor a toxikus mellékhatások kialakulását is csökkenti, mivel így a felszívódó vegyület eliminációja szinte azonnali. Az érzékítőként alkalmazott katekolaminokat a legkisebb koncentrációban javallt alkalmazni a szisztémás hatások elkerülése végett.

#### b.) Eloszlás

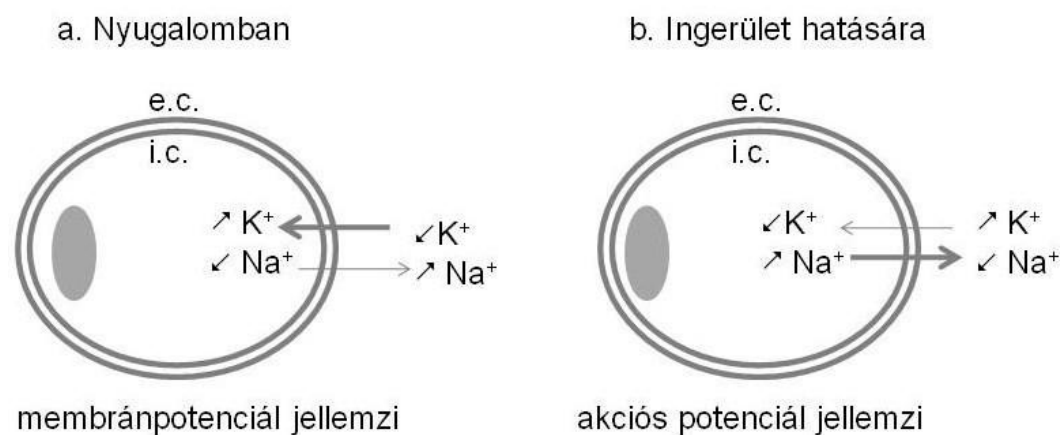
Az eloszlás eltérést mutat az amid- és az észter-származékok esetében. Az amidok átmenetileg felhalmozódhatnak egyes szövetekben, míg az észterek esetében annyira rövid a felezési idő, hogy eloszlásuk elhanyagolható.

#### c.) Metabolizáció és ürülés

A lebomlás szempontjából is eltérések figyelhetők meg a két csoport között. Az észter-származékok metabolizációját a pseudo-kolin-észteráz végzi, ezért lebomlásuk mindenhol gyorsan végbemegy, kivéve az agy-gerincvelői folyadékban, mivel itt hiányzik ez az enzim. Az amidok mikroszomális reakción során bomlanak le a májban, és metabolitjaik valamint a lebomlást lassító gyógyszerek befolyásolhatják a mellékhatások megjelenését.

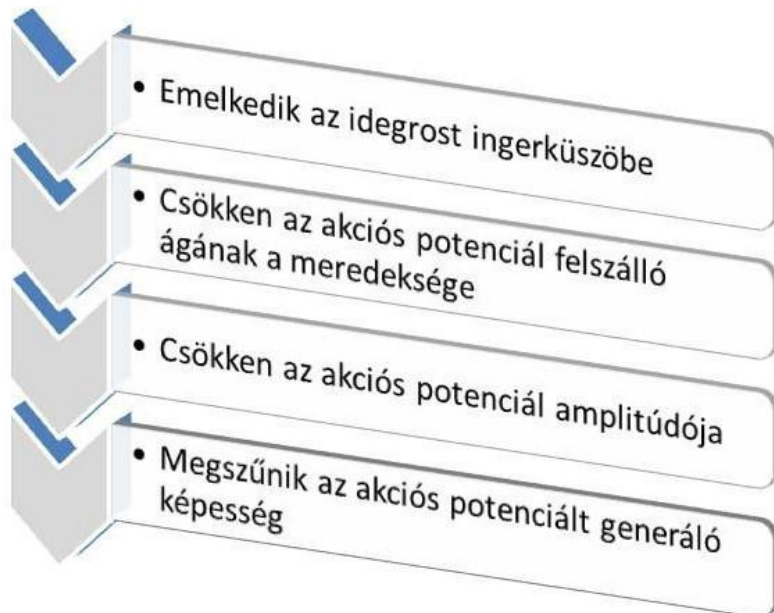
### Farmakodinámiai jellemzők, toxicitás, mellékhatások

A helyi érzéstelenítők hatásmódja abban nyilvánul meg, hogy meggátolják az idegszövetben az ingerületvezetést, vagyis a fájdalomérzésben fontos ionáramokat (1. Ábra).



Ábra: Ionáramok

A helyi érzéstelenítők elsősorban a nátrium-áramot csökkentik, azáltal, hogy meggátolják a nátrium-csatornák működését, így fokozatosan növelve a gyógyszer koncentrációját a következő sorrend figyelhető meg (1. Ábra).



Ábra: A helyi érzéstelenítők hatása

A helyi érzéstelenítők hatásának alapvető feltétele, hogy a molekulák disszociációja a szövetekben visszaszorul és egy részük lipidoldékony bázissá alakul. Ez a folyamat a gyulladásozó szövetekben csak igen kis mértékben valósul meg, ezért a helyi érzéstelenítés ilyen területeken gyakran sikertelen.

A helyi érzéstelenítők az egyes receptorokhoz különbözőképpen kapcsolódnak annak függvényében, hogy az ioncsatorna aktív vagy nyugalmi állapotban található. Terápiás adagokban ezek a szerek a nátrium-csatornák aktív illetve inaktív állapotát befolyásolják, de a nyugalmi állapotban levő csatornához nem kapcsolódnak. Ez az oka a helyi érzéstelenítő frekvencia-függő jellegének, vagyis, hogy egyes szerek elsősorban a nagy frekvenciával kisülő, míg mások az nyugvó rostokra hatnak jobban.

Az egyes idegrostok érzékenysége a helyi érzéstelenítőkkel szemben igen eltérő (l. Táblázat).

Táblázat: Az egyes idegrostok érzékenysége a helyi érzéstelenítők iránt

| Idegrost      | Érzékenység | Funkció                  | Átmérő (µm) | Mielin hüvely | Vezetési sebesség (m/s) |
|---------------|-------------|--------------------------|-------------|---------------|-------------------------|
| <b>A</b>      |             |                          |             |               |                         |
| - □           | +           | - proprioceptív, motoros | 12-20       | vastag        | 70-120                  |
| - □           | ++          | - nyomás, tapintás       | 5-12        | vastag        | 30-70                   |
| - □           | ++          | - izomorsó               | 3-6         | vastag        | 15-30                   |
| - □           | +++         | - fájdalom, hő           | 2-5         | vastag        | 12-30                   |
| <b>B</b>      |             |                          |             |               |                         |
| - vegetatív   | ++++        | - preganglionáris        | <3          | vékony        | 3-15                    |
| <b>C</b>      |             |                          |             |               |                         |
| - hátsó gyök  | ++++        | - fájdalom               | 0.4-1.2     | nincs         | 0.5-2.3                 |
| - szimpatikus | ++++        | - posztganglionáris      | 0.3-1.3     | nincs         | 0.7-2.3                 |

A helyi érzéstelenítők azonban nem csak az idegrostokon, hanem más szöveteken is kifejthetik hatásukat. A leggyakrabban érintett ilyen szövetek az KIR és a szív rostjai. A mellékhatások és a toxicitás nagymértékben ennek köszönhetően jelentkeznek.

A helyi érzéstelenítők alkalmazása során nem ritkák a toxikus mellékhatások, amelyek közül a súlyosak (akár halált okozók) támadáspontja a szív és a KIR.

A szív-érrendszeri mellékhatások miatt jelentkeznek, hogy a helyi érzéstelenítők kinidin-szerű hatásokkal (l. Táblázat) is rendelkeznek, amelyhez perifériás értágító hatás, illetve a kokain esetében érszűkítő hatás is társul. A kardiális mellékhatások szempontjából egyik legveszélyesebb készítmény a bupivacain.

Táblázat: Kinidin-szerű szívhatások

|                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| Negatív inotrop hatás   | szívgyengeség             |
| Negatív dromotrop hatás | AV-blokk                  |
| Negatív kronotrop hatás | bradikardia, szívmegállás |

A központi idegrendszerben a mellékhatások igen változatosak, és adott sorrendben jelentkeznek: kezdetben szédülés, hányás, szorongás, nyugtalanság, majd ezt követően izomrángások, végül kóma és légzésbénulás következik be. Abban az esetben, ha az érzéstelenítőt gazdag vérellátású területen alkalmazzuk, megfontolandó a diazepam profilaktikus alkalmazása, illetve amennyiben a toxicitás már kialakult szintén diazepam, rövid hatású barbiturátok illetve suxamethonium jön szóba.

Ritkább, de szintén jelentős fontossággal bíró mellékhatások az allergia, a perifériás idegek károsítása valamint a methemoglobinémia, ez utóbbi elsősorban a prilocainra jellemző. Az allergiás mellékhatások az észter-származékokra jellemzőek, mert ezekből lebomlás során para-aminobenzoészav keletkezik, és ez felelős a mellékhatásokért, amelyek urtikária, dermatitisz, angioneurotikus ödéma, asztmás roham és ritkán anafilaxiás sokk képében nyilvánulhatnak meg.

## Helyi érzéstelenítő készítmények

### Észter-származékok

Kokain: a Dél-Amerikában honos Erythroxylon coca leveleiből nyerhető alkaloid. Helyi érzéstelenítőként ma már alig használt, mivel sok központi idegrendszeri mellékhatással rendelkezik, és a kábítószeres csoportjába van sorolva. Halálos adagja 0.2-0.4 g sc. illetve 1 g po. adagolva.

Benzocain: vízben oldhatatlan vegyület, csak kenőcsben, hintőporban alkalmazható külsőleg, valamint emulzió formájában, társításokban a fekélyes fájdalom csillapítására.

Procain: egyik gyakran alkalmazott helyi érzéstelenítő, eliminációs jellemzői teszik előnyössé alkalmazását. Hátránya, hogy hatása viszonylag gyenge. Nem diffundál jól, ezért csak infiltrációs (0.25-0.5%-s oldat) és vezetésszerű (1-4%-s oldat) érzéstelenítésre alkalmas. Gyorsan metabolizálódik és ürül, ezért toxikus hatásokat csak túladagolás esetén mutat. A feltételezett vitamin-szerű hatásait nem sikerült objektív vizsgálómódszerekkel igazolni.

Chlorprocain: 1-3%-s oldat formájában infiltrációs és vezetésszerű érzéstelenítésre használt szer, amely a procainnál kétszer hatékonyabb, és annál gyorsabban is metabolizálódik.



Tetracain: hatékony, de toxikus vegyület. Erősen lipoidoldékony, relatív eliminációs sebessége kicsi. Gyorsan és könnyen penetrál, ezért felületi érzéstelenítésre alkalmas (1-2%-s oldat), gyakran helyi érszűkítővel társítva. Továbbá szpinális anesztéziában is alkalmazható, 5-20 mg összdózisban.

## Amidok

Lidocain: a leggyakrabban alkalmazott szer. A procainnál hatékonyabb, jól diffundál, toxicitása alacsony. Hatása gyorsan jelentkezik és hosszabb ideig tart, mivel eliminációja relatív lassabb. 0.5-2%-s oldata felületi, infiltrációs és vezetési érzéstelenítésre alkalmas. Mellékhatásai közül meg kell említeni, hogy viszonylag könnyen okoz allergiás reakciót, illetve nagyobb adagokban álmoságot is.

További készítmények:

|            |  |
|------------|--|
| Mepivacain | A lidocainhoz hasonló hatású szer  |
| Bupivacain | Szívérrendszeri mellékhatásai miatt csak fokozott elővigyázatossággal alkalmazható |
| Ropivacain | A bupivacainhoz hasonló, de kevésbé kardiotoxikus                                  |
| Etidocain  | A lidocain tartós hatású származéka, adrenalinval társítják                        |
| Prilocain  | A lidocainhoz hasonló, de több a mellékhatása                                      |
| Articain   | Tartós hatású szer   |

## Egyéb származékok

A Pramoxin és a Dyclonin ritkábban alkalmazott származékok, előnyük abban nyilvánul meg, hogy az érzéketlenítő és amid-származékokra érzékeny páciensek esetében is használhatók. A Pramoxin erős szövetizgató hatással rendelkezik, ez limitálja alkalmazását.

## A központi idegrendszer transzmitterei

Az agyban több tízmilliárd idegsejt található és nem egy közülük több mint 10000 másikkal áll kapcsolatban. Így egy nagyon komplex morfológiai komplexum jön létre, amely esetenként ugyanazon neurotranszmittereket használja, mint a vegetatív idegrendszer. Ugyanakkor vannak csak itt előforduló ingerületátvivő anyagok is.

### Gátló transzmitterek (GABA és glicin)

#### GABA (gamma-aminovajsav)

A GABA a központi idegrendszer legfontosabb gátló transzmittere. Főleg a helyi rövid interneuronokban található (hosszú GABA-erg rostok a kisagyban, a striatumban és a hippocampusban található). A gerincvelőben a GABA-nak elsősorban a preszinaptikus gátló folyamatokban van szerepe.

A GABA a glutamátból szintetizálódik a glutamát-dekarboxiláz enzim (GAD) hatására. A felszabadulás a vezikulákból kalciumfüggő *exocitózissal* történik leggyakrabban, de létezik egy kalciumtól független felszabadulási mód is: a GABA visszavevő (*reuptake*) rendszerének *megfordult irányú működése*. Lebontását a GABA-transzamináz enzim végzi (ezen enzim gátlásával hat pl. a **vigabatrin** nevű antiepileptikum). Ugyanakkor egy része reutake-al visszakerül a citoplazmába.

## A GABA receptorok

Jelenleg háromféle GABA-receptort ismerünk: a GABA<sub>A</sub> és GABA<sub>C</sub> receptorok több alegységből felépülő ionotrop receptorok, míg a GABA<sub>B</sub> G-proteinfüggő receptor.

A GABA<sub>A</sub> receptor Cl<sup>-</sup>csatornához kapcsolt, több kötőhellyel is rendelkező struktúra (benzodiazepin-kötőhely, barbiturát-kötőhely, szteroid-kötőhely, picrotoxin-kötőhely).

A GABA<sub>A</sub>-receptoron ható, a GABA-erg neurotranszmissziót **serkentő** szerek

- anxiolitikus,
- szedatohipnotikus,
- görcsgátló,
- izomrelaxáns és
- anesztetikus hatásokkal rendelkeznek.

A GABA-erg neurotranszmissziót **gátló** vegyületek:

- anxiogének és
- görcskeltők.

A GABA<sub>B</sub> receptor G-fehérjéhez kapcsolt metabotrop receptor (vagyis a hatás lassabban alakul ki, mint a másik két altípuson). Nem csak posztzinaptikusan, hanem preszinaptikusan is megtalálhatók, ez utóbbiak ingerlése modulátor szereppel bír (egyes feltételezések szerint a GABA felszabadulását szabályozó

autoreceptorok kizárólag ezen altípusba tartoznak. Ezen (gerincvelőben is érvényesülő) preszinaptikus hatás miatt jó izomrelaxáló szer pl. a baclofen.

A GABA<sub>C</sub>-receptor pontos szerepe még nem ismert.

## Glicin

A másik fontos gátló transzmitter, főleg a gerincvelőben és az agytörzsben fordul elő. A glicinreceptorok szintén a Cl<sup>-</sup>csatornához kapcsolt receptorok, melyeken agonista a **β-alanin** és a **taurin** is, és antagonistá a **sztrichnin**. A **tetanusztoxin** a glicin felszabadulást gátolva vált ki görcsöket. A glicin (egy alloszterikus kötőhelyhez kapcsolódva) aktiválni képes az NMDA receptort is, ez esetben *excitatórikus* hatású.

## Excitátoros aminosavak: glutamát és aszpartát

A központi idegrendszerben a nagy mennyiségben jelenlevő savas aminosavak, a **glutaminsav** és az **aszparaginsav** (és esetleg a homocisztein) fontos szerepet játszanak az excitátoros szinaptikus ingerületvitelben.

Ezek közül glutaminsav a legfontosabb, a KIR excitátoros szinapszisainak 90%-a glutamáttal működik. Ez a transzmitter is vezikulákban tárolódik, Ca ionok váltják ki az exocitózist és jelen van a reuptake is.

## *A glutamát receptorok*

### **A. Ionotrop receptorok**

Az ionotrop receptorok feloszthatók : az N-metil-D-aszpartáttal szelektíven aktiválható **NMDA-receptorokra** és az  $\alpha$ -amino3-hidroxi5-metil4-izoxazolopropionsav (AMPA), illetve a kainsav (KA) iránt szelektíven érzékeny, ún. **nem-NMDA-receptorokra**.

#### 1. Az NMDA-receptor

Az NMDA receptoron található kötő/ felismerőhelyek közül a legfontosabb a **glutamát felismerőhely** és a **glicin felismerőhely** (un. glicin B receptor).

Az un.**NMDA-csatorna blokkolóknak** (**fenciklidin** és **dizocilpin**) is van saját kötőhelye, sőt az ezen receptorokon élettani modulátor szerepet játszó endogén **poliaminoknak** (spermidin, spermin, putreszcin) szintén van egy saját (alloszterikus) kötőhelye.

#### 2. Nem–NMDA receptorok

Farmakológiailag az AMPA- és a KA-receptorok sok átfedést mutatnak. Közös az agonistáik és antagonistáik, csupán affinitási sorrendjük tér el receptor altípusonként.

### **B. Metabotrop receptorok**

A metabotrop glutamátreceptoroknak nagyszámú altípusa létezik, melyek funkcionálisan három nagy csoportba sorolhatók: az **I. típusba** tartozó receptorok az inozitol difoszfát rendszert használják másodlagos hírvívónek, és stimuláló jellegűek, míg a II. és III. nagycsoportban a másodlagos hírvívó a cAMP, és ezek gátló jellegűek.

## **A glutamát receptorok jelentősége**

A glutamát transzmisszióknak bizonyítottan jelentős szerepe van *a tanulási és memória funkciókban*, sok *neurodegeneratív folyamatban* (Alzheimer, stroke, agyi infarktus, Parkinson-kór, stb.), a *centrális görcsök* (epilepszia) kialakulásában valamint a túlzott NMDA receptor aktiválás (a nagyfokú  $Ca^{2+}$ - beáramlás miatt) sejtthalált (apoptózist) okoz. Állatkísérletek alapján szerepük lehet még a szorongásban, az izomellazulásban, a fájdalomcsillapításban és a kardiovaszkuláris funkciók szabályozásában is.

Az ionotrop receptorok *agonistáinak* a gyakorlati felhasználhatóságát jelentősen *korlátozza* neurotoxikus és görcsokozó hatásuk.

Az *NMDA-csatorna blokkolók viszont perspektívikus szerek*. Ilyen a ma az Alzheimer kórban alkalmazott **memantin**. A **dizocilpinnek** (MK801) az előbbinél jóval erősebb neuroprotektív (és görcsgátló) hatása van, de klinikailag túlságosan neurotoxikusnak bizonyult. A *görcsgátló hatás* klinikai alkalmazására is folynak kísérletek, és e szerek állatkísérletekben számottevő *anxiolitikus, izomrelaxáns és analgetikus* hatást mutattak és az ópioid kábítószer-, illetve alkoholelvonási tünetek enyhítésére is használhatók lehetnek.

Terápiás szempontból reménykeltőnek tűnik a **glicinkötőhelyen ható antagonisták** kifejlesztése (az alloszterikus gátlásból adódóan a mellékhatások - izomtónus csökkenése, mozgáskoordináció zavara, kognitív funkciók romlása - csupán a görcsgátló, ill. neuroprotektív dózist többszörösen meghaladó adagok esetén jelentkezik. Ilyen szempontból a **parciális agonisták még reménykeltőbbek** lehetnek.

## Acetilcolin (ACh)

A centrális kolinerg szinapszisok működése és a receptorok típusai megegyeznek a környéki idegrendszerben találhatóakkal (lásd vegetatív idegrendszer gyógyszerterápiája). Centrális hatású **kolinolitikus vegyületeket** műtéti premedikációban, tengeri betegségben és Parkinson-kór kezelésében alkalmazunk. A centrális **kolinomimetikus vegyületeknek** (elsősorban a kolinészteráz gátlóknak) Alzheimer-kórban van jelentősége.

## Nikotinos receptorok

Ezeknek a receptoroknak a centrális hatásait még kevésbé ismerjük. Bizonyítottan szerepük van az axonnövekedés és a neurotranszmisszió preszinaptikus szabályozásában, de feltételezhetően a szinapszisképzésben, szinaptikus plaszticitásban, illetve az éberségi szint ("arousal") kialakításában, valamint a kognitív folyamatokban is szerepet játszanak. Terápiás célpontok lehetnek neurodegeneratív kórképek és memóriazavarok kezelésénél.

## Muszkarinos receptorok

Az előbbieknél lassabb, leggyakrabban excitátoros, néha gátló receptorok.

Fontos szerepet játszanak a *kognitív funkciók*, különösen a rövid távú memória *fenntartásában* (a centrális kolinerg receptorok erős gátlása zavart tudati állapotot, delíriumot válthat ki), valamint a *motoros folyamatok ellenőrzésében* (parkinsonizmus).

## Monoaminok

### Adrenalin és noradrenalin

A centrális adrenerg szinapszisok működése és a receptorok típusai (itt is) megegyeznek a vegetatív idegrendszer receptoraival (lásd ott).

Az  $\alpha_1$ -receptor stimulálása *excitátoros* (gátlásuk szedációt okoz), míg az  $\alpha_2$ -receptor stimulálása inkább az *inhibitoros* ingerületátvitelben játszik szerepet (ezek ingerlés szedatív). Ezen receptornak szerepe lehet néhány antidepresszáns vegyület (pl. mianserin, mirtazapin) hatásában is.

A  $\beta_1$ -receptorok főleg a neuronokban, míg a  $\beta_2$ -receptorok a gliasejtekben találhatók.

A centrális adrenerg rendszer nagyon sok folyamatot befolyásol az emberi szervezetben. Ilyen a *jutalmazási/büntetési rendszer*, a *hangulatszabályozás* (es ezek alapján a *gyógyszerfüggőség* kialakulása) és a *fájdalomcsillapítás*. A rendszer csökkent működésének ugyanakkor szerepe lehet *affektív kórképek*, pl. depresszió kialakulásában. E rendszer befolyásolása útján hat számos antidepresszáns, az amfetamin, az amfetaminszerű kábítószer és a kokain is.

Az agyi adrenerg rendszernek sok más folyamat (*vérnyomás neuroendokrin működések, táplálékfelvétel*) szabályozásában is fontos szerepet játszik.

A **klonidin** elsősorban a centrális, posztzinaptikus  $\alpha_2$ -receptorok stimulálása révén csökkenti a vérnyomást.

## Dopamin (DA)

A DA a központi idegrendszer igen fontos transzmitterre. tölt be. Működését a vegetatív idegrendszerénél ismertettük, csak itt a szintézis megáll a dopamin szintjénél. Az uptake és a lebontó enzimek is ugyanazok.

A legfontosabb *hosszú* lefutású agyi DA-erg pályák közé tartozik a **nigrostrialis** és a **mesolimbicus/mesocorticalis pálya** (az előbbi tartalmazza a DA-erg rostok 70-75%-át), míg a *közepes* hosszúságúak közé a **tuberoinfundibularis** és a **medullaris-paraventricularis**.

*Ultrarövid* DA sejtek találhatóak a retinában és a bulbus olfactoriusban.

A **DA-receptorok** G-proteinhez kapcsolt, általában lassú, inhibitoros hatásokat közvetítő pre- és posztzinaptikusan egyaránt előforduló receptorok. Több altípusuk ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ) ismeretes.

Fontos szerepet játszanak a:

1. *mozgás koordinációban* (a nigrostrialis pálya funkciózavara okozza a Parkinson-kórt).
2. *jutalmazási/büntetési rendszerben*. (az emocionális válaszok és a motiváció kialakítása a mesolimbicus pályához kötött, de ugyanezen pályákhoz kapcsoljuk a kábítószerabúzus egyes folyamatait is. Szerepük lehet ezen pályáknak a skizofréniában is).
3. *táplálékfelvétel szabályozásában* (medullaris-paraventricularis pálya).
4. *prolaktinfelszabadulás szabályozásában* (tuberoinfundibularis pálya).
5. *hányásreflex kialakításában* (kemoszenzitív triggerzóna).

A **gyógyszerek** közül a DA-erg rendszer *működésének fokozása* útján hatnak a Parkinson-kór legfontosabb szerei. Ezen rendszer *működésének gátlása* alkalmas műtéti premedikációra, hányáscsillapításra és schizofrenia, pszichózis kezelésére. A DA-erg rendszer befolyásolása útján hat számos, függőséget okozó vegyület (pl. a kokain és az amfetaminok).

## Szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT)

A szerotonin a központi idegrendszer *jelentős* transzmittere, melynek szintézise, raktározása, felszabadulása és lebomlása hasonló a katecholaminokéhoz. A centrális 5-HT-erg pályák a középagy raphe magvaiból indulnak ki és diffúz módon a központi idegrendszer nagy részét behálózzák.

A szerotonin saját receptorain, az un. *5-HT receptorokon* át fejti ki hatását. Ezeket ma 7 csoportra, és azokon belül számos alcsoportra osztjuk fel. Többségük G- proteinhez kapcsolt, de pl. az  $5-HT_3$  ligandfüggő kationcsatorna.

A központi idegrendszerben e szernek *nagyszámú funkcióban* van szerepe:

1. Szorongás (egyes szerotoninreceptor antagonisták és parciális agonisták anxiolitikus hatásúak).
2. Pszichózis, hallucináció (számos hallucinogén anyag – LSD, amphetaminszármazék kábítószeres – a szerotonin rendszeren keresztül fejti ki hatását).
3. Hangulat/érzelem (antidepresszív hatás).
4. Agresszivitás (erőszakos típusú öngyilkossági készlet).
5. Alvás/ébredés szabályozása.
6. Szenzoros ingerületátvitel (nocicepció befolyásolása).
7. Migrén.
8. Hányás.
9. Táplálékfelvétel szabályozása.
10. Neuroendokrin funkciók szabályozása.
10. Testhőmérséklet szabályozása (állatkísérletekben).

## Hisztamin

A KIR-ben mint a hisztamin (főleg a hízósejtekben) mint a  $H_1$ ,  $H_2$ - és  $H_3$ -receptorok kimutathatók. A  $H_1$ -receptorok stiumáláló jellegűek, gátlásuk *szedációt*, álmoságérzést és *hányáscsillapítást* okoz. A  $H_2$ -receptorok a cAMP-t aktiválják és inkább gátló hatásúak, míg a  $H_3$ -receptor elsősorban preszinaptikusan helyezkedik el és valószínűleg a hisztamin (és egyéb ingerületátvitel) felszabadulását gátolja.

## Egyéb Neuromodulator/transzmitter anyagok

### Endogén ópioid peptidek

Az endogén opioid peptideket a kábító fájdalomcsillapítóknál tárgyaljuk.

### Nukleotidok és nukleozidok

A vegetatív idegrendszerben (adrenerg kotranszmitter) már említett purin és pirimidin nukleotidoknak és nukleozidoknak a KIR-ben is van ideg ingerületátvivő és moduláló hatásuk. szerepét részletesen a Vegetatív idegrendszer gyógyszerterápiájában c. fejezetben tárgyaljuk, itt csak a központi idegrendszeri funkciók szempontjából jelentősebb hatásokkal foglalkozunk.

1. Az **ATP vagy nukleotid receptoroknak** két formája ismeretes: az **ionotrop receptorok** (P2X) általában gyors, excitátoros válaszokat közvetítenek, míg a G-proteinhez kapcsolt **metabotrop** (P2Y) **receptorok** az IP3/DAG rendszeren keresztül hatnak és általában lassúbbak.

2. **Adenozin receptorok** A központi idegrendszerben található, *preszinaptikus* lokalizált adenozin receptorok stimulálása az acetilkolin, noradrenalin, dopamin, glutamát, illetve GABA felszabadulást egyaránt begolyásolhatja. Ezen neuromoduláció lehet gátló (A<sub>1</sub>-receptorok által közvetített, elterjedtebb) és serkentő (A<sub>2A</sub>-receptorok, főleg a striatumban vannak) jellegű.

Jelentős szerepet játszik az adenozin az ischémiában, amikor is **endogén neuroprotektív modulátorként** funkcionál. Az A<sub>1</sub>-receptorokon át gátolja a hypoxiás-hypoglikémiás sejthalálban kulcsszerepet játszó excitátoros aminosavak felszabadulását. Közvetlenül az érfalra hatva (az A<sub>2</sub>-receptorokon keresztül) értágulatot okoz, növeli az agyi véráramlást, ill. gátolja a thrombocytáaggregációt és elősegíti az ischémia által károsodott terület újrastrukturálódását. Az adenozin állatkísérletekben endogén antiepileptikumnak bizonyult. Az adenozin receptorok antagonistái, a **teofillin** és a **koffein** centrális stimulatív hatásában ezen gátlás is szerepet játszik.

### Peptidek és monoaminok

Nagyszámú peptid, így a P-anyag, enkefalinok, angiotenzin, neurotensin, szomatosztatin, cholecystokinin, VIP, neuropeptid Y, TRH (thyreotrop releasing hormon), LHRH (luteinizáló hormon releasing hormon), CGRP (calcitonin génhez kapcsolt peptid) és néhány monoamin (fenil-etil-amin, tiramin) található a centrális neuronokban és idegvégződésekben, amelyek transzmitterként működhetnek, vagy stimulus hatására egyéb transzmitterekkel együtt felszabadulhatnak.

Gyógyszerterápiás szempontból külön figyelmet érdemel a *P-anyag*, amely, mint excitátoros transzmitter, részt vesz a fájdalmas stimulus mediálásában.

### Citokinek

A citokinek elsősorban a gyulladási folyamatok modulálásában vesznek részt, de centrális hatásai is vannak. Így az agyi **neuronális növekedési faktor (NGF)** saját receptorral rendelkezik, és valószínűleg szerepet játszik bizonyos neurodegeneratív folyamatok (öregedés, Alzheimer-kór stb.) kivédésében, illetve lassításában. Gyakorlati alkalmazását nagymértékben gátolhatja viszont az, hogy nem jut át a vér-agy gáton.

### Neuroaktív szteroidok

A központi idegrendszerben koleszterinből, vagy más prekurból frissen szintetizált szteroidokat *neurosteroidoknak* (vagy neuroaktív szteroidoknak) nevezzük. Ilyen szerek az allopregnanolon, a dihidroepiandroszteron (DHEA) és a pregnenolon, valamint ezek szulfátjai. A neurosteroidok a szteroid hormonokra jellemző DNS transzkripció jelátviteli mód mellett valószínűleg különböző típusú membránreceptoron (kolinerg, GABA<sub>A</sub>, NMDA) keresztül is hatnak.

Állatkísérletes adatok szerint a neuroaktív szteroidok szerepet játszhatnak:

- stressz-válasz reakciókban,
- alvási folyamatokban,
- anxiétásban,
- kognitív funkciókban,
- neurodegenerációban.

A szintetikus (lassabban metabolizálódó) neuroaktív szteroid, a **ganaxolon** antiepileptikumként, migrénelles szerként, illetve agyi érmegbetegedések kezelésében jöhet szóba.

## Diffuzibilis mediátorok

A diffuzibilis mediátorok (pl. a gáz halmazállapotú mediátorok, arachidonsav metabolitok) a hagyományos értelemben nem tekinthetők transzmitternek, hiszen például nem vezikulákban tárolódnak, hanem ingerület hatására aktuálisan keletkeznek, továbbá nem exocitózissal, hanem diffúzióval jutnak ki a neuronokból.

## Gáz halmazállapotú mediátorok

Újabb kutatások szerint az idegsejtekben keletkező neuronális nitrogénmonoxidnak (nNO) jelentős szerepe lehet különböző agyi folyamatokban. Az nNO képződéséért felelős neuronális nitrogén-monoxid-szintetáz

(nNOS) enzim az agyi neuronok kb. 1-2 %-ában fordul elő, általában NMDA-receptorokhoz kapcsolódva. Az nNO valószínűleg szerepet játszik a *szinaptikus plaszticitásban* (long term potentiation és long term depression), a *tanulási és memóriafolyamatokban*, a központi *görcsrohamok kialakulásában*, a *sejthalál* bekövetkezésében és az *agyi értágulatban* is.

## Arachidonsav metabolitok

Az arachidonsav metabolitok központi idegrendszeri hatásai közül rég ismert a PG<sub>E2</sub> mediátor szerepe a láz kialakulásában, de valószínűleg sok más központi funkciójuk is van.

Fontos megemlíteni, hogy a cannabis receptor endogén ligandjai, az anandamid (parciális agonista) és a 2-arachidonil-glicerol (2-AG, teljes agonista) az arachidonsav etanolamid illetve glicerol származéka. Ezen arachidonsav származékok a gátló G-proteinen keresztül a cAMP képződést gátolják, és újabban feltételezik a fenti molekuláknak esetleges agyi transzmitter funkcióját.

A központi idegrendszeri cannabisreceptorok (CB<sub>1</sub>-receptorok) aktiválása szerepet játszhat:

- az apoptózisban,
- a szedációban,
- a motoros funkciók koordinálásában,
- a nocicepcióban,

- a kognitív funkciókban.

Igy az eddigi kutatási eredmények alapján az anandamid, és más arachidonsav származékok terápiás értékűek lehetnek a fájdalomcsillapításban, a depresszió kezelésében, az opioidabúzus terápiájában, esetleg epilepsziában, migrénben, glaukomában, az étvágy befolyásolásában.

## **Nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentő szerek.**

Az altatók és szorongásoldók a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak, hiszen az alvás- illetve szorongásos zavarok előfordulási aránya a populációban igen nagy, epidemiológiai vizsgálatok az alvászavarok valamint a szorongásos zavarok élettartam- prevalenciáját több, mint 25%-ra becsülik.

A szorongás oldása, az alvás elősegítése ősi törekvés. Az alkoholt és az ópiumot több ezer éve használják ilyen célokra, emellett nyugtató hatást tulajdonítanak pl. a macskagyökérnek (*Valeriana officinalis*) és számos más növénynek is.

Régebb a szedatohipnotikumok csoportjába soroltak minden olyan szert, amely szedatív, azaz nyugtató és hipnotikus, azaz altató hatású. A két hatás dózis függvénye, ezen vegyületek csökkentik a központi idegrendszer aktivitását és a fokozott izgalmi állapotot, illetve a normál éberség csökkentésével elaltatnak. A mai korszerű szorongáscsökkentők a tudat és éberség befolyásolása nélkül közvetlenül a szorongásra hatnak, a korszerű hipnotikumok pedig fiziológias alvást biztosítanak.

A XX. sz. elején csak a barbiturátok álltak rendelkezésünkre, majd a 60-as évektől megjelentek a benzodiazepinek (BZ) is, amelyek már specifikusabb anxiolitikumok. A központi idegrendszeri hatások tekintetében jelentős különbség van a két csoport dózis-hatásgörbéi között; míg a barbiturátok dózis-hatásgörbéje meglehetősen lineáris (nyugtató hatás- az alvás elősegítése- általános anesztézia- kóma- halál) addig az újabb típusú szerek (benzodiazepinek, valamint a nem-BZ típusú új altatók) csak jóval nagyobb dózistartományban idéznek elő alvásnál mélyebb centrális depressziót (pl. általános anesztézia, kóma), tehát nagyobb hatásszélességű, biztonságosabb vegyületek. Így érthető, hogy az utóbbi csoportba tartozó szerek majdnem teljesen kiszorították a hagyományos szedatohipnotikumokat a szorongás és inszomnia kezeléséből, elsősorban nagyobb terápiás szélességük miatt.

Jóllehet az altatókat használók többnyire az alvás minőségének javulását tapasztalják, a benzodiazepinek, de főleg a barbiturátok deprimálják az alvás REM-fázisát, és egyéb változásokat is előidéznek az alvás struktúrájában (utóhatásaikban ez is szerepet játszhat). Megvonáskor többnyire átmeneti „rebound” álmatlanság lép fel, ill. a REM-fázis túltengése jön létre („REM-rebound”). Az altatók „paradox hatásokat”, nyugtalanságot okozhatnak egyes emberekben. Az ilyen hatások leggyakrabban geriátriai és dementált betegekben lépnek fel.

A BZ-ek és más altatók önmagukban is, de különösen alkohollal társítva az obstruktív alvási apnoe szindrómára (OSAS) hajlamot mutató páciensekben az éjszakai légzési zavart súlyosbítják, az apnoés-hipopnoés periódusok hosszát megnyújthatják, amivel akut és krónikus keringési rendellenességet, kisvérköri hipertenziót okozhatnak. Ez kihat az alvás minőségére is (pl. mikro-ébredések), és pszichés zavarokhoz (egyebek közt ingerlékenységhez vagy akár szorongáshoz is) vezethet. Hasznos a heteroanamnézis felvétele, valamint az élettani paraméterek regisztrálása alváslaboratóriumban. Horkolóknál a részleges légúti obstrukció alvási apnoéba mehet át altatók hatására (OSAS-ra utal 10 másodpercet meghaladó légzésszünetek gyakori jelenléte, miközben a légzőmozgások megmaradnak).

A mechanizmusban a felsőlégúti izomzat ellazítása valószínűleg szerepet játszik. Centrális apnoében (amikor a légzésszünetekben nincsenek légzőmozgások) szintén erősen meggondolandó, hogy kaphat-e a beteg altatót.

## **Hatásmechanizmus**



## A GABA<sub>A</sub> receptor szerepe

Mind a BZ, mind a barbiturátok legfontosabb hatásmechanizmusa az agy egyik fő gátló neurotranszmitterének, a *gamma-amino-vajsav (GABA)* hatásának modulálása, fokozása az ionotrop GABA<sub>A</sub>-receptorokon (pozitív moduláció). A receptor aktiválódása Cl<sup>-</sup>-csatorna megnyílását, Cl<sup>-</sup>-beáramlást eredményez, ami a neuron membránján hiperpolarizációt hoz létre. Így az idegsejt kevésbé reagál az ingerlő neurotranszmitterekre. A GABA, a BZ, ill. a barbiturátok külön-külön helyen kötődnek a receptorhoz (a BZ kötőhelyét szokás BZ-receptornak is nevezni, bár más szerek is kötődnek ide). A BZ kötődését kompetitíven gátló vegyület a **flumazenil**.

A GABA<sub>A</sub> receptorfehérje 5 alegységből áll. Ezeknek több típusuk van ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\rho$ ...), amelyek szintén nem egységesek. Az agy különböző területei más és más szerkezetű GABA<sub>A</sub>-receptorokat expresszálnak, amelyeken az egyes anxiolitikumok kötődési sajátosságai eltérők lehetnek. Ez a változatosság molekuláris alapot képezhet a különböző vegyületek némileg eltérő hatás-spektrumához. Bár a  $\gamma$ -alegység megléte szükséges a BZ kötődéséhez, maga a kötőhely valószínűleg az  $\alpha$  és a  $\beta$ -alegység határán van. Úgy tűnik, hogy a szorongásoldó hatáshoz az  $\alpha_2$  alegység, a szedatív hatáshoz pedig az  $\alpha_1$  alegység megléte szükséges. A GABA<sub>A</sub> receptor szerepet játszik számos más gyógyszer (egyes antiepileptikumok, anesztezikumok), az alkohol és néhány kábítószer központi idegrendszeri hatásaiban is.

A BZ-ek önmagukban még viszonylag nagy koncentrációban sem hozzák létre a GABA-receptorok izgalmét. Modulációs hatásuk abban nyilvánul meg, hogy az ioncsatornák GABA-kiváltotta *megnyílási frekvenciája* nő (a megnyílások átlagos tartama vagy a csatorna Cl<sup>-</sup>-konduktanciája viszont nem változik). A barbiturátok (és az alkohol) ezzel szemben közvetlenül a Cl<sup>-</sup>-csatornára hatnak, jelenlétükben a Cl<sup>-</sup>-csatorna *átlagos megnyílási tartama* nő meg. Ezért tapasztalunk súlyos additív hatást BZ és alkohol egyidejű abúzusakor.

A „Z-szerek”: a *zolpidem*, *zaleplone*, *zopiclone* szerkezetileg nem BZ-ek, de ugyanazon a receptoron hatnak (a zolpidem és zaleplon hatása valószínűleg specifikusabb az ún. BZ<sub>1</sub> ( $\omega_1$ ) receptor-altípus iránt); antidotumuk szintén a flumazenil.

A BZ- receptorok előfordulása az emberi agyban azt feltételezi, hogy létezik endogén ligandja. Lehetséges tehát, hogy rendelkezünk egy endogén BZ-nel és ennek a hiánya okozza a szorongást. A másik hipotézis, hogy egy endogén inverz agonista jelenléte váltja ki a tüneteket.

A BZ-receptor inverz agonista anyagok csökkentik a Cl<sup>-</sup>-beáramlást, így növelik a neuronális aktivitást (negatív modulátorok); ezek a vegyületek szorongást és a görcskészség növekedését váltják ki.

Mikroinjekciók állatkísérletekben az amigdalából, hippokampuszból, sőt a középagy substantia grisea centralisából is kiváltható anxiolitikus-nak tekintett hatás, míg az alvást elősegítő hatásért feltételezhetően a preoptikus area felelős. A BZ hatásaiban a GABA<sub>A</sub>-receptortól független mechanizmusok is szerepet játszhatnak: kimutattak interakciókat a GABA<sub>B</sub>-receptorokkal, leírták az általános negatív neuromodulátor adenzin visszavételének gátlását, valamint feszültségfüggő Na<sup>+</sup>- és Ca<sup>2+</sup>-csatornák gátlását stb.

A szedatohipnotikumok és anxiolitikumok központi idegrendszeri hatásaiban a GABA hatás mellett részt vehet a glutamáterg neurotranszmisszió gátlása, továbbá a membránok kevésbé specifikus befolyásolása is.

## Felosztás

- **Benzodiazepinek és benzodiazepin receptoron ható nem-benzodiazepin struktúrák** („Z- szerek”: zopiclon, zolpidem, zaleplone)

- **„5-HT<sub>1A</sub> receptor parciális agonisták”:** (buspiron, gepiron, ipsapiron) – anxioszelektív szerek, minimális szedatív hatással
- **Barbiturátok:** szedatohipnotikumként már nem, vagy csak igen ritkán, de iv. anesztetikumként, ill. antepileptikumként ma is használt vegyületek.
- **Egyéb szedatohipnotikumok:** glutethimid, chloralhidrat, meprobamat, paraldehid, clomethiazol, antihisztaminok, stb.

## Benzodiazepinek és benzodiazepine-receptorn ható nem-benzodiazepinek

### Farmakodinámia

*E vegyületek forradalmasították a szorongásoldást és biztonságosabbá tették a hipnotikus kezelést.*

A BZ-ek családjába tartozó vegyületek valamennyien hatékony szorongáscsökkentők, ekvipotens dózisban azonos eredményt érhetünk el velük.

Kis adagban főleg szorongásoldó hatásuk érvényesül (tehát a barbiturátokkal ellentétben specifikus szorongáscsökkentő hatással rendelkeznek). Általában kevésbé álmosítanak, mint a szedatohipnotikumok, a szellemi funkciókat is kevésbé befolyásolják. Antikonvulzív és centrális izomrelaxáns hatásuk is van (ez utóbbi szerepet játszhat a feszültségoldó hatásban és fordítva, terápiásan inkább a diazepam esetében szokták kihasználni).

Közepes és nagyobb adagokban a fenti hatások fokozódnak, kifejezettebb lesz a hipnotikus hatás. Egyeseken eufória is kialakulhat. Anterográd amnéziát okozó hatásuk is van (intravénás alkalmazáskor fordul elő inkább, az ultrarövid hatású midazolam esetén is leírták). A dózis emelésével a légzésdepresszió veszélye csak enyhén fokozódik; a terápiás szélesség jóval nagyobb, mint a szedatohipnotikumoknál.

*A BZ-ek szorongó betegen általában javítják, egészségesben némileg rontják a szellemi teljesítményt. A legszelektívebb feszültségoldónak általában az alprazolamot tartják, számos más vegyületet pedig szinte kizárólag az alvás elősegítésére használnak.*

Az anxiolitikus effektus erőssége alapján két csoportra oszthatjuk a BZ-eket. „Kis potenciálúak” a régebbi, klasszikus szerek, amelyek hatékony dózisa 10 mg felett van (pl. diazepam, medazepam), míg a „nagy

potenciálú” szerek 10 mg-os dózis alatt is hatékonyak (alprazolam, lorazepam, clonazepam). Ez utóbbiak hatékonysága is nagyobb, tehát súlyosabb klinikai problémák is megoldhatók velük, mint pl. a pánikbetegség.

Összefüggés van a kémiai szerkezet és a hatás között is, a triazolgyűrűt tartalmazó BZ-ek hatékonysága nagyobb (alprazolam, triazolam), ezek a többi BZ-nel szemben nem gátolják az immunreakciókat, sőt az alprazolam gyenge antidepresszív hatása is ennek tulajdonítható.

A BZ- receptoton ható nem BZ vegyületek (a „Z-szerek” ) izomrelaxánsnak vagy görcsgátlónak nem alkalmasak, altatóként viszont egyre népszerűbbek.

### Farmakokinetika

Orális felszívódásuk általában jó (az egyik leggyorsabban felszívódó BZ a diazepam), a vérszint többnyire 2-4 órán belül eléri a csúcát, többségük jelentősen kötődik plazmafehérjékhez. Parenterális i.v. alkalmazás anesztézia bevezetéseként szokásos (midazolam). Heveny agitált állapotokban gyakran használják i.m. formában a lorazepamot és a diazepamot, bár ez utóbbinak intramuszkuláris felszívódása nem megbízható. A szerek jó lipidoldékonyságuk révén bejutnak a központi idegrendszerbe (a liquor-szint hasonló a plazma fehérjéhez nem kötött frakció szintjéhez)

és bizonyos fokú felhalmozódási hajlamot mutatnak a zsírszövetben. Az agyból való eliminációjukban a redisztribúció is szerepet játszik. A kevésbé lipofil vegyületek hatása lassabban alakul ki (pl. lorazepam), azonban tartósabb egyszeri adás után.

A BZ és a hasonló szerek bejutnak a magzatba és az anyatejbe is.

A BZ-ek metabolizmusában – vegyületenként változó mértékben – részt vesznek oxidációs és konjugációs folyamatok; a konjugált metabolitok általában hatástalanok és a vizelettel ürülnek. Egyes metabolitok (a citokróm P-450-katalizált oxidációs reakciók termékei) farmakológiailag aktívak (pl. a diazepamnak több *aktív metabolitja* is van, közülük a nordiazepam lassan eliminálódik, s ez jelentősen megnyújtja a hatástartamot). A hosszú hatástartamú szerek kumulálódhatnak. A rövid hatású BZ-eknek vagy nincs aktív metabolitjuk, vagy azok is rövid hatásúak. Az oxidációs folyamatot jelentősen befolyásolják a májfunkció és az enziminduktorok.

Idős betegeken a BZ-elimináció lelassul, miközben az érzékenység általában nő (különösen a konfúzió tekintetében); ez szükségessé teheti a dózis megfelezését, valamint különös óvatosságot igényel a hosszú hatástartamú szerek esetén.

## **A benzodiazepin-receptoron ható szerek osztályozása hatástartam szerint**

Az eliminációs felezési idő alapján négy csoportba sorolhatjuk a benzodiazepineket:

### **A. ULTRARÖVID HATÁSÚAK** ( $t_{1/2} < 5$ óra) a **midazolam•**, **triazolam•**, **brotizolam•**.

A **midazolam** hatástartama  $< 6$  óra, el- és visszaaltatónak, továbbá általános anesztézia előkészítésére, ill. „bázisnarkotikumnak” használják. Altatónak p.o. dózisa 7,5-15 mg lefekvés előtt, utóhatásai általában csekélyek. Esetenként az amnesztikus hatást tudatosan kihasználják.

A szintén ultrarövid hatástartamú **triazolam** ritkán konfúziót, hajnali szorongást válthat ki. Okozhat gátlástalan viselkedést, agressziót is.

A nem-BZ vegyületek közül a **Zolpidem•** (és **zaleplone•**) szintén ultrarövid hatásúak (hatástartam  $< 4$  óra). El- és visszaaltatók, rendelkeznek amnéziát okozó hatással. Utóhatásaik általában jelentéktelenek, így engedélyezhetik őket veszélyes munkát végzőknek, illetve ezért preferálják az aktív szellemi tevékenységet végzők is. Szokásos dózisa lefekvés előtt 10 mg, időseknél gyakran elég 5 mg.

### **B. RÖVID HATÁSTARTAMÚAK** ( $t_{1/2} : 5-15$ óra) az **alprazolam•**, **lorazepam•**, **temazepam•**, **cinolazepam•**.

Az **alprazolamot** elsősorban anxiolitikumként használják (rohamokban jelentkező vagy tartós szorongásban), ritkábban az alvás elősegítésére. Egyszeri adagja 0,25-0,5 mg (szorongásra akár 2 mg). A nem-BZ szerkezetű **zopiclone•** szintén rövid hatástartamú, kedvelt altató, 10 mg-os esti dózisban adjuk.

### **C. KÖZEPES HATÁSÚ** a **flunitrazepam•**. $T_{1/2}$ : 15-40 óra.

**D. HOSSZÚ HATÁSÚAK** ( $t_{1/2} > 40$  óra) a **diazepam•**, **nitrazepam•**, **medazepam•**, **clonazepam•**, **chlordiazepoxide•**. A **diazepam** az egyik leghasználtabb szerünk, adható orálisan vagy parenterálisan nyugtatóként, iv. antikonvulzívumként. Bár i.m. felszívódása nem egészen megbízható, nyugtatásra gyakran használjuk. Hatástartama akár a 2 napot is meghaladhatja. Alkalmos alkohol- és szeraddikciók (BZ, szedatohipnotikumok) esetén a megvonási tünetek kezelésére. A **nitrazepamot** elsősorban altatóként, nyugtatóként alkalmazzuk; de egyes országokban görcsgátlóként is használják.

A **clonazepam**• antiepileptikum, szorongásoldó, van önmagában is hangulatstabilizáló hatása. Szorongásoldásra egyszeri adagja 0,5-2 mg.

További BZ származékok: **flurazepam, halazepam, nordazepam, oxazepam, temazepam**, stb. A BZ-hez hasonló szerkezetű vegyület a **tofisopam**•. Főleg a vegyes szorongásos- depresszív kórképekben adják.

### **A bezodiazepinek mellékhatásai**

Anxiolitikus alkalmazásnál hátrányos lehet a szedáció. A fáradtság oka az álmoságon túl a centrális izomrelaxáns hatás is lehet. Gyengeség, fejfájás, szédülés, nagyobb dózisonál ortosztatis hipotenzió, ataxia lép fel. Egyénenként változó mértékben motoros inkoordináció, mentális konfúzió is előfordulhat. A

mellékhatásként érzékelt panaszok egy része feltehetően a vérszint csökkenésével összefüggésben megjelenő megvonási tünetek, mint pl. hiperacusis, szorongás, fokozott verejtékezés, figyelemzavar, stb. A kognitív funkciók romlása kifejezett lehet, sokszor kiszámíthatatlan memóriakiesést okozva. Az amnesztikus hatás abban is megnyilvánul, hogy a gyógyszer hatása alatt új információk megértése, ill. megtanulása nehezebbé válik, miközben a régebbiek előhívása esetleg alig károsodik. Légzőszervi betegségekben a BZ-ek fokozhatják a légzésdepressziót. Szívelégtelenség, továbbá hipovolémia mellett is megnő az altatók használatának kockázata.

Főleg időseknél okozhatnak paradox módon nyugtalanságot, gátlástalan viselkedést, alvászavart, esetleg depressziót, paranoid gondolatokat. A BZ-ek átjutnak a placentán, főtális retardációt okozhatnak, illetve kétszeresre növelik a szájpadhasadék kockázatát. Ezért terhességben, szoptatásnál ellenjavalltak.

### **A „Z-szerek” mellékhatásai**

A nálunk használatos zolpidem és zopiclone esetében is leírtak gyengeségérzést, fejfájást, szédülést, ataxiát, változó mértékű amnesztikus zavarokat, gyomor- bélrendszeri tüneteket, bőrelváltozásokat, de ezek sokkal ritkábban lépnek föl és jóval enyhébbek, mint a BZ-ek esetében. Hasonlóan, a paradox reakciók is ritkábbak: nyugtalanság, fokozódó alvászavar, stb. Néhány esetben leírtak rebound inszomniát is.

### **Benzodiazepin-tolerancia, -dependencia**

A BZ hatásaihoz hosszú távon bizonyos fokú farmakodinámiai tolerancia kifejlődik (pl. a receptorszám csökkenése alapján). A szedatohipnotikus hatással szemben lassabban alakul ki a tolerancia, mint a görcsgátló és izomrelaxáns hatáshoz, az anxiolitikus hatással szemben pedig toleranciát egyáltalán nem figyeltek meg. Bizonyos kereszt-tolerancia (és kereszt-dependencia is) kimutatható alkohollal és más központi idegrendszeri depresszánsokkal, ezért használatukat kerülni kell abúzusra hajló személyeknél.

A tolerancia kialakulása után fellép a dependencia. Mind a pszichés, mind a fizikai dependencia szerenként és egyénenként is nagyon eltérő fokú lehet. Minél rövidebb a szer felezési ideje, továbbá minél nagyobb a potenciálja, annál nagyobb az esély a dependencia kialakulására. Rövidebb, kis dózisú terápia esetén rebound- szorongás, inszomnia jelentkezhet, amit el kell differenciálni a betegség relapszusától. A BZ-t rendszeres, főleg nagyobb dózisú használat után célszerű fokozatosan, heti 10-25% csökkentéssel megvonni, különben megvonási tünetek jelentkeznek: nyugtalanság, súlyos szorongás, hiperreflexia, tremor, izzadás, tahikardia, hányás, hasmenés, izomgyengeség, ortosztatis hipotenzió. Még abúzus kapcsán is ritka a görcsökig (GM) fokozódó súlyos megvonás. A hosszú hatású szereknél a megvonási tünetek általában enyhébbek, mivel a lassú elimináció a fokozatos megvonáshoz hasonló helyzetet teremt. A BZ-dependens személyeken flumazenil akut megvonási tünetegyüttest vált ki.

## Gyógyszerinterakciók.

A májbeli metabolizmust végző citokróm enzimrendszer különböző altípusain lebomló vegyületek egymás felezési idejét megnyújthatják. A BZ és az *alkohol, ill. más központi idegrendszeri depresszánsok* hatásai additívak vagy akár szupra-additívak (potencírozás, potencírozó szinergizmus). Csökkenti a benzodiazepinek plazmaszintjét a *carbamazepin*. BZ-ek és *clozapin* együttes adásakor súlyos, halálos kimenetelű légzésdepresszió léphet fel. *Propranolol, orális fogamzásgátlók* növelik a benzodiazepinek eliminációs felezési idejét.

## Akut benzodiazepin-túladagolás

Bár a BZ-ek viszonylag biztonságos szerek, általában alkohollal vagy más központi idegrendszeri depresszánsokkal való kombinálásuk (többnyire szuicid célból) növeli a súlyos mérgezés veszélyét. Tünetei: ataxia, dizartria, dezorientáció, aluszékonyság, hiporeflexia, légzésdepresszió, kóma. Gyermekek általában érzékenyebbek BZ-re, mint a felnőttek. A tüneti kezelésen túl súlyosabb esetben a benzodiazepin receptor antagonistá **flumazenilt** kell adni, iv. A flumazeniltől csak kb. 1 órás hatás várható, így ismételt adásra lehet szükség. A BZ légzésdeprimáló hatásának megszüntetésére nem mindig alkalmas. Mellékhatásai: nyugtalanság, hányinger; kevert mérgezés esetén (különösen, ha triciklusos antidepresszánsokat is vett be a beteg) a flumazenil súlyosabb tüneteket, akár görcsöket és aritmiákat is kiválthat.

Benzodiazepin receptoron ható szerek ellenjavallatai

- Gyógyszer iránti érzékenység
- Myastenia gravis
- Alvási apnoé szindróma
- Akut vagy súlyos légzési elégtelenség
- Terhesség, szoptatás
- Súlyos májelégtelenség

## Javallatok

A BZ- receptoron ható nem BZ vegyületeket (zolpidem, zopiclon) kizárólag az inszomnia kezelésére használjuk (bár a zolpidem használatával jó eredményeket írtak le egyes parkinsonos betegeken is). A „Z-szerek” 4-6 órás alvást biztosítanak.

Az **inszomniák** tartamuk szerint lehetnek átmeneti, rövid távú illetve krónikus inszomniák. Míg az átmeneti és rövid távú inszomnia időleges gyógyszerelést igényel (ha az alváshigiénés szabályok betartása nem jár eredménnyel) épp azért, hogy ne váljon idültté, a krónikus inszomnia sokszor paradox módon éppen a

gyógyszerekhez való hozzászokás révén súlyosbodik és válik betegségállapottá, tehát itt inkább meg kell szabadulni az altatószerektől, és más – pszichoedukációs, pszichoterápiás – eszközöket kell előnyben részesíteni.

Az *alváshigiéné* magában foglalja a rendszeresség kialakítását a lefekvés és felkelés időpontjában, nyugodt környezet biztosítását, az alvásidő szándékos lerövidítését ½-1 órával, a testmozgást (de nem közvetlenül lefekvés előtt), relaxációs technikák alkalmazását, izgató hatású szerek (efedrin, koffein, teofillin, nikotin, fogyókúrás szerek, alkohol) kerülését, a dälutáni pihenés kiiktatását, stb. Az alvászavarok egyes esetei komoly diagnosztikai procedúrát igényelnek, esetenként „alvási laboratórium” segítségével (polysomnographia). Másodlagos (testi vagy lelki betegségeket kísérő) inszomnia esetén az okokat föl kell deríteni és azokat kezelni. Sok gyógyszer ronthatja az alvást

minőségét, pl. bizonyos antidepresszánsok, pajzsmirigy-hormonok, kortikoszteroidok, antiparkinson-szerek, egyes antihipertenzív szerek, stb.

A **narcolepsia** általános alvás-ébrenléti instabilitással járó betegség; feltűnő nappali aluszékonyság mellett fragmentált éjszakai alvás jellemzi. Tüneti kezelésében mind pszichostimulánsokra, mind altatókra szükség lehet.

## **A benzodiazepinek terápiás indikációi:**

### **Szorongásos zavarok**

- generalizált szorongás
- fóbiák
- pánikbetegség (csak a nagy potenciálú szerek hatékonyak)
- kevert szorongásos- depressziós zavar (csak nagy potenciálú szerrel)
- akut stresszreakció
- poszttraumás stresszavar
- egyéb pszichiátriai vagy szomatikus betegséghez társuló szorongás

Kis potenciálú szereket alkalmi, akut szorongásos helyzetek kezelésére használunk (maximum egy hónap), míg hosszabb távú kezelésnél és gyógyszerkombinációnál (antipszichotikummal, antidepresszívvummal) nagy potenciálú szert kell választani. Sok szorongásos zavar kezelése

akár 1-1 évet is eltarthat, ezért manapság BZ-ek helyett hosszú távú kezelésre SSRI antidepresszívvumot vagy buspíront kell használni, amennyiben az indikáció lehetővé teszi.

### **Alvászavarok**

Az elalvás elősegítésére rövid hatású szert célszerű választani, de ezek nem biztosítják az átalvást. A hosszú hatástartamú szerek viszont erősen befolyásolják a másnapi teljesítményeket (álmoságot, diszfóriát, mentális-, ill. motoros depressziót okozhatnak – „hangover”). Ezért leggyakrabban a közepes hatástartamú szereket használjuk. Azonban a BZ-ek addiktív potenciálja és egyéb mellékhatásai miatt ma inkább a „Z-szereket” részesítjük előnyben az alvászavarok kezelésében.

### **Mánia**

A **clonazepam**nak önmagában is van antimániás hatása, de adjuváns szerként az alprazolam és lorazepam is használhatóak mániában.

### **Alkohol- és drogelvonás**

A chlórdiazepoxid nagyon hatásos az elvonási tünetek kezelésében.

### **Agitált, izgalmi állapotok**

Szkizofrénia kezelésére alapvetően antipszichotikumokat, hangulatzavarokban mánia- ill. depresszió-ellenes szereket használnak, de ezek mellé alkalomszerűen vagy rövid kúra formájában gyakran kell benzodiazepineket társítsunk, főleg a fent említett „nagy pszichiátriai kórképek” akut periódusaiban, mivel az antipszichotikumok és antidepresszánsok hatása pár hetes latenciával érvényesül. A benzodiazepinek bizonyos kábítószer (pl. amfetaminok és hasonló pszichostimulánsok) által kiváltott izgatottság tüneti kezelésére is alkalmasak. Az elmegyógyászati explorációban is segíthetnek.

## **Akut disztónia, akatíziák, diszkinéziák**

### **Epilepszia, görcsgátlás**

Szinte minden fajta görcsös állapotban (pl. pszichostimuláns-túladagolás, tetánia, status epilepticus) adható és viszonylag biztonságos szer a **diazepam** (10 mg iv., szükség szerint ismételve). A **clonazepam**, **lorazepam** szintén antiepileptikus gyógyszerek.

### **Műtéti előkészítés**

Benzodiazepieneket kiterjedten alkalmaznak általános anesztézia előkészítésére, ill. elősegítésére.

### **Centrális izomrelaxáns hatás**

A BZ-k alkalmasak lehetnek különböző eredetű vázizom-spazmusok kezelésére (oldják a decerebrációs rigiditást is).

## **Szerotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor parciális agonisták**

Ide tartoznak a **bupirone**• és származékai: **gepirone**, **ipsapirone**, **tandospirone**

### **Farmakológiai tulajdonságok**

Nálunk csak a bupiron van forgalomban. Hatásmódja nincs egészen tisztázva: parciális agonista a szerotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptoron, de kötődik a dopamin D<sub>2</sub> receptorokhoz is, a metabolitja pedig antagonistá hatást fejt ki az adrenerg α<sub>2</sub> receptorokon.

A benzodiazepinektől teljesen eltérő hatástípust képvisel. A bupiron hatása lassan, 1-2 hét alatt fejlődik ki. Kizárólag szorongáscsökkentő effektussal rendelkezik, nincs viszont szedatohipnotikus, izomrelaxáns vagy görcsgátló hatása. Addiktív potenciálja nincs. Nem okoz motoros és kognitív teljesítménycsökkenést. Nem mutat kereszt-dependenciát a BZ- vagy barbiturát-típusú nyugtatókkal. Akut szorongásos rohamok kezelésére nem alkalmas. Az anxiolitikus hatáson túl kisfokú antidepresszáns hatással is bír.

Noha felszívódása gyors, egyszeri adagja semmiféle anxiolitikus hatással nem jár. Eliminációs felezési ideje rövid, 2- től 10 óra. Ezért napi háromszori elosztásban kell venni, 3x5 mg- al kezdeni, majd növelni max. 60 mg- ig. Tartós, megfelelő dózisu adagolás mellett 10- 14 nap alatt alakul ki a hatása, hasonlóan az antidepresszánsokhoz. A kialakult anxiolitikus hatás kifejezett és tartós.

### **Javallatai:**

- szorongásos zavarok (kivéve pánikbetegség, ahol nem hatékony). Nagyon jól bevált a poszttraumás stressz zavar „flashback” periódusainak kezelésében.
- antidepresszívum hatásának augmentálása (nagyobb dózisban: 45-60 mg/nap)
- alkoholbetegeknél szorongáscsökkentésre
- időskori, illetve organikus alapon kialakuló violens magatartászavarok, szorongásos állapotok kezelése, ahol a BZ -k adása nem ajánlott
- SSRI-k okozta szexuális diszfunkciók, bruxizmus kezelésében

**Ellenjavallat:** MAO-bénítók együttes szedése.

**Mellékhatások:** jelentkehetnek enyhe gasztrointesztinális panaszok, fejfájás, szédülés, álmatlanság, de ezek többnyire átmenetiek. Ritkán nyugtalanság, akatízia is felléphet. Elhagyásakor nincsenek megvonási tünetek.

## Barbiturátok

A barbiturátok a barbitursav származékai. Szedatohipnotikumként már nem rendeljük őket, de abúzus, és emiatt intoxikáció még előfordulhat velük. Egyes képviselőiket használjuk antiepileptikumként, ill. általános anesztézia létrehozására.

## Farmakodinámia

A barbiturátoknak kis adagban szedatív, anxiolitikus ill. görcsgátló hatása van. A pszichés, szellemi funkciókat lassítja. Közepes adagban fokozódik a hipnotikus hatás: az alvás latenciája csökken, tartama nő. Emellett motoros inkoordináció, bizonyos fokú anterográdn amnézia, eufória jelentkezhet, kifejezette válik az antikonvulzív hatás. Nagy adagban sebészi narkózisra használják, erre legalkalmasabbak a rövid hatástartamú barbiturátok. A beteg fájdalmas ingerekre sem tér magához. Mérsékelt légzésdepressziót okoznak. Toxikus adag (a hipnotikus adag kb. 10-szerese) a spontán légzés leállításához, vazomotoros bénuláshoz, kómához vezet.

Gyakorlati szempontból a barbiturátok hatástartamuk illetve orvosi felhasználásuk alapján osztályozhatók.

## A barbiturátok felosztása hatástartam szerint

**A. LASSÚ, DE HOSSZÚ HATÁSÚ:** legismertebb a **phenobarbital**•, amit ma elsősorban *antiepileptikumként* használunk. Altatónak túl hosszú hatású ( $t_{1/2}$ : 4-5 nap!), nyugtatónak idejétmúlt.

**B. VISZONYLAG GYORS HATÁSÚ, KÖZEPES-HOSSZÚ HATÁSTARTAMÚ:** pl. **amobarbital**•, **pentobarbital**. Az el- és átalvást elősegítő szerek; használatuk világszerte visszaszorulóban van. Kábítószerként is használatosak (nagy adagban euforizálnak), ezért illegálisan is szintetizálják őket. Az amobarbitalt sokáig használták narkoanalízisre (pszichiátriai zavarok differenciáldiagnózisa céljából). Az eliminációs  $t_{1/2}$  még ezeknél a szereknél is meghaladhatja az 1 napot.

**C. GYORS, RÖVID HATÁSÚ:** pl. **hexobarbital**, **thiopental**•. A hexobarbitalt el- és visszaaltatóként használták. A thiopentalt (amely az ún. thiobarbiturátok közé tartozik) *i.v.* használják *általános anesztéziára*, más szerrel történő anesztézia bevezetésére, vagy nagyon rövid beavatkozások előtt (pl. elektrokonvulzív terápia). A gyors hatású barbiturátok is kiválhatnak eufóriát.

## Farmakokinetika:

Felszívódásuk p.o. adás után általában jó. Különbség van az agyba való bejutás sebességében is (pl. a phenobarbital hatása később kezdődik, mint a hexobarbitalé). Tekintve, hogy az euforizáló hatás általában a szer agyi szintjének gyors emelkedésével esik egybe, a lassú hatáskezdetű barbiturátokkal kevesebb a visszaélés. A legtöbb barbiturát metabolizálódik a májban, és inaktív konjugált metabolitjai ürülnek ki a vizelettel. Az ismertebb barbiturátok közül egyedül a phenobarbital ürül számottevően (10-30 %-ban) a vizelettel változatlan formában (a vizelet lúgosításával ez az arány növelhető). Ugyanakkor a rövid hatású szerek, különösen a thiopental agyi szintjének csökkenése nagyban a redisztribúció függvénye. A barbiturátok bejutnak a magzatba és az anyatejbe is.



A barbiturátok, különösen a phenobarbital, nagy adagban tartósan alkalmazva enziminduktor hatást fejtenek ki a májban. Növelik az oxidázok és a glukuronil-transzferáz aktivitását. Ez csökkentheti pl. a kumarin-származékok vagy az orális fogamzásgátlók hatását, felhasználható viszont a bilirubin konjugációjának fokozására, pl. koraszülöttek hiperbilirubinaemiája (icterus) esetén. Minden barbiturát kontraindikált porfiriában, mivel fokozzák a  $\delta$ -aminolevulinsav-szintetáz aktivitását is.

### **Tolerancia és dependencia**

A barbiturátok iránti *toleranciának* lehet farmakokinetikai összetevője (enzimindukció), de a „szöveti” (hatástani) tolerancia valószínűleg fontosabb. Tolerancia fejlődik ki mind az altató, mind az euforizáló hatáshoz (ezért nagy az abúzus veszély), és kevésbé a légzésdeprimáló hatáshoz, tehát az adagnövelés könnyen légzésdepressziót eredményezhet. A barbiturátok valamelyes kereszt-toleranciát mutatnak alkohollal és más központi idegrendszeri depresszánsokkal.

Kábítószerként a barbiturátokat főleg p.o., néha iv. használják. Úgy a fizikai, mint a pszichés függőség jelentős. A barbiturátok opioidokkal vagy etanollal kombinálva fokozzák azok hatását és mérséklék a megvonási tüneteket. Amfetaminnal vagy származékaival kombinálva a barbiturátok elősegítik az eufóriát, ugyanakkor a két szer kölcsönösen csökkentheti egymás nem kívánt hatásait. Az akut barbiturát-bevitel hatásai az enyhe–közepes súlyos részesség tüneteit utánozzák. Hosszú távon neurológiai tünetek fejlődhetnek ki, pl. nystagmus és a felületes reflexek csökkenése. *Fizikai függőség*: megvonási tünetek tekintetében a barbiturátok (az etilalkoholhoz és az opioidokhoz hasonlóan) a legveszélyesebb szerek közé tartoznak: görcsök, hipertermia, delírium és kiszámíthatatlan keringési reakciók is létrejöhetnek, akár halállal végződve. Hosszú hatású szereknél a megvonási tünetek általában enyhébbek, mivel a lassú elimináció fokozatos megvonást utánoz.

### **Barbiturát-túladagolás**

E szerek terápiás szélessége kicsi. Túladagolásnál konfúzió, nystagmus, hipo- ill. areflexia, ataxia lépnek fel. Fő veszély a légzésdepresszió, de okozhatják a keringés összeomlását, maradandó idegrendszeri károsodásokat, veseelégtelenséget is. Jellegzetes szövődményként toxikus bullák, nekrozisok fejlődhetnek ki a bőrben. Kezelése tüneti, intenzív ellátást igényel.

A fenobarbital tubuláris disszociációját, következésképp vízdékonyságát és ürülését a tubulusbennék lúgosítása elősegíti. Ez azonban más barbiturátokra nem érvényes automatikusan. Mindenesetre szükség lehet forszírozott diurézisre, hólyagkatéterezés mellett. Szerenként változó, hogy hemodialízis vagy haemoperfúzió segítségével mennyire hatékonyan távolíthatók el a plazmából.

### **Szorogásoldásra és/vagy altatóként használt egyéb szerek**

#### **Antidepresszívumok**

A hangulatjavítók nagy része kiváló szorongáscsökkentő effektussal bír, de e célból napjainkban az SSRI szereket választjuk elsőként. Bár a hatásuk sokkal lassabban alakul ki, mint a benzodiazepinéké, nem rontják a motoros és kognitív teljesítményt, és nem kell abúzus- potenciállal sem számolni. Sok antidepresszánsnak van szedatív mellékhatása, ami többnyire jól kihasználható terápiás célra.

#### **Antipszichotikumok**

Pszichózisok egyik gyakori tünete a szorongás, ennek kezelésére kiválóan alkalmas pl. a clozapin, olanzapin, risperidon, amelyek jó szorongáscsökkentő hatással bírnak. Pszichózis nélküli szorongásos tünetekre azonban nem szabad antipszichotikumot alkalmazni. A legtöbb antipszichotikumnak van szedatív hatása is.

## Béta- blokkolók

Szorongásoldásra kizárólag a szociális fóbia körülírt változatában, az alkalmi szorongásban (pl. vizsgadrukk) indikálhatók kis dózisban. A többi szorongásos zavarban csak a szorongás vegetatív tünetit mérsékelik (tremor, tachikardia).

## Egyéb

**Antihisztaminok:** álmosító hatásukat korábban nem-specifikus mechanizmusokkal magyarázták, ma azonban főleg központi idegrendszeri hisztamin H<sub>1</sub> receptorok gátlására vezetnek vissza. A *promethazint* ma már csak a szülészetben használják fenyegető vetélés, koraszülés megelőzésére, kihasználva a szedatív hatását is. A *difenhidramint* használják a neuroleptikumok indukálta parkinsonos tünetekre, illetve az akut disztóniára. A *cyproheptadint* (szerotoninantagonista hatása miatt) a pszichiátriában ma inkább az anorexia nervosa kezelésében és az antidepresszívumok okozta szexuális diszfunkció enyhítésére használják, de szükség esetén a szerotonin szindróma kezelésében is helyet kap. A **hydroxyzine** jó hatékonyságot mutat generalizált szorongás kezelésében vagy alkalmi szorongásos- és alvászavarokban. Hatása 20- 60 perc alatt kialakul és 4-6 órát tart. Antikolinerg mellékhatásai azonban fokozottak lehetnek főleg időseknél, emellett szédülés, ataxia, hipotenzio, paradox agitáltság jelentkezhetnek, ráadásul relatíve abúzuspotenciálra is hajlamosít. Ezért inkább rövid távú terápiára ajánlják. Terhességben, szoptatásnál ellenjavallt. Napi adagja 3x 25mg.

**Meprobamate•:** egyre ritkábban használt, nyugtató és centrális izomrelaxáns hatású szer. Enziminduktor és dependenciát okoz. Az ellene használt két fő érv tehát a nagy abúzuspotenciál és a kifejezett hepatotoxikus hatás. Alkohollal kereszttolerancia áll fenn. Korszerűtlensége ellenére jó terápiás effektus érhető el időskori és organikus alapon létrejövő szorongás, nyugtalanság, alvászavar eseteiben, amikor a benzodiazepinek paradox módon fokozhatják az agitációt. Este egy adagban alkalmazott 200-400 mg meprobamat rendezheti a tüneteket. Jó eredményeket lehet elérni vele az alkoholelvonás tüneteiben is, nagy adaggal kell kezdeni (3x400 mg) és gyors csökkentéssel 4-5 napon belül el is hagyni a szert, így káros hatásai kivédhetőek.

**Glutethimide•:** elaltatóként használják, egyre ritkábban. Túladagolás során az akut légzésdepresszió mellett a keringés összeomlása is felléphet. Addiktív szer.

**Chloralhydrat:** Az első szintetikus altató volt. Pro-drug, a belőle keletkező 2,2,2-triklór-etanol a hatásos vegyület. Napjainkban nagyon ritkán, inkább a gyermekgyógyászatban alkalmazzák altatásra, max. 2-3 napot, mert fennáll a tolerancia kialakulás veszélye. Súlyos idegrendszeri, gasztrointesztinális mellékhatásai vannak, valamint különböző bőrtünetek jelentkezhetnek.

**Paraldehyde:** alvásra, epilepszia ellen, illetve delirium tremens kezelésében használták, csak kórházi körülmények között, de ma már egyre ritkábban.

**Bromisoval:** brómozott karbamid-származék, ma már ritkán használják.

A **clomethiazole•** ma már ritkán használt altató- és nyugtatószer, inkább a delirium tremens kezelésében alkalmazzák, de egyre visszaszorulóban. A barbiturátreceptorhoz kötődik, így van izomrelaxáns és antikonvulzív hatása is. Súlyos dependenciát okoz és a vele való abúzus is egyre gyakoribb, ezért csak rövid távon ajánlott alkalmazni. I.v. adva könnyen túladagolható, légzésbénulést okozhat.

A **melatonin** több időzónán való átrepülést kísérő alvászavar („jet-lag”) kezelésére használják főleg. A tervezett elalvás előtt 1 órával szokás bevenni.

Szedatív hatása van még a muszkarin-receptor antagonistáknak (*scopolaminnak* (ez amnéziát is okoz), a *kábító fájdalomcsillapítóknak*, számos *antiepileptikumnak* és – egyénileg változó mértékben – sok más gyógyszernek (sőt bizonyos fokig a placebo-nak is). Az adrenerg  $\alpha_2$ -receptorizgatók is rendelkeznek szedatív-anxiolyticus hatással. Több tanulmány hasznosnak találta a *clonidint* szorongásos állapotok kezelésére. A szert kábítószert-megvonás tüneteinek enyhítésére is használják. Egy másik  $\alpha_2$ -receptorizgató, a *xylazin* állatgyógyászati nyugtató.

## Antidepresszív és hangulatstabilizáló vegyületek

A klinikai értelemben vett depresszióban a hangulatváltozás nem külső ingerekre létrejött reakció, hanem ellenkezőleg, megalapozza az érintett személy érzelmeinek minőségét, amelyet a külső történések nem, vagy alig befolyásolnak. A jelenleg használatos klasszifikációs rendszerek (DSM-IV, BNO-10) a hangulatzavarokon belül leírják a mániás, hipomán és depressziós epizódot, majd az egyes epizódok lefolyása, ismétlődése alapján elkülöníti az egyszerű és visszatérő major depresszív zavart, disztímiát, a bipoláris I., II. és az atípusos zavart valamint a ciklotímiát.

A terápia szempontjából viszont elégséges a hangulatzavarok elkülönítése unipoláris illetve bipoláris formára, előbbi csak depressziós epizódok, utóbbit depressziós és mániás epizódok váltakozása adja.

A depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai kórkép. A lakosság mintegy

3-5%-a szenved a betegségben, de a nemzetközi statisztikák szerint a populáció akár 15-20%-a legalább egyszer kezelésre szorul élete során. Kulcsünetei a lehangoltság, boldogtalanság, az érdeklődés beszűkülése, az örömeire való képesség elvesztése, amelyhez jellegzetes kognitív, motoros és nagyon gyakran vegetatív elváltozások is társulnak.

A mánia lényegében a depresszió ellentéte: legjellemzőbb tünete az emelkedett, expanzív vagy ingerlékeny, irritált hangulat, túlzott önbizalom, grandiózus cselekedetekre való hajlam, a gátlások felszabadulása, kiugró fizikai aktivitás.

A bipoláris kórforma 10-15%-ot képvisel a hangulatzavarok spektrumában. A bipoláris I. zavart depressziós és mániás epizódok váltakozása adja, míg a bipoláris II.-t depressziós és hipomán epizódok váltakozása.

A pszichiátria megkülönbözteti még a major depresszióhoz hasonló, de annál enyhébb tartós hangulati negativitást, a dysthymiát, valamint a bipoláris kórkép egy altípusát, a cyclothymiát, ahol depresszív és hipomán tünetek keverednek legalább két éves periódus alatt.

Ikervizsgálatok bizonyították, hogy a hangulatzavarok örökletesen meghatározottak (a megbetegedésre való prediszpozíció), főleg a bipoláris betegség esetén, itt a genetika szerepét az etiológiában 50- 70%- ra becsülik. A depresszió különböző formái nem egyformán jól reagálnak a gyógyszeres terápiára.

## **A depresszió patogenezeise**

Sokáig a Schildkraut-féle monoamin hipotézis dominált, miszerint a depresszió a monoaminerg transzmisszió funkcionális deficitjével, míg a mánia ennek funkcionális túlsúlyával magyarázható. Schildkraut elsősorban a noradrenalin (NA) szerepét hangsúlyozta, később azonban a szerotonin (5-HT) transzmisszió zavara vált hangsúlyosabbá az etiológiában. Azóta bizonyítást nyert, hogy a depresszió problematikája sokkal komplexebb, semhogy az alacsony szerotonin vagy noradrenalin szint okozná.

A monoamin-teóriát a reserpin gyógyszerként (vérnyomáscsökkentő) való alkalmazása alapozta meg. A vegyület kiüríti a központi idegrendszerben a monoamin raktárakat, amit mellékhatásként depresszió kísér. A fő ellenérv viszont a monoamin teória ellen az volt, hogy a MAO enzim aktivitásának vagy a monoaminok visszavételének gátlása azonnal létrejön a kezelést követően, ugyanakkor a vegyületek antidepresszív klinikai hatása csak két-három hetes latenciaidő után észlelhető.

A sokszor ellentmondó eredmények dacára, számos új molekuláris genetikai adat és a terápiás tapasztalat alapján, a szerotonin- illetve noradrenalin- metabolizmus változásai a depresszió kutatás mindmáig leginkább megerősített biokémiai tényezői.

Főként a depressziós öngyilkosokban post mortem csökkent agyi szerotonin és 5-hidroxi-indolecetsav-szint, a fokozott posztzinaptikus szerotonin (5HT<sub>2</sub>)- receptoraktivitás és a csökkent szerotonin- transzporteraktivitás érdemel figyelmet. Ez utóbbit specifikus SPECT eljárással sikerült is kimutatni, főleg az agytörzsi raphe magvak területén. Ha a szerotonin transzporter elégtelenül működik, ennek következménye egy fokozott szerotonin- kiáramlás, ami túlingerelheti a raphe- neuronokon levő 5HT-1A feedback receptorokat, ami idővel a receptorok számának csökkenéséhez vezet- ezt PET-el igazolni is lehetett.

Tehát nem az akut biokémiai hatások, hanem a kezelésre bekövetkező adaptív változások vezetnek a klinikai hatáshoz. Ezek a változások időben egybeesnek a klinikai hatás megjelenésével (2-3 hét). Az adaptív változások és a terápiás hatás oki összefüggése azonban még nem teljesen tisztázott. A receptorok változó

érzékenysége a tartós gyógyszeradagolás során adhat talán magyarázatot az antidepresszív szerek hatásmódjára.

Hasonló megfigyelések egyes emberekben a noradrenalin- szintézis és/vagy – felszabadulás ütemét találták elégtelennek, ami fokozott igénybevétel esetén funkcionális hiányhoz vezet, előidézve a depressziós tüneteket. Számos kutatás vizsgálta a dopamin és GABA szerepét is a depresszióban. A depressziós betegek egy részében fokozott centrális D2 receptor aktivitást észleltek, másoknál a GABA- szintet találták alacsonyabbnak, de a patogenezisben biztosan szerepet játszanak még a kolinerg transzmisszió és a neuropeptidok is.

Újabb vizsgálatok a monoamin teória mellett a neuroendokrin modellek jelentőségét hangsúlyozzák, főleg a CRH szerepét. Így biokémiailag a depresszióra való hajlam az agyi CRH- neuronok fokozott szenzitivitását jelentené, ami származhat genetikai variációból, de kialakulhat az élet korai szakaszaiban, külső körülmények, kedvezőtlen stresszhatások nyomán. Ugyanakkor a krónikusan túlaktivált CRH- rendszer könnyen „kimerítheti” a vele összekapcsolt noradrenerg apparátust elsősorban, de a szerotonin rendszert is.

Az antidepresszív vegyületek kutatása olyan állatkísérletes tesztek igényel, amelyeken a vegyületek hatása vizsgálható. Ilyen volt a reserpin vagy a neuroleptikumok által kiváltott depresszió állatkísérletes modellje. Jobban megközelíti az emberi depressziót az anya és az újszülött elszakításának hatása majmokon. Használják patkánykísérletekben a tanult, reménytelen menekülési reflexet (“learned helplessness”), amikor az állatokat ismételt kellemetlen stimulusoknak teszik ki, miközben megakadályozzák a menekülés útját. Az antidepresszív vegyületek megváltoztatják az így kialakuló “belenyugvást” a menekülési képtelenségbe.

A biokémiai tesztek közül főleg a biogén aminok visszavételének gátlását, a MAO-gátlást vizsgálják. Sajnos, egyik teszt sem igazán prediktív a klinikai hatékonyságot illetően.

Az eddigiek értelmében a jelenleg ismert antidepresszánsok az alábbi mechanizmusok szerint fejtik ki hatásukat:

- szerotonin és-vagy noradrenalin reuptake gátlás
- MAO- bénítás
- a szintézis fokozása prekursorok által
- a posztzinaptikus receptorok működésének fokozása
- a preszinaptikus (gátló) autoreceptorok antagonizálása
- szerotonin- reuptake fokozása

## **Az antidepresszív vegyületek csoportjai**

A pszichiátriai betegségek- és így a depresszió- kezelésében is bizonyított, hogy jobban reagálnak gyógyszeres (illetve biológiai) kezelésre, ha azt pszichoterápiával kombinálják. Hasonlóan, sokszor eredményesebb a kezelés, ha az antidepresszív farmakoterápiát más biológiai kezelési formákkal együtt alkalmazzák, mint amilyen a fényterápia vagy az alvásmegvonás.

Az elmúlt évtizedekben változatos kémiai szerkezetű vegyületek sorát állították elő a depresszió kezelésére, de hatás tekintetében egyik csoport sem rendelkezik átütő klinikai előnnyel a másikkal viszonyítva. Választásukat ezért elsősorban mellékhatás-profiljuk határozza meg.

Az antidepresszáns vegyületeket négy fő csoportban tárgyalhatjuk:

- triciklusos antidepresszánsok (TCA)
- szelektív szerotonin visszavétel (reuptake) gátlók (SSRI)
- atípusos vagy újabb antidepresszánsok

- monoaminoxidáz (MAO)-bénítók

## Triciklikus antidepresszánsok (TCA)

A TCA-k kémiai szerkezete a fenotiazinokéra hasonlít, ezért először mint antihisztaminokat, majd mint antipszichotikumokat használták e vegyületeket és csak véletlenül ismerték fel antidepresszív hatásukat. A triciklikus antidepresszánsokat: **imipramine**, **amitriptyline**, **clomipramine**, **trimipramine**, **dibenzepine**, klasszikus felvétel-gátlóknak (uptake-gátlók) is nevezik. A farmakológiai tulajdonságai alapján nagyon hasonló tetraciklusos szert, a **maprotilint** is célszerű ebbe a csoportba sorolni.

Súlyos mellékhatásaik miatt mára elveszítették elsődlegességüket és a klinikai gyakorlatban szinte az utolsó helyre kerültek. Akut toxicitásuk (kóma, ritmuszavar, kamrai tachycardia) életveszélyes. A csoport képviselői az imipramine és az amitriptyline, valamint ezek származékai (31.1. ábra).

## Hatásmechanizmus, farmakológiai hatások

A triciklusos antidepresszánsok különböző szelektivitással és erősséggel gátolják a NA és az 5-HT visszavételét a preszinaptikus idegvégződésbe, aminek következtében a monoaminok tartós és magas koncentrációját hozzák létre a szinaptikus résben, illetve a poszt-szinaptikus receptoron. Súlyos mellékhatásaik a jelentős antimuszkarin,  $\alpha_1$ -receptor antagonistá és antihisztamin hatásnak tudhatók be.

## Farmakokinetika

A triciklusos antidepresszánsok felszívódása a belekből nem teljes és a vegyületek jelentős "first pass" metabolizmust szenvednek. Fehérjékötődésük számottevő. A demetilált származékok (desipramine, nortriptyline) farmakológiailag hatásosak vagy hatásosabbak, mint az eredeti vegyület és ezek a metabolitok elsősorban a NA felvételét gátolják. Felezési idejük hosszú (8-25 óra), ezért az egyensúlyi szérumszintjük lassan alakul ki (néhány nap, hét).

## Mellékhatások

A triciklusos antidepresszánsok számos mellékhatása receptorgátló tulajdonságukból következik. A leginkább kínzó és gyakori az antimuszkarin hatásból eredő szájszárazság, obstipáció, látászavar, vizeletretenció, tachycardia, delírium. A szedatív hatás és a testsúlynövekedés okai a hisztamin<sub>1</sub> receptorok blokkolása. Antiadrenerg hatásuk miatt gyakori az ortosztatisz hipotónia. Szexuális funkciózavart okoznak. Ritkábban allergiás bőrkiütések, hányinger, remegés, véralvadási zavarok is megjelenhetnek, ismert teratogének.

Csökkentik a görcsküszöböt, különösen a maprotiline. Legsúlyosabb mellékhatásuk azonban a ventrikuláris arrhythmia, ami jellemzően akut túladagolásuk esetén lép fel.

A TCA-k esetében, akár csak a többi antidepresszívumnál is, fontos megemlíteni a pszichiátriai mellékhatásokat: mániás epizód kiváltása, szorongás, konfúzió, az öngyilkossági potenciál aktiválása.

## Túladagolás. Akut toxicitás

A triciklusos antidepresszánsok túladagolása életveszélyes. Izgatottság, mánia, konfúzió, görcsök jönnek létre, ezeket a légzőközpont depressziója és kóma követi. Kifejezettek az atropinszerű tünetek: kipirulás,

szájszárazság, meleg, száraz bőr, bél- és hólyagparalízis. A súlyos szívritmuszavar kamrafibrillációhoz, hirtelen szívhalálhoz vezethet.

## **Interakciók**

A szedatív hatású triciklusos antidepresszánsok fokozzák az alkohol hatását, együttesen súlyos légzésdepressziót okozhatnak. A MAO-bénítőkkel együtt nem adhatók, a súlyos központi idegrendszeri toxicitás (hiperpyrexia, görcsök, kóma) veszélye miatt. Csökkenthetik egyes antihipertenzív szerek hatását. Antikolinerg szerek fokozzák mellékhatásaik súlyosságát.

A plazmafehérje kötésből a TCA gyógyszereket leszorítja az aszpirin, fenotiazinok, fenitoin, így nőhet toxicitásuk. A gyógyszermetabolizáló enzimeket gátló gyógyszerek közül az antipszichotikumokkal, orális kontraceptívumokkal, és egyes SSRI szerekkel együtt adva növekedhet plazma- koncentrációjuk.

## **Terápiás indikáció**

Valamennyi az alábbi indikációk közül indikációt jelent az újabb antidepresszív szerek számára is, amelyek az utóbbi időben széles körben kiszorították a TCA-kat a kezelésből. A TCA-k használata ma azoknál a pacienseknél jelent alternatívát, akik a gasztrointesztinális vagy szorongásos mellékhatásaik miatt nem tolerálják az új típusú antidepresszánsokat.

### **A. A DEPRESSZIÓ MINDEN FORMÁJA**

### **B. PÁNIK BETEGSÉG, FÓBIÁK**

Az imipramint és clomipramint alkalmazhatják, de az utóbbi időben a benzodiazepineket és az SSRI szereket részesítik előnyben.

### **C. KÉNYSZER BETEGSÉG (főleg a Clomipramin bizonyult hatásosnak)**

### **D. ENURESIS NOCTURNA, PAVOR NOCTURN**

Az imipramine, clomipramine és dibenzepine lehetséges indikációja 5-6 éves kor felett, átmeneti, kiegészítő kezelésként, ha az organikus ok kizárható.

### **E. KRÓNIKUS FÁJDALOM**

Krónikus, nehezen lokalizálható fájdalom, neuropathiás fájdalom, idült szomatikus betegségek miatt fellépő depressziós szindrómák kezelésére alkalmazzák az amitriptylint és a clomipramint.

### **F. MIGRÉNES FEJFÁJÁS PROPHYLAXISA**

Az amitriptylint alkalmazhatják a TCA-k közül.

### **G. ALKOHOL BETEGSÉG (a latens depresszió kezelésére)**

## **Adagolás**

A TCA terápia megkezdése előtt célszerű bizonyos klinikai és paraklinikai vizsgálatok elvégzése, pl. hemoleukogram, szérum- elektrolitok, májfunkciós próbák, EKG (megnyúlt QT-nál ellenjavallt az adásuk).

Főleg az antimuszkarin mellékhatások rossz tolerálhatósága miatt fokozatosan emelik a gyógyszeradagot a kívánt szintre. A hosszú felezési idő miatt a napi egyszeri adagolás elegendő lenne, de a mellékhatások jobb tolerálhatósága miatt célszerű a napi adagot 2-3 részre osztva bevenni. Hozzáférhetőek retard készítmények is, melyek lehetővé teszik a napi egyszeri adagolást. A gyógyszeradagot általában az esti órákban tanácsos bevenni, mivel a szedatív mellékhatás ilyenkor még előnyös is lehet a beteg számára.

## **Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI)**

Kémiai szerkezetük jelentősen eltér egymástól és a triciklusos vegyületekétől (2. ábra). Ez utóbbiaknál nem hatásosabbak, de hiányoznak az antimuszkarin, antiadrenerg, antihisztaminerg mellékhatásaik, ezért jobban tűrik a betegek, és alkalmazásuk is biztonságosabb. Az SSRI vegyületek (**fluoxetine**, **paroxetine**, **sertraline**, **citalopram**, **escitalopram**) jelenleg első választandó szerek a depresszió terápiájában. Az escitalopram a racém (enantiomer-keverék) citalopramnak csak a hatékony enantiomerjét tartalmazó „tisza enantiomer” gyógyszer. A **fluvoxamine** hatása kényszerbetegségek (obszesszív-kompulzív zavar) tüneteinek csökkentésére kifejezett.

### **Hatásmechanizmus, farmakológiai hatások**

Hatásuk szelektív a szerotonin transzporterre. Az uptake gátlása miatt a szinaptikus részben nő a szerotonin mennyisége, mely az autoreceptorok izgatásával kezdetben csökkenti, majd deszenzitizációjukat követően növeli a szerotonin felszabadulását, a szerotonerg neurotranszmissziót. Az SSRI szerek mentesek a TCA gyógyszerekre jellemző receptorgátló hatásoktól (vagy elhanyagolható ez a hatás), közülük is a Citalopram a legszelektívebb szerotonin reuptake gátló, tehát legkedvezőbb mellékhatás- profillal bír.

### **Farmakokinetika**

A gasztrointesztinális traktusból jól felszívódnak, erősen kötődnek a plazmafehérjékhez. A fluoxetin demetilált metabolitja, a norfluoxetin is hatékony. Felezési ideje többszöröse az eredeti vegyületének, 7-9 nap. A fluoxetin adásakor a steady state állapot eléréséhez 4-6 hétre van szükség, mint ahhoz is, hogy a vegyület kiürüljön a szervezetből. További metabolikus átalakulással inaktiválódik, májbetegség esetén dózist tanácsos csökkenteni. A sertralin, paroxetin, citalopram felezési ideje (25-35 óra) lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazásukat. A sertralin intenzíven metabolizálódik, ezért májbetegéknél dózis csökkentés szükséges. A CYP2D6 izoenzimet a fluoxetin és paroxetin jelentősen gátolja, a legkevésbé a citalopram, ezért ennél a szernél a legkisebb a gyógyszer-interakciók kialakulásának valószínűsége.

### **Mellékhatások**

Nagy fokú szelektivitásuk miatt, mellékhatásaik szerotonin specifikusak. Az első napokban szorongást, izgatottságot, fejfájást okozhatnak. Ez a dózis csökkentésével, majd fokozatos emelésével megszüntethető. Gyakran okoznak inszomniát, főleg a fluoxetin (ezért tanácsos reggel bevenni), ezzel szemben a paroxetin inkább álmosít. Ritkábban rémálmok, görcsök illetve extrapiramidális mellékhatások is jelentkezhetnek, leggyakrabban a fluoxetin alkalmazásakor. A paroxetin esetén enyhe antikolinerg hatás jelentkezhet. Gyakoriak a gasztrointesztinális traktust érintő mellékhatások: hányinger, hányás, hasmenés. A hányinger csökkenthető, ha a gyógyszert étkezés után veszi be a beteg. További mellékhatásuk a betegek jelentős hányadánál jelentkező szexuális diszfunkció: késleltetett ejakuláció férfiaknál, csökkent libidó és anorgazmia mindkét nemnél (ilyenkor indikált bupropionra vagy nefazodonra váltani). Fontos megemlíteni itt is az öngyilkossági kockázat megnövekedését, főleg a terápia elején, mivel a kezelés hatására az addig anergiás egyén visszanyerheti cselekvőképességét, hamarabb mintsem a gyógyulás bekövetkezne. Másrészt az antidepresszívumok maguk is előidézhetik az agresszív késztetések felfokozódását. Éppen ezért szükséges a kezelés szigorú monitorizálása, főleg az első néhány héten, de még ennél is fontosabb csak megfelelő indikációk alapján elkezdeni a farmakoterápiát (ha nem súlyos depresszióról van szó, érdemes előbb pszichoterápiával vagy akár más biológiai terápiákkal próbálkozni).

Az SSRI szerek általában nem okoznak súlygyarapodást, kivéve a paroxetin. A rövidebb felezési idejű szerek abbahagyásánál néha elvonási tünetek jelentkezhetnek.

## **Interakciók**

Az SSRI vegyületek és a MAO-bénítók (főleg MAO-A) kombinációja úgy megnövelheti az 5-HT szinaptikus koncentrációját, hogy életveszélyes *szerootonin-szindróma* alakulhat ki (izommerevség, görcsök, hipertermia, hipertónia, kóma). Ezért együttadásuk kontraindikált. Ezt figyelembe kell venni gyógyszer váltáskor is, különösen, ha a nagyon hosszú felezési idejű fluoxetint cserélik MAO bénítóra. A szerootonin-szindróma kialakulhat más szerotonerg szerekkel (clomipramin, venlafaxin, bupipron, trazodon) való egyidejű alkalmazásukkor is.

A CYP2D6 gátlása miatt, főleg a fluoxetin és paroxetin több gyógyszer metabolizmusát gátolják, ami miatt gyakoriak az interakciók. Ez figyelembe veendő a triciklusos antidepresszánsok, valamint az 1C-típusú antiarrhythmias szerek (flecainid, propafenon) együttadásánál.

## **Terápiás indikáció**

### **A. DEPRESSZIÓ MINDEN FORMÁJA**

(ott is alkalmazhatók, ahol a TCA-k nem jönnek szóba: pl. terhesség alatti és posztpartum depresszióban, időskori depresszióban, illetve szervi betegséggel küzdő pacienseknél, gyermekkori depresszióban)

### **B. KÉNYSZERBETEGSÉG (OBSZESSZÍV-KOMPULZÍV ZAVAR)**

### **C. PÁNIKBETEGSÉG, FÓBIÁK, EGYÉB SZORONGÁSOS ZAVAROK**

Kezdetben benzodiazepinekkel kombinálják, mert hatásuk lassan alakul ki.

### **D. SZOMATOFORM ÉS DISSZOCIATÍV ZAVAROK**

### **E. POSZTTTRAUMÁS STRESSZ ZAVAR**

### **F. ÉTKEZÉSI ZAVAROK (BULIMIA, ritkábban ANOREXIA)**

### **G. PREMENSTRUÁLIS DISZFÓRIA**

### **H. GYERMEKKORI HIPERAKTIVITÁS ÉS FIGYELEMZAVAR (nem első választandó szerként)**

## **Adagolás**

Hosszú hatástartamuk lehetővé teszi napi egyszeri adagolásukat. Gyomorirritáló hatásuk miatt célszerű étkezés után bevenni őket

Fluoxetin 20 mg/nap depresszióban, 60 mg kényszerbetegségben, bulímiában, aktiváló hatása miatt reggel adni.

Sertralin 50-100 mg/nap- pánikbetegségben, fóbiákban gyakran első választandó szer.

Paroxetin 20 mg/nap (max. 50 mg), este adni. Indikált a fokoztaos abbahagyása az elvonási tünetek elkerülése végett.

Fluvoxamin 50-100 mg/nap- főleg időskori depresszióban, alkoholbetegségben javallt.

Citalopram 20-40 mg/nap, létezik cseppinfúziós formája, aminek előnye, hogy hamarabb beáll a kívánt hatás.

## **Atípusos vagy újabb antidepresszánsok**

Az utóbbi időkben különböző kémiai szerkezetű és hatásmódú antidepresszánsok kerültek a terápiába (3. ábra). Terápiás értéküket tekintve hasonlóak az előző vegyületekhez, de mellékhatásaik a TCA gyógyszereketől jelentősen enyhébbek. Közülük sok elsőként választandó antidepresszívum. Egy részük NA és/vagy 5-HT uptake gátló hatással rendelkezik, ami kiegészülhet szerootonin receptor antagonistá hatásokkal.



Emellett  $\alpha_2$ -receptor antagonistá vegyületek találhatók a csoportban, és a depressziós betegek tűrőképessége nagyobb irántuk. Mivel a csoport messze nem egységes, a gyógyszereket külön ismertetjük.

### **Venlafaxine**

A **venlafaxine**• egyik leghatásosabb szer pszichotikus depresszióban. Másik nagy előnye, hogy hatása hamarabb beáll, mint a többi antidepresszívumé (1-2 hét). A venlafaxin átolja mind az 5-HT, mind a NA preszinaptikus visszavételét (SNRI). Ennyiben TCA-szerű hatásokkal rendelkezik, de elhanyagolható a muszkarin, hisztamin és adrenerg receptorokat gátló hatása, így a triciklusos antidepresszánsoknál tapasztalt súlyos mellékhatások elmaradnak. Alacsony dózisban az 5-HT visszavételt gátolja, a NA uptake gátlása csak nagyobb adagok hatására jelentkezik. Mellékhatás profilja az SSRI szerekhez hasonló, nagy dózisban emelheti a vérnyomást. A venlafaxine és aktív metabolitja az O-desmetil-venlafaxine is rövid felezési idejű (5-11 óra), ezért naponta kétszer- háromszor kell adni (150-225 mg/nap). Retard készítménye naponta egyszer adható. Alig hat a CYP enzimekre, ezért nem okoz jelentős gyógyszer-kölcsönhatást. Generalizált szorongásos kórképben is első választandó szer lehet. Hatásmódját tekintve hasonló vegyület a **duloxetine**.

### **Bupropion**

A **bupropion**• hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott, valószínű, hogy a noradrenalin rendszer hatékonyságának funkcionális serkentése és a dopamin visszavételének gyenge gátlása révén hat (NDRI). Nem gátolja számottevően a muszkarin, a hisztamin és a noradrenerg receptorokat, ezért a betegek jól tolerálják. Gátolja a CYP2D6 izoenzimet. Álmatlanságot, izgatottságot, görcsöt okozhat, de mellékhatásai viszonylag csekélyek. Nem okoz szexuális diszfunkciót, sem testsúlynövekedést, ezért gyakran alkalmazzák olyan pacienseknél, akiknél az említett mellékhatások miatt fel kell függeszteni az SSRI kezelést. A dopaminerg hatás miatt enyhe pszichostimulensként is alkalmazzák gyermekkori figyelemzavarban. Nem kompetitív gátlója a nikotin receptoroknak, ezért jó eredménnyel alkalmazzák a dohányzás abbahagyásánál. Naponta kétszer adják, napi 150-300 mg/nap dózisban.

### **Reboxetine**

A **reboxetine**• szelektíven gátolja a NA visszavételét (NRI). Felezési ideje 13 óra, így napi kétszeres dózisban alkalmazzák (10 mg/nap). Álmatlanságot okoz, vizelési zavarokat (Doxazosin-al kivédhető), szédülést, szexuális diszfunkciót, gyenge antikolinerg hatással is rendelkezik. Nagy dózisban biztonságos, nem okoz ritmuszavart. Főleg a szorongással társult depresszióban érnek el vele jobb eredményeket illetve a szorongásos kórképekben, jól bevált szociális fóbiában.

### **Trazodone**

A **trazodone**• gátolja az 5-HT visszavételét és az 5-HT<sub>2</sub> receptorokat (SARI). Nem rendelkezik antimuszkarin hatással. Mellékhatásai részben az  $\alpha_1$ -receptorgátló hatásnak tudhatók be: ortosztatikus hipotenzió, priapizmus, szedáció, szédülés, hányinger, kardiovaszkuláris mellékhatások. Rövid plazmafélideje miatt naponta kétszer adandó (200-400 mg/nap). Az elsőként választandó antidepresszánsok hatástalansága esetén alkalmazzák, emellett az SSRI-k okozta inszomnia miatt a trazodon esti kis dózisa előnyös lehet szedatív hatása miatt.

A **nefazodone** kémiai szerkezete és hatásmódja hasonló a trazodonéhoz. Nem gátolja az  $\alpha_1$ -receptort, így nem okoz priapizmust. Szedatív hatása is gyengébb. Nem okoz súlygyarapodást, szexuális diszfunkciót, de kardiovaszkuláris mellékhatások, mániás epizód kiváltása gyakrabban előfordulhatnak, mint az SSRI-k esetében. Pánikbetegségben illetve más szorongásos kórképekben is jól bevált. Gátolja a CYP3A4

izoenzimet, ami a gyógyszerek mintegy 50%-át metabolizálja. Ez számos gyógyszer-interakciót eredményezhet. Naponta kétszer adják, 300-600 mg/nap dózisban.

### **Mirtazapine**

A **mirtazapine** gátolja a preszinaptikus  $\alpha_2$ -autoreceptort, így fokozza a NA felszabadulását. Indirekt módon az 5-HT felszabadulását is fokozza. Antagonizálja az 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> receptorokat (NaSSA). Blokkolja a H<sub>1</sub> receptort, de alig gátolja a muszkarinerg és az  $\alpha_1$ -noradrenerg receptorokat. Mellékhatása a súlygyarapodás és szedáció. Nincs jelentős hatással a CYP450 enzimekre. Hosszú felezési ideje és szedatív mellékhatása miatt este célszerű bevenni egy dózisban (20-40 mg).

### **Tianeptine**

A **tianeptine** hatásmechanizmusa az SSRI szerek ellenkezője, szelektíve serkenti a szerotonin visszavételét, így módon csökkentve a szerotonin forgalmat az agykérgi neuronokban és a hippocampusban. Jelentős anxiolitikus hatása is van. Gyakran alkalmazzák az alkoholelvonás szorongásos-depressziós tüneteinek enyhítésére. Ritkán okoz komoly mellékhatásokat. Ajánlott napi dózisa 25- 37,5 mg, kétszeres- háromszoros dózisban.

### **Orbáncfű kivonat (Extractum Hyperici herbae)**

A **Hypericum perforatum** (orbáncfű) hatékonyságát enyhe és középsúlyos depresszióban több vizsgálat is igazolta. Hatásukat a NA, 5-HT, dopamin visszavételének gátlásával illetve enyhe fokú MAO-bénítással fejtik ki. Leggyakoribb mellékhatásai a gasztrointesztinális panaszok, nyugtalanság, fejfájás, szájszárazság, szexuális zavar, nagy dózisban fotoszenzitivitás. Jelentősen indukálja a CYP450 metabolizáló enzimeket, így alkalmazásakor jelentős a gyógyszer-interakciók veszélye.

### **Monoaminoxidáz-gátlók**

Az irreverzibilis hatású nem-szelektív MAO bénítók és a szelektív MAO-A gátlók szerepe tiramin potenciórozó hatásuk miatt („sajt-reakció”), kedvező klinikai hatásuk ellenére másodlagos jelentőségű a depresszió kezelésében. Más antidepresszív szerre nem reagáló, refrakter depresszió kezelésére használjuk, diétás megkorlátozások mellett. A reverzibilis hatású szelektív MAO-A gátló moclobemiddel viszont kedvezőek a klinikai tapasztalatok. A B-típusú MAO gátlók antidepresszív hatása terápiás dózisban elhanyagolható.

### **Hatásmechanizmus, farmakológiai hatások**

A nem szelektív MAO-gátló vegyületek (**fenelzin, isocarboxazid, tranilcipromin**) irreverzibilisen gátolják a MAO enzimet, ami fontos szerepet játszik a biogén aminok preszinaptikus intraneuronális metabolizmusában (31.1 tábl.) Hatásukra növekszik a preszinaptikus végkészülékekben a monoaminok koncentrációja és idegingerületkor nagyobb mennyiségű transzmitter kerül a szinaptikus részbe. A monoaminoxidáz enzim a mitokondrium külső falán rögzülő flavoprotein, mely heterogén természetű. Szubsztrát-preferenciája és gátlószer iránti érzékenysége alapján két típusát ismerjük. A MAO-A forma preferált szubsztrátja az 5-HT és a NA, míg a MAO-B enzimé a feniletilamin. Közös szubsztrátjuk a tiramin és a dopamin.

Az enzim két formája különböző arányban van jelen a szövetekben. A gyomor-bél traktus nyálkahártyájában dominánsan a MAO-A fordul elő. Ha nem szelektív vagy MAO-A szelektív irreverzibilis gátlószerekkel kezelik a betegeket, gátlódik a gyomor-bél traktus MAO-A aktivitása. Így a táplálékokban előforduló biogén aminok, elsősorban a tiramin (indirekt szimpatomimetikum) zöme változatlanul jut a szisztémás keringésbe. Tiraminban gazdag táplálékok elfogyasztása után (sajt, sózott hering, fermentált táplálékok) a szervezetbe jutó tiramin életveszélyes hipertóniás krízist („sajt-reakciót”) idézhet elő. A szelektív MAO-B bénító vegyületek, így a **selegiline**, nem okoznak sajt-reakciót, mivel a MAO-B izoforma szerepe másodlagos a

gyomor-béltraktusban a táplálék biogén aminjainak metabolizmusában. Mivel szelektív dózis nagyságrendben a selegiline nem gátolja számottevően sem a NA, sem az 5-HT metabolizmusát, terápiás értéke elhanyagolható depresszióban. Ugyanakkor már szelektív dózisokban is gátolja a dopamin metabolizmusát, emiatt a Parkinson-kór kezelésében van jelentősége. Sajátos hatásspektruma egyben azt is jelenti, hogy a dopamin szerepe csak másodlagos lehet az emberi depresszióban.

Az utóbbi időben a reverzibilis hatású MAO-A gátló **moclobemide** klinikai alkalmazásával jók a tapasztalatok. Reverzibilis hatása következtében nem okoz sajt-reakciót. A MAO-gátlók tartós alkalmazásakor a többi antidepresszánséhoz hasonlóan a receptorok adaptív változása figyelhető meg a központi idegrendszerben.

## **Farmakokinetika**

A MAO-gátlók jól felszívódnak a gyomor-bél traktusból. A vegyületek felezési ideje viszonylag rövid, de mivel irreverzibilisen gátolják a MAO enzimet, hatástartamuk hosszabb (2-3 hét). A reverzibilis enzimgátló moclobemide intenzíven metabolizálódik a májban, felezési ideje 2-4 óra. Biológiai hasznosulása nő a terápia elkezdése után néhány nappal, mert a first-pass metabolizmusáért felelős metabolikus utak telítődnek.

## **Mellékhatások**

Az irreverzibilis gátlószerrek tremort, ortosztatikus hipotóniát, szexuális diszfunkciót, ödémákat, álmatlanságot és testsúlygyarapodást okozhatnak, a legfontosabb azonban a „sajt-reakció” veszélye, a súlyos hipertóniás krízis exitushoz vezethet. Kezelése  $\alpha$ -adrenerg antagonistával történik, szükség lehet diuretikumra és  $\beta$ -adrenerg szerekre is.

A moclobemide leggyakoribb mellékhatásai az agitáció, alvászavarok, gasztrointesztinális zavar, fejfájás, szédülés. Nincs kardiovaszkuláris, sem antikolinerg mellékhatása, szexuális zavart sem okoz.

## **Interakciók**

A MAO gátlók nemcsak a tiramin, hanem más indirekt szimpatomimetikumok hatását is potenciózzák. TCA, SSRI antidepresszánsokkal vagy venlafaxinnal együtt adva toxikus hatás alakulhat ki (ld. fentebb). Opioidokkal együtt adva súlyos légzésdepresszió, izgalom, delírium, hyperpyrexia, görcsök léphetnek fel.

## **Terápiás indikáció**

### **A. DEPRESSZIÓ**

A MAO-gátlókra a kifejezett anergiával, hiperfágiával, hiperszomniával, szomatiform tünetekkel, fóbiákkal, hangulatlabilitással járó „atípusos” depresszió reagál jól.

### **B. PÁNIK BETEGSÉG, POSZTTRAUMÁS STRESSZ ZAVAR, SZOCIÁLIS FÓBIÁK, EVÉSZAVAROK**

## **Adagolás**

Nálunk csak a reverzibilis MAO-A gátló (RIMA) moclobemide van forgalomban. Rövid felezési ideje, és a reverzibilis enzimgátló hatása miatt napi adagját (300-450 mg) 2-3 részre elosztva kell bevenni. A kezelést alacsony dózissal kezdik, amit fokozatosan emelnek. Enyhe diétás megszorításra nála is szükség van, tiramin

tartalmú ételeket a gyógyszer bevétele előtt 1 órával illetve utána 2 órával szabad fogyasztani, és lehetőleg ne túlzott mennyiségben.

## **Az antidepresszív gyógyszerek klinikai alkalmazásának irányelvei**

Kontrollált klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az antidepresszív gyógyszerek különböző csoportjai nagyjából egyenértékűek. A kedvezőbb mellékhatás profil és a nagyobb biztonságosság miatt az SSRI szerek, a RIMA és néhány újabb, korszerű antidepresszívum az elsőként választandó szer. Az egyén számára legjobb gyógyszer kiválasztása empirián alapul. Eligazító lehet a kórtörténet, nagy az esély arra,

hogy az illető személynél egy korábbi kezelés alkalmával, vagy a rokoni környezetében bevált gyógyszer sikeres lesz. Téli depresszió, drasztikus öngyilkossági kísérlet, típusos napszaki ingadozás (reggel kifejezettebb a lehangoltság), kényszeres jegyeket mutató depresszió esetén SSRI szerektől várható siker, kifejezett szorongásos panaszokkal járó depresszió gyakran az NA metabolizmust befolyásoló szerekre reagál jól, míg az atípusos depresszió (lásd fentebb) inkább RIMA- ra. Fő szempont a hatékonyság és a mellékhatások tolerálhatósága. A mellékhatásokhoz tolerancia is kialakulhat a kezelés során.

A terápiás hatás objektív értékelését nehezíti, hogy a betegségnek spontán remissziója van, jelentős a placebo-hatás, továbbá az élet folyamán többször ismétlődhetnek a depressziós epizódok.

Az ambuláns módon kezelt betegeket kezdetben a vegyületek kis dóziséval kezelik a nagyobb biztonság érdekében, míg kórházi osztályon általában azonnal a szükséges szokásos dózist adják. A tünetek remisszióját követően fenntartó kezelést kell alkalmazni (legalább 6 hónapig, általában az akut szakban bevált dózissal). A súlyos depresszió esetében — ahol gyakori a visszaesés, vagy akiknél az affektív zavar gyógyszeresen nehezen befolyásolható — hosszantartó, akár egész életre szóló kezelés szükséges.

A klinikai hatás legalább négy hetes kezelés után ítélni lehet csak meg. A betegek kb. 30-40%-a nem reagál megfelelően a gyógyszeres kezelésre.

Ilyenkor felül kell vizsgálni a diagnózist, a compliance-t, kizárni egy esetleges metabolizmus zavart, hipotireózist, folsavhiányt, kórosan alacsony ösztrogén- vagy tesztoszteron- szintet. Ez utóbbi esetben pl. nőknél ösztrogén, férfiaknál tesztoszteron szupplementációval jó eredmény várható, de 500 µg folsav hozzáadása is jelentősen fokozza sok esetben az antidepresszívumok hatékonyságát. Sikertelen terápiás válasza célszerű lehet megemelni az adott gyógyszer dózist, vagy más hatásmechanizmusú gyógyszerre váltani, gyógyszer kombinációkkal próbálkozni (pl. SSRI és egy noradrenerg szer), de lehet kombinálni a farmakoterápiát alvásmegvonással vagy fényterápiával is (főleg téli depresszióban). Részlegesen reagáló betegeknél az antidepresszívum hatékonyságát fokozni lehet Lithium (500-750 mg), Carbamazepin (600-1200 mg), L-Thyroxin (50-100 mg), Alprazolam (4-6 mg), Buspiron (30-90 mg) vagy akár kis dózisú Ca- csatorna blokkolók hozzáadásával.

Ha a nagyon súlyos depresszió gyógyszeres kezelésre nem reagál, mint végső lehetőség, elektrokonvulzív terápia is indokolt (intravénás narkotikum, izomrelaxáns és oxigén belégzés mellett).

Bár a legtöbb esetben nincs mód pszichoterápiára, célszerű lenne minden depressziós betegnek legalább néhány szupportív ülést biztosítani.

## **Hangulatstabilizáló (antimániás) szerek**

A **lithium carbonate**• specifikus antimániás vegyület, bár némi antidepresszív hatással is bír. Hangulatstabilizáló hatását tartják fontosabbnak, mivel megakadályozza a mániás és depressziós epizódok váltakozását bipoláris betegségben, ezért alkalmazása ilyen tekintetben profilaktikus. A lithiumon kívül még

hatékony hangulatstabilizáló gyógyszerek a görcsgátló **carbamazepine** és **valproate**, az újabb antikonvulzívumok közül a **lamotrigin** és a **gabapentin** tűnik ígéretesnek.

A hangulatstabilizáló szerek hatása kb. 3 hét alatt alakul ki. Akut mániás epizód uralására hatékonyak az antipszichotikumok és a nagypotenciálú benzodiazepinek (clonazepam) is, amelyek kombinálhatók is a hangulatstabilizáló szerekkel. A **clonazepam**-nak önmagában is van hangulatstabilizáló hatása, hasonlóan a **kalciumcsatorna-gátlóknak** is.

A bipoláris betegség mániás fázisának okai még nem tisztázottak, de egyértelmű, hogy azok a vegyületek, amelyek fokozzák a noradrenalin és a dopamin szinaptikus transzmisszióját a központi idegrendszerben, súlyosbítják, azok, amelyek gátolják a transzmissziót, javítják a mániás állapot tüneteit. Genetikai kutatások a betegség örökletességéről számolnak be.

## **Lithium carbonate**

A lithium a leggyakrabban és legeredményesebben használt szer a mániás epizódok kezelésében illetve a bipoláris betegségek profilaxisában. Emellett adjuváns szerként használják depresszióban, szkizoaffektív zavarban, terápiarezisztens szkizofréniában, táplálkozási zavarokban, valamint krónikus agresszió kezelésében felnőttél és gyereknél.

### **Hatásmechanizmus**

A lithium hatásmódja ismeretlen. Helyettesíteni tudja a  $\text{Na}^+$ -t az ingerlékeny szövetekben, az akciós potenciál létrejöttében, de a  $\text{Na}^+$ -nál lassabban pumpálódik ki a sejtből, ezzel megzavarja a nyugalmi membránpotenciált. Az utóbbi időben a másodlagos messenger rendszerre gyakorolt hatásának vizsgálata került a figyelem középpontjába. A lithium kapcsolódik a G-fehérjékhez és csökkenti receptor-mediálta aktiválódásukat. Emellett a foszfatidil-inozitol ciklus megszakításával gátolja az  $\text{IP}_3$  (inozitol, 1,4,5-trifoszfát) és a DAG (diacilglicerol) szintézisét. A lithium gátolja az adenilát-cikláz aktivitását is.

### **Farmakokinetika**

A lithium a gyomor-béltraktusból teljesen felszívódik. Szinte kizárólag a vizelettel ürül, plazma-félideje mintegy 20 óra, egyensúlyi plazmakoncentrációja 5-7 nap alatt alakul ki. A vesetubulusokban aktív visszavételre kerül. Az aktív transzportért verseng a  $\text{Na}^+$ -al, így magas  $\text{Na}^+$  koncentráció fokozza a  $\text{Li}^+$  ürülését, míg a  $\text{Na}^+$  depléció reabszorpciójának kedvez. Ezért diéta (alacsony  $\text{Na}^+$  bevitel), hasmenés, vagy bő verejtékezéssel járó fizikai aktivitás fokozhatja a lithium toxicitását, csakúgy, mint a diuretikumok. A vér-agy gáton lassan jut át, így egyetlen nagyobb dózis nem feltétlen toxikus, ugyanakkor egy tartósabb intoxikáció hosszabb kezelést igényel. A lithium terápiás vérszintje kis terápiás szélessége miatt kritikus.

### **Mellékhatások**

A mellékhatások arányosak a lithium szérumkoncentrációjával. A kívánt terápiás szint (0,6-1,2 mmol/l) esetén enyhék, az ezt meghaladó szérumkoncentrációk esetén igen súlyosak lehetnek. Ezért szükséges a betegek lithium szintjének gyakori ellenőrzése. Jellemző mellékhatások a hányinger, hányás, abdominális fájdalom, hasmenés, finom tremor, szédáció, kognitív zavarok, testsúlygyarapodás, ödémák, poliuria és polidipszia. Ez utóbbi tünetek oka az antidiuretikus hormon hatásának csökkenése, mely nefrogén diabetes insipidushoz vezethet. Krónikus kezelés során a lithium gátolhatja a pajzsmirigy működését, hipotireózishoz

vezetve. Bőrelváltozások, ritkábban ritmuszavarok is jelentkezhetnek. Interstitialis nephritis és a glomerulusfiltráció csökkenése is előfordulhat. Túladaglásra illetve lithium intoxikációra megjelennek előbb a neurológiai tünetek: fokozott tremor, ataxia, dysarthria, motoros zavarok, izzadás, gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris tünetek, majd a veseműködés zavara, végül konfúzió, görcsök, kóma, halálhoz vezetve. A lithium intoxikáció kezelése magában foglalja a lithium elhagyását, az esetlegesen fel nem szívódott lithium eltávolítását a gyomor- béltraktusból pl. polistiren sulfonát-al, illetve a deszhydratáció kezelését, helyreállítva a hidroelektrolitikus egyensúlyt, a légzés és keringés fenntartását. Súlyos esetekben hemodialízis segíthet csak.

A lithium potenciálisan teratogén (de kevésbé, mint a hangulatstabilizátorként használt antikonvulzívumok), terhességben egyéni mérlegelés alapján, fokozott óvatossággal adható.

### **Interakciók**

A diuretikumok csökkentik a lithium ürülését, hasonlóan hatnak a nem szteroid gyulladásgátlók is, különösen nagy dózisban. A lithium és a típusos antipszichotikumok kombinációja súlyos extrapyramidalis típusú mozgászavarokat idézhet elő (pseudoparkinsonismus).

### **Terápiás indikáció**

#### **A. BIPOLÁRIS DEPRESSZIÓ**

Súlyos mánia akut kezelésére a lithium mellett - hatásának késleltetett kialakulása miatt - antipszichotikum adására is szükség lehet. Amikor a mánia már kontrollált, ez fokozatosan elhagyható, a lithiumot pedig fenntartó adagban kell tovább alkalmazni profilaktikusan az újabb depressziós és mániás epizódok jelentkezésének megelőzésére. A betegség depressziós fázisában antidepresszánsok mellé társítják a lithiumot.

#### **B. UNIPOLÁRIS DEPRESSZIÓ**

Elsősorban az antidepresszáns szerek hatásának fokozására alkalmazzák, amennyiben a monoterápia hatékonysága nem megfelelő.

#### **C. SZKIZOAFFEKTÍV PSZICHÓZIS, TERÁPIAREZISZTENS SZKIZOFRÉRIA, TÁPLÁLKOZÁSI ZAVAROK**

Más szerek hatástalansága esetén, illetve adjuváns terápiaéént.

#### **D. VIOLENS MAGATARTÁSZAVAROK**

#### **E. SÚLYOS CIKLOTÍMIA**

### **Adagolás**

A lithium terápia elkezdése előtt, illetve a fenntartó kezelés során félévente a következő paraklinikai vizsgálatokat szükség elvégezni: vérkép, vércukor, szérumkreatinin, elektrolitok, pajzsmirigyfunkció, EKG.

A mánia akut fázisában a lithium 1000-1500 mg/nap dóziséval a kívánt terápiás vérszint (0,6- 1,2mEq/L) 1-2 hét alatt elérhető. A napi dózist táplálékkal együtt, 2-3 alkalomra elosztva tanácsos bevenni, a gyomorirritáció elkerülése érdekében. Profilaktikus kezelésre napi dózisa 750-1000 mg, úgy, hogy szérumkoncentrációja 0,4-0,8 mEq/L között maradjon. A lithium kis terápiás szélessége miatt a vérszint monitorozása szükséges, az első hónapban ajánlott hetente, majd a következő hat hónapban havonta kell ellenőrizni. Az adagolásnál a beteg kora, súlya, vesefunkciója (creatinin-clearance) figyelembe veendő. Időseknél alacsonyabb dózissal kezdenek szükségeltetnek. Néhány évi kezelés után a lithium veszíthet hatékonyságából, ami Carbamazepin- vagy Valproat-al történő kombinációját teszi indokolttá.

A lithiumot elhagyni csak fokozatosan szabad a recidívák elkerülése végett.

Terhesség alatt intenzívebb a lithium ürülése, ami szülés után hirtelen csökken. A szülés várható időpontja előtt egy héttel az adagot felére kell csökkenteni az újszülött és az anya intoxikációjának elkerülése miatt.

Nagyon fontos a paciens edukációja a hidratáltság és sóbevitel szempontjából.

## Antikonvulzívumok és egyéb szerek

A **carbamazepine** és a **valproate** a lithium kiváló alternatívái a bipoláris affektív zavar kezelésében és profilaxisában. Hatékonyak lehetnek lithium rezisztens esetekben is. Terápiás vérszintjük nem igényel rutinszerű ellenőrzést, mellékhatásaik kevésbé súlyosak, ezért igen gyakran első választandó szerek. Az epilepszia kezelésére alkalmazott dozírozási séma ilyenkor is megfelelő: Carbamazepin 400-800 mg/nap- ajánlott fokozatosan növelni a dózist, hogy a betegek hozzászokjanak a kezdeti mellékhatásokhoz (szédülés, álmoság), Valproat 1500-2000 mg/nap- jó eredményeket értek el vele rapid ciklusú mániában is, amely kevésbé szokott lithiumra reagálni. Szükség esetén lithiummal és egymással is kombinálhatók.

Az újabb antikonvulzívumok közül ígéretesnek tűnnek a **gabapentin** és a **lamotrigin**.

A **Clonazepam**-nak 4-16 mg/nap dózisban hangulatstabilizáló hatása van, kisebb dózisban adjuváns szerként alkalmazzák.

A **kalciumcsatorna- gátlók** akut antimániás és fázisprofilaktikus szerepe szintén bizonyított. Az egyéb szerekre non-reszponder esetekben alkalmazzák.

### 31.2 Táblázat: A különböző antidepresszív szerek mellékhatásai

|                        | gyógyszerek  | mellékhatások  |                          |          |                       |           |                | akut túladagolás   | megjegyzés   |
|------------------------|--|----------------|--------------------------|----------|-----------------------|-----------|----------------|--|--|
|                        |  | anti-muszkarin | orto-sztatikus hipotónia | szedáció | szexuális diszfunkció | inszomnia | súlygyarapodás |  |  |
| TCA                    | Imipramine<br>Clomipramine<br>Trimipramine<br>Dibenzepin<br>Amitriptyline<br>Maprotiline | +++            | +++                      | +++      | ++                    |           | ++             | súlyos kamrai aritmia, kp-i idegrendszeri görcsök                            | antidepresszánsként alkalmazásuk visszaszorulóban, más szerre nem reagáló betegeknek neuropathias fájdalmak kezelése (amitriptyline)   |
| SSRI                   | Citalopram<br>Escitalopram<br>Fluoxetine<br>Fluvoxamine<br>Paroxetine<br>Sertraline      |                |                          | +/-      | +++                   | +++       | +/-            | biztonságosan alkalmazhatók  | elsőként választandó / leggyakrabban alkalmazott szerek depresszió és szorongásos kórképek kezelésében MAO gátlókkal nem kombinálhatók |
| MAOI<br>irreverzibilis | Phenelzin<br>Tranlycypromine<br>Isocarboxazide   | ++             | ++                       |          |                       | ++        | ++             | „sajt-reakció”<br>hipertóniás krízis<br>adrenerg, TCA, SSRI<br>szerekkel nem |  |
| reverzibilis           | Moclobemide  | +              |                          |          |                       | ++        | ++             | biztonságos  | nem okoz „sajt-reakciót”   |



|                              |                       |     |     |     |     |     |     |                             |   |
|------------------------------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------------------|---|
| Újabb antidepresszáns szerek | Venlafaxine           |     |     | +/- | +++ | +++ | +/- | biztonságos                 | terápia-rezisztens esetekben is hat, elsőként választható |
|                              | Bupropion             | +   | +   |     |     | ++  |     | biztonságos                 | görcsöket okozhat, elsőként választható                   |
|                              | Reboxetine            | ++  |     |     |     | ++  |     | biztonságos                 | ritmuszavar kockázata kicsi, elsőként választható         |
|                              | Trazodone, Nefazodone |     | ++  | +++ | +   |     | ++  | szívritmuszavart okozhatnak | ha az elsődleges szerek nem válnak be                     |
|                              | Tianeptin             |     |     | +   |     | +   |     | biztonságos                 | elsőként választható                                      |
|                              | Mirtazapine           | +/- | +/- | ++  |     |     | ++  | biztonságos                 | elsőként választható                                      |

## Antipszichotikumok (neuroleptikumok)

A szkizofrénia a populáció 1%-ában előforduló betegség, kóroktana máig nem tisztázott, több elmélet is született a háttérben álló bio-pszicho-szociális tényezőkről. Bár a megbetegedés családon belül halmozottan jelentkezik, a genetikai háttér csak prediszponáló tényezőnek tekinthető.

A szkizofréniát általánosságban a gondolkodás zavara, a percepció torzulása és nem megfelelő és/vagy elsivárosodott érzelmek jellemzik. A tudat tiszta és az intellektuális képességek megtartottak, de jól meghatározott kognitív deficit kialakulhat a lefolyás során. A gyógyszeres terápiára adott válasz szempontjából is fontos megkülönböztetni a szkizofrénia pozitív tüneteit, mint a téveszmék, hallucinációk, gondolkodási zavarok, inkoherens beszéd, szétesett viselkedés, agitáció, valamint negatív tüneteit, amit az affektív, kognitív, pszichomotoros, szociális és vegetatív deficit-tünetek képviselnek, ilyenek az érzelmi elsivárosodás, anhedónia, alogia, akaratnálküliség, stb.

A szkizofrénia lefolyása lehet folyamatos vagy epizodikus, progresszív vagy stabil deficitekkel, illetve lehet egy vagy több epizód teljes vagy részleges remisszióval.

Bár az utóbbi években az antipszichotikumok gyors fejlődése révén a szkizofrénia kezelésében a farmakoterápia vált döntővé, nagyon fontos hangsúlyozni a pszichoszociális kezelésmódok szerepét is (egyéni szupportív pszichoterápia, családterápia, foglalkozásterápiák, stb.), amelyek nemcsak, hogy jól integrálhatók a gyógyszeres kezelésbe, de nagymértékben elősegítik a javulást.

### A szkizofrénia patogenezise

A szkizofrénia dopaminelméletét egyrészt a dopamin antagonisták antipszichotikumok klinikai hatékonysága igazolja, másrészt az, hogy a rendszer működését stimuláló vegyületek (pl. a DA-prekurzor levodopa, vagy a DA felszabadulását elősegítő amfetamin) a szkizofrén betegek állapotát súlyosbítják, sőt nagyobb adagban egészséges embereken is pszichotikus tünetek megjelenését provokálhatják. Ugyancsak a DA-hipotézis mellett szólnak azok a korábbi postmortem és újabb PET vizsgálatok, amelyek a DA-receptorok számának növekedését találták szkizofrén betegeken.

Újabb kutatások kimutatták, hogy a DA rendszer zavara nem egységes; míg a mezolimbikus területen a DA-transzmisszió fokozott, a mezokortikális (és esetleg nigrostriális) területeken DA hipoaktivitás mérhető, a mezokortikális hipoaktivitás felelős lehet a betegség negatív tüneteierért.

Állatkísérletes adatok és újabb terápiás tapasztalatok egyéb transzmitterrendszerek zavarát is feltételezték a betegség kialakulásában. Ez vezetett a „regulációs zavar” modell megalkotásához, miszerint a szkizofrénia háttérben — a DA esetleges központi szerepe mellett — több transzmitter, vagy neuromodulátor egyensúlyának megbomlása áll, amely, a bonyolult kölcsönhatások következményeként, sokféle, és számos esetben eltérő módon befolyásolható tünetegyüttest eredményez.

A glutamátrendszer szerepét bizonyítja, hogy egyes NMDA-receptorblokkoló vegyületek, mint pl. a kábítószer közé tartozó phencyclidin pszichotikus tüneteket váltanak ki. Szkizofrén betegek agyának postmortem vizsgálata során a glutamát-receptorok sűrűségének és a glutamát agyi koncentrációjának a csökkenését mutatták ki.

A szerotoninrendszer szerepére utal, hogy az 5-HT rendszeren keresztül ható, hallucinogén hatású LSD kábítószer szkizofrénia -szerű tüneteket vált ki. Az antipszichotikus vegyületek egy része 5-HT<sub>2</sub> antagonisták hatással is rendelkezik.

## **Az antipszichotikumokról általában**

A különböző eredetű pszichotikus kórképek és az ezekhez társuló agitáltság kezelésében alkalmazott szereket nevezzük antipszichotikumoknak. A „neuroleptikum” elnevezés a szerek központi idegrendszeri, neurológiai hatásaira utal.

Az eredeti „major trunkvilláns” kifejezés, amely a vegyületek szedatív hatására utal, félrevezető. Ezek a vegyületek már kis adagban is jellegzetes nyugalmi állapotot, indifferens magatartást, az érdeklődés csökkenését eredményezik, ugyanakkor még nagyobb adagban sem hipnotikusak és nem hoznak létre narkózist. Az antipszichotikumok hatására a pszichotikus beteg izgatottsága, zavartsága csökken, a jellegzetes pszichotikus tünetek (hallucináció, téveszmék stb.) többnyire mérséklődnek vagy megszűnnek. Állatkísérletben nagyobb dózisok jellegzetes immobilis állapotot (katalepsiát) váltanak ki.

Az antipszichotikum és a neuroleptikum elnevezést egyaránt használják a csoporthoz tartozó régebbi, ún. „típusos” vegyületek jelölésére. Az újabb „atípusos” vegyületek kevesebb extrapiramidális mellékhatással rendelkeznek, ezeket csak antipszichotikumnak nevezik.

Az eredetileg húgyúti fertőzések kezelésére, majd féreghajtóként alkalmazott fenotiazin kemoterápiás hatásának elemzése során fedezték fel egyes származékainak jellegzetes trunkvilláns és narkózispotenciőző tulajdonságát. Ezek a kutatások vezettek azután el a chlorpromazin szintéziséhez (Charpentier). A chlorpromazin és az antihipertenzív szerként alkalmazott reserpin speciális trunkvilláns hatásának a felismerése teremtette meg a pszichofarmakológia alapjait.

## **Az antipszichotikumok hatásmechanizmusa**

A szerkezetileg meglehetősen különböző antipszichotikus vegyületek közös jellemzője a DA antagonisták hatása. Míg az antipszichotikus hatás létrejöttében az agy mezolimbikus és mezoprefrontális régióiban levő D<sub>2</sub>-receptorok poszt-szinaptikus gátlása játszik szerepet (az atípusos antipszichotikumok elsősorban ezen a két pályán hatnak), addig a D<sub>2</sub> (és esetleg D<sub>1</sub>)-receptor gátlása a nigrostriális rendszerben az extrapiramidális, a tuberoinfundibuláris rendszerben pedig a jellegzetes endokrin mellékhatásokért felelős (ami főleg a típusos szerekre jellemző).

Az extrapiramidális szimptomák (EPS) kialakulása elsősorban az erős DA receptor kötődés következménye. Ha a bazális ganglionban található D<sub>2</sub>-receptorok 75-80 %-a gátolt, a tünetek kialakulásának rizikója igen nagy. Újabban azonban nem csupán a gátlás erősségét, hanem a D<sub>2</sub>-receptorrról történő disszociáció sebességét is összefüggésbe hozzák az EPS megjelenésével, a gyorsan disszociáló vegyületek kevésbé veszélyesek.

Bőségesen található poszt-szinaptikus D<sub>1</sub>-receptorok a prefrontális kéregben, ezeknek a receptoroknak a stimuláltsága feltehetően lényeges szerepet játszik a kognitív funkciókban.

Az antipszichotikumok affinitása egyéb receptorokhoz (5-HT,  $\alpha_1$ , H<sub>1</sub>, ACh) igen eltérő, amely elsősorban a mellékhatások vonatkozásában jelentős különbséget eredményez. Így például az  $\alpha_1$ -gátlás a hipotenzív, az antihisztamin hatás a szedatív mellékhatás kialakulásában játszik szerepet. Az antikolinerg hatás — a jellegzetes mellékhatások mellett — csökkentheti az EPS kockázatát, ugyanakkor ronthatja a kognitív funkciókat. A számos kutatási eredmény ellenére a receptorkötődési profil és a klinikai hatékonyság összefüggése máig nem egyértelmű.

Az újabb, atípusos szerek elnevezése elsősorban klinikai különbséget jelöl. Bár általában dopaminerg-szerotonerg antagonistáknak nevezik őket, hatásmódjuk nem egységes, és nem kellően tisztázott. Az atípusos antipszichotikumok hatásának hátterében az alábbi mechanizmusok állhatnak:

**Kevert (5-HT<sub>2</sub>/DA) antagonista hatás**, amely az atípusos vegyületek legtöbb képviselőjére jellemző. Ezen vegyületek szerotoninantagonista hatékonysága kifejezettebb (clozapin, olanzapin, quetiapin, sertindol, ziprasidon) vagy legalább akkora (risperidon), mint D<sub>2</sub> antagonista tulajdonsága. 5-HT<sub>2</sub>-receptorok nagy számban mutathatók ki az extrapiramidális rendszerben és a mezoprefrontális kéregben. Az 5-HT<sub>2</sub>-receptor gátlása fokozott DA-felszabaduláshoz vezet, ez eredményezi az extrapiramidális tünetek csökkenését, illetve a fenti vegyületek nagyobb hatékonyságát a negatív tünetekkel szemben.

### 1. Táblázat: A típusos és atípusos (dopaminerg- szerotonerg antagonista) antipszichotikumok hatásmechanizmusának összehasonlítása

|                                    | <u>Típusos</u>   | <u>Atípusos</u>   |
|------------------------------------|--|---|
| Mezolimbukus régió<br>javulnak     | D <sub>2</sub> -receptor gátlás: pozitív tünetek javulnak                        | D <sub>2</sub> -receptor gátlás: pozitív tünetek javulnak                                   |
| Mezokortikális régió<br>dopaminerg | D <sub>2</sub> -receptor gátlás: negatív tünetek nem változnak vagy súlyosbodnak | 5HT <sub>2</sub> -receptor gátlás: indirekt stimuláció: negatív tünetek javulnak            |
| Nigrosztriátum<br>dopaminerg       | D <sub>2</sub> -receptor gátlás: extrapiramidális tünetek indukciója             | 5HT <sub>2</sub> -receptor gátlás: indirekt stimuláció: extrapiramidális tünetek csökkennek |

**Szelektív antagonista hatás a D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-receptorokon.** A szelektív D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor gátlás az autoinhibíció csökkentése révén növeli a prefrontális területen a DA kiáramlást, ez magyarázhatja a negatív tünetekkel szembeni jobb hatékonyságot.

**Parciális agonista hatás.** A legújabban bevezetett atípusos antipszichotikum, az aripiprazol mind a D<sub>2</sub>, mind az 5-HT<sub>1A</sub> receptoron parciális agonista hatást mutat. A parciális agonisták hatása az adott receptoron a transzmisszió aktivitásától függ, hiperaktivitás esetén antagonistaként, hipoaktivitás esetén pedig agonistaként viselkednek. Az elképzelések szerint a gátló hatás — a DA hiperfunkció következtében — a mezolimbukus területen érvényesülne, míg a többi DA-erg területen kevésbé jelentkezne.

**Kisebb affinitás a D<sub>2</sub> receptorhoz.** Az atípusos vegyületek egy részének (clozapin, quetiapin) *disszociációja a receptorról lényegesen gyorsabb*. Az endogén DA és a gyorsan disszociáló antagonisták között jobb a kompetíció lehetősége, a gyors disszociációjú vegyületek képesek az antipszichotikus hatáshoz szükséges mértékben blokkolni a DA receptorokat, ugyanakkor a gyors és átmeneti DA kiáramlás során a receptorok egy részét a DA foglalja el és ily módon a DA rendszer működése végső soron kevésbé gátlódik. Ez magyarázhatja, hogy ezen vegyületeknél az extrapiramidális tünetek és a hiperprolaktinémia kockázata csökkent.

**Kifejezettebb hatás a mezolimbukus rendszerben.** Az atípusos antipszichotikumok egy részének (olanzapin, quetiapin, sertindol) hatása - állatkísérletes és bizonyos humán adatok alapján - úgy tűnik kifejezettebb a mezolimbukus rendszerben, mint a többi DA-erg pályán; ezek a vegyületek kisebb EPS kockázat mellett a prolaktin szintet is kevésbé befolyásolják.

**Egyéb neurotranszmitterekre való hatás** (GABA-erg, glutamerg, stb.)

## Farmakokinetika

Az antipszichotikumok lipidoldékony vegyületek, nagy részük orálisan és parenterálisan is adható. Bár a gyomor-bél huzamból jól felszívódnak, gyógyszer-hozzáférhetőségüket orális adagolásnál first-pass effektus jelentősen csökkenti. Így például még a kevésbé metabolizálódó haloperidol esetén is csupán 65% a gyógyszer-hozzáférhetőség.

A legtöbb antipszichotikum erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>90%) és a szöveti fehérjékhez. A vegyületek eloszlása gyors, az elimináció lassú, a plazma felezési idő általában 10-40 óra; az antipszichotikumok hatása többnyire 20-24 órán keresztül fennmaradhat.

A benzamidok és a risperidon eloszlása ettől eltérő; a risperidonnak mintegy 70-80%-a kötődik a plazmafehérjékhez, a benzamidok fehérjekötődése viszonylag kicsi. A benzamidok és a risperidon felezési ideje is rövidebb, ugyanakkor a risperidon aktív metabolitjának, a 9-OH-risperidonnak az eliminációs ideje a hagyományos antipszichotikumokhoz hasonlóan lassú. Az antipszichotikumok a májban metabolizálódnak, a keletkezett metabolitok többnyire inaktívak.

Kivételnek tekinthető a thioridazin metabolitja, a mesoridazin, amely az anyavegyületnél hatékonyabb (önálló vegyületeként is forgalomban van), a 7-OH-chlorpromazin, a fenotiazinok és a clozapin néhány N-demetilált származéka, valamint a már előzőekben említett 9-OH-risperidon. Aktív metabolitja képződik továbbá a quetiapinnak és a sertindolnak is, ezek jelentősége a terápiás hatásban egyelőre kérdéses. A benzamidok nem, vagy csak kis mértékben metabolizálódnak.

A metabolizmus során keletkezett hidrofil vegyületek a vesén keresztül ürülnek, kismennyiségű kiválasztás az epe útján is történhet. A benzamidok nagy része változatlan formában ürül a vesén keresztül; vesekárosodás esetén adagjukat csökkenteni kell. Az antipszichotikumok a placentán keresztül bejutnak a magzatba, illetve kiválasztódnak az anyatejbe.

A vegyületek eliminációs ideje, terápiás és toxikus vérszintje igen nagy individuális eltérést mutat.

## Terápiás indikációk

### **A. SZKIZOFRÉNIA, SZKIZOTÍPIÁS ÉS PARANOID ZAVAR, SZKIZOAFFEKTÍV ZAVAR.**

Az antipszichotikumok tartós adagolásának óriási jelentősége van a szkizofrén betegek hosszú távú kezelésében, a relapszusok megelőzésében, a betegek életminőségének javításában, valamint némely esetben a bipoláris affektív megbetegedés mániás fázisának kezelésére is (rendszerint csak rövid ideig).

Éppen a hosszú távú kezelés szükségessége miatt a kevesebb mellékhatást mutató *atípusos* vegyületek alkalmazása az utóbbi időben előtérbe került, ma már első választandó vegyületnek tekintik őket.

### **B. PSZICHOTIKUS TÜNETEKkel JÁRÓ -AFFEKTÍV ZAVAROK, -SZEMÉLYISÉGZAVAROK, ORGANIKUS ÉS SZIMPTÓMÁS MENTÁLIS ZAVAROK**

Parkinson-kóros betegen az L-DOPA által kiváltott pszichózisban kis dózisú clozapin alkalmazható, újabban a parkinsonos tremor csökkenéséről is beszámoltak clozapin kezelés kapcsán.

### **C. HEVENY IZGALMI ÁLLAPOTOK, SÚLYOS AGITÁLTSÁGGAL JÁRÓ SÜRGŐSSÉGI ÁLLAPOTOK (SZOMATIKUS KÓRKÉPEKHEZ TÁRSULÓ FORMÁK IS)**

Időskori demencia, Alzheimer-kórban gyakori agitáltság kezelésében, továbbá alkohol- vagy gyógyszerdependencia elvonási tüneteinek a mérséklésére rövid távon megoldást jelenthetnek az antipszichotikumok.

## D. BIPOLÁRIS MEGBETEGEDÉS MÁNIÁS EPIZÓDJA

Rövid távon, a hangulatstabilizáló szerek hatásának beálltáig, szükség lehet az antipszichotikumokkal való kombinációra.

Míg az *atípusos* antipszichotikumokat jelenleg – kevés kivételtől eltekintve – kizárólag pszichózisok kezelésére alkalmazzák, a *típusos* antipszichotikumoknak egyéb indikációi is vannak.

### E. HÁNYÁS –CSUKLÁS – SZÉDÜLÉSES KÓRKÉPEK

Hányáscsillapító hatásukat elsősorban a kemoszenzitív triggerzóna DA-receptorainak gátlása révén fejtik ki, habár az antiemetikus hatásban az antikolinerg és az antihisztaminerg tulajdonság ugyancsak szerepet játszhat. Egyes fenotiazinok, tioxantének, továbbá a haloperidol használatos hányáscsillapításra (valamint a csillapíthatatlan csuklás kezelésére). A fenotiazin származék tiethylperazint antipszichotikumként nem, kizárólag hányáscsillapítóként és szédülésszerű kórképekben (Ménière-szindróma, röntgencsömör, tengeribetegség) alkalmazzák. Ezekben a kórképekben kisebb adagban használjuk az antipszichotikumokat.

### D. MŰTÉTI PREMEDIKÁCIÓ.

Antikolinerg, hányáscsillapító és szedatív hatásuk miatt a fenotiazinok használhatók műtéti premedikációra. A droperidolt az általános érzéstelenítés speciális formájának, a *neuroleptanalgéziának* a kivitelezésére alkalmazzák, adható továbbá posztoperatív nyugtalanság esetén, valamint shockos állapot, súlyos égési sérülések komplex kezelésének részeként is.

### E. EGYÉB INDIKÁCIÓK.

1. Fájdalomcsillapítás. A *chlorpromazin* neuralgiás fájdalmak, daganatos betegségek kiegészítő terápiájára, a *tiaprid* pedig más fájdalomcsillapítóval nehezen kezelhető fájdalmak (pl. cephalalgia) mérséklésére alkalmazható.
2. Kényszermozgások. Egyes antipszichotikumok, így például a haloperidol, újabban pedig a benzamidok felhasználhatók bizonyos mozgászavarral társuló neuropszichiátriai kórképek, (Tourette-szindróma, Huntington-chorea) kezelésére.
3. Allergia. A promethazin a többi fenotiazinszármazékhoz képest jóval gyengébb antipszichotikum, viszont antihisztamin hatása igen jelentős, allergiás állapotok, anaphylaxia kiegészítő kezelésére alkalmazható.

### Kontraindikációk

Ellenjavallt az alkalmazásuk gyógyszerallergia esetén, amikor a személyes vagy a családi anamnézisben tardív diszkinézia előfordult, illetve minden olyan esetben, amikor az antikolinerg hatás kifejezett veszélyekkel járhat (glaukóma, prosztatahipertrófia, stb.). Relatív kontraindikációt képeznek a vese- és májelégtelenség, kardiovaszkuláris megbetegedések, organikus agykárosodás; csak igen óvatosan adhatók epilepsziás betegeknek. Idős betegeknek — mivel érzékenyebbek az extrapiramidális tünetek és a szedatív hatások iránt — ugyancsak fokozott elővigyázatossággal adhatók. Nem ajánlatos alkalmazásuk alkohol, egyes kábítószeres nyomán kialakuló pszichotikus állapotok kezelésére, mivel a görcskészséget fokozzák. Atípusos antipszichotikumok – kellő tapasztalat híján – terhességben nem adhatók; a típusos antipszichotikumok közül néhány (pl. pipotiazin), igen indokolt esetben alkalmazható. Ha feltétlenül szükséges az adagolásuk postpartum, úgy a szoptatást abba kell hagyni.

### Típusos antipszichotikumok

Az antipszichotikumok csoportján belül —a hatékonyság és a jellegzetes mellékhatások alapján — ún. **típusos** (vagy hagyományos) és **atípusos** vegyületeket különítünk el.

A dopamin- antagonistáknak is nevezett **típusos** antipszichotikumok, bár többnyire jól befolyásolják a szkizofrénia pozitív tüneteit, számos közös hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek, amelyek közül a legfontosabbak:

- extrapiramidális tünetek kialakulása (striatális D<sub>2</sub> gátlás);
- hiperprolaktinémia (tuberoinfundibuláris D<sub>2</sub> gátlás).
- nem megfelelő a hatékonyságuk a negatív tünetekkel szemben.
- nem alkalmasak a kognitív funkciózavar mérséklésére, sőt az extrapiramidális mellékhatások kivédésére melléjük társított antikolinerg szerek tovább rontják a memóriefunkciókat
- a szkizofrének 25%-a nonresponder a típusos szerekre

Hatékonyságuk- különböző kémiai struktúrájuk ellenére- optimális dózisban azonos, bár a betegek különbözőképp reagálhatnak az egyes csoportokra. Potenciáljuk és mellékhatásprofiljuk szerint azonban különböznek egymástól.

Haase az ötvenes években *neuroleptikus potenciálnak* a gyógyszer hipokinézist létrehozó erejét nevezte és a chlorpromazinhoz viszonyította a többi szert.

Az antipszichotikumok hatáserősség (potenciál) szerinti osztályozása és a típusos/atípusos megkülönböztetés átfedéseket is jelent: az atípusos szerek a risperidon kivételével a kis potenciálú szerek közé tartoznak, míg a típusos antipszichotikumok csoportján belül megkülönböztetünk *nagy, közepes* és *kis* potenciálú szereket.

A *kis potenciálú szerek* szedatív, antikolinerg és poszturális hipotenziót okozó hatása kifejezettebb, mint a *nagy potenciálú szereké*, az utóbbiak alkalmazásakor viszont gyakoribbak és súlyosabbak az extrapiramidális mellékhatások. Kis potenciálú szerek akkor választandók, ha kifejezett szorongás, feszültség kíséri a pszichotikus tüneteket, míg a nagy potenciálú szereket elsősorban a pozitív tüneti dominanciájú pszichotikus kórképekben adjuk.

Kémiai szerkezet alapján a típusos szerek lehetnek:

- fenotiazinok
- tioxanténok
- butirofenonok
- egyéb vegyületek

### Fenotiazinok

A fenotiazinmolekulák a D<sub>2</sub> receptor mellett nagy affinitással kötődnek a D<sub>1</sub>-receptorhoz, valamint a D<sub>2</sub>-szerű receptor -csoport többi tagjához (D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) is.

A triciklikus fenotiazinmolekula központi idegrendszeri hatásához megfelelő szubsztitúció szükséges a 2. és a 10. helyen, ez utóbbi helyen kapcsolódó bázikus oldallánc szerkezete alapján megkülönböztetünk:

- dimetilamin-
- piperidin- és
- piperazinszármazékokat

1. A dimetilamin-származékok közepes vagy kis hatékonyságú vegyületek, amelyek jelentős  $\alpha_1$ -gátló, antihisztamin és antikolinerg tulajdonsággal rendelkeznek, kötődnek továbbá az 5-HT<sub>2</sub>-receptorokhoz is. Szedatív és hipotenzív hatásuk kifejezett lehet. A csoport jellegzetes képviselője a **chlorpromazine**• és a

**levomepromazine**<sup>•</sup>. Ugyancsak dimetilamin-származék a **promethazine**<sup>•</sup>, amelynek antipszichotikus hatása gyenge, viszont kifejezett szedatív és hisztaminantagonista hatással rendelkezik, terápiásan ez utóbbi hatását használjuk ki.

2. A piperidin-származékok ugyancsak kis hatékonyságú vegyületek, melyek extrapiramidális tüneteket — feltehetően erős antikolinerg hatásuk következtében — kevéssé okoznak. Jellegzetes képviselőjük a **thioridazine**<sup>•</sup> és aktív metabolitja, a **mesoridazine**, valamint a depó készítményként alkalmazott **pipotiazine**<sup>•</sup>.

3. A piperazin-származékok nagy hatékonyságú vegyületek, amelyekre az antikolinerg, szedatív és hipotenzív hatás kevésbé jellemző, az előző két csoportnál gyakrabban okoznak azonban extrapiramidális tüneteket. A piperazincsoport fontos tagja a **fluphenazine**<sup>•</sup>, **perfenazine** és a **trifluoperazine**, valamint az elsősorban hányáscillapítóként alkalmazott **prochlorperazine** és **thiethylperazine**<sup>•</sup>.

A fluphenazin szabad OH-csoportja hosszú szénláncú zsírsavval (dekanoát) észtereshető, az így nyert vegyület hosszú hatástartamú depó készítmény.

### Tioxanténok

A fenotiazinmolekula 10-es helyen levő N-atomja C-atommal helyettesíthető, az így nyert tioxantén-származékokon belül ugyancsak megkülönböztetünk dimetilamin- és piperazinvegyületeket, amelyek a megfelelő fenotiazinmolekulák analógjai. Így a chlorpromazine tioxantén analógja a jelentős antiszerotonin hatással rendelkező **chlorprothixene**<sup>•</sup>, a perfenazin analógja a **clopenthixol**, illetve ennek hatékonyabb cisz izomerje a **zuclopthixol**<sup>•</sup>. A flufenazin analógja a **flupenthixol**<sup>•</sup>. A tioxantén vegyületek affinitása a különböző receptorokhoz hasonló a megfelelő fenotiazin analóg affinitásához.

A flupenthixol és a zuclopthixol dekanoát észtere tartós hatású depóvegyület.

### Butirofenonok (fenilbutilpiperidinek)

A butirofenonmolekulák általában meglehetősen nagy szelektivitással kötődnek a D<sub>2</sub>-receptorokhoz, kötődésük az egyéb (D<sub>1</sub>, 5-HT, H<sub>1</sub>, α<sub>1</sub> és kolinerg) receptorokhoz gyenge (kivétel az α-gátló hatással is rendelkező droperidol). A csoport legjelentősebb képviselője a nagy hatékonyságú **haloperidol**, amely hosszú ideig az antipszichotikus kezelés alapszere volt, mára ugyan kiszorították az atípusos vegyületek, de sürgősségi esetekben gyakran még mindig elsőként választandó. Nagy extrapiramidális kockázatú vegyület, melynek dekanoát észtere depó készítményként van forgalomban.

Az alapvegyületeknél tartósabb hatású, a depó neuroleptikumok csoportjába sorolható a két difenilbutilpiperidin vegyület, a per os adható pimozid és a parenteralisan adagolható fluspirilen.

A csoport másik jellegzetes képviselője a szkizofrénia kezelésében kevésbé jelentős, szedatív és analgetikus hatással is rendelkező **droperidol**<sup>•</sup>, amelyet elsősorban neuroleptanalgezia során, illetve akut alkoholos agitációban alkalmaznak.

### Mellékhatások

#### A. A DA-RENDSZER GÁTLÁSÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ MELLÉKHATÁSOK



1. Extrapiramidális tünetek az antipszichotikumok legjellegzetesebb és legtöbb gondot okozó mellékhatásai. Kialakulásuk a nigrostriális DA-receptor gátlás következménye. A mozgászavarok egy része korán, míg mások csak hosszabb adagolást követően alakulnak ki. A korai tünetek általában reverzibilisek, a dózis csökkentésével, vagy az adagolás megszüntetésével elmúlnak.

**a. Korai tünetek** közé tartozik az *akut disztónia* (a fej, a nyak, a nyelv izmainak összehúzódása, oculogíriás krízisek, a mély hátizmok diszkinéziája), az *akatózia* (motoros nyugtalanság) és a *Parkinson-szindrómára* jellemző tünetek. Főleg a nagy potenciálú szerek váltják ki, az akut disztónia rögtön a kezelés első óráiban, napjaiban jelentkezhet, a Parkinson-szerű tünetek az első három hónapban. A parkinsonos tünetekre antiparkinson-szerek, az akut disztóniára benzodiazepinek javalltak, de bevált az antihisztaminok közül a difenhidramin is; az akatóziára benzodiazepinek vagy béta- blokkolók. Sokszor az antipszichotikus kezelés folytatása során maguktól is csökkennek, vagy megszűnnek.

**b. Késői tünet** a *periorális tremor*, amely hónapok vagy akár évek múlva jelentkezik, antikolinerg szerekre jól reagál. A *tardív diszkinézia* a neuroleptikus kezelés igen súlyos extrapiramidális mellékhatása, amely a típusos antipszichotikumokkal történő tartós kezelés során a betegek 15-25%-ában kialakul. Oka máig nem tisztázott, egyes adatok szerint DA szuperszenzitivitás és következményes kolinerg funkció csökkenés lehet a háttérben. Általában 6 hónap után jelentkezik, minél nagyobb a dózis, illetve minél hosszabb ideje tart a kezelés, annál gyakoribb az előfordulása. Az arc- és a szájkörüli izmok akaratlan mozgása, choreiform mozgások megjelenése jellemzi. Megfelelő terápia nincs, bár clonidin, propranolol, esetleg benzodiazepinek, benzamid antipszichotikumok illetve clozapin némely esetben mérséklék a tüneteket. Antikolinerg szerek hatástalanok, illetve ronthatják az állapotot. A tünetek maguktól is mérséklődhetnek vagy meg is szűnhetnek, mégis megjelenésük esetén azonnal új típusú szerre kell váltani, további perszisztálás esetén akár az antipszichotikum elhagyása is indokolt. Ilyenkor lítiummal valamint benzodiazepinnek kell próbálni a pszichotikus tünetek és a diszkinézia ellen küzdeni.

2. Malignus neuroleptikus szindróma. Ritkán, leginkább nagy hatékonyságú antipszichotikum parenterális, vagy nagy dózisu adagolása során, EPS tünetekre rendkívül érzékeny betegeken előforduló, igen súlyos mellékhatás, amelyet katónia, durva tremor, izomrigiditás, stupor, labilis vérnyomás, esetleg nagy fokú izgatottság és magas láz jellemez. A terápia során bármikor felléphet. Kezelés nélkül az esetek 10- 25%-ában halálos, ezért már a korai stádiumban el kell tudni differenciálni a pszichózis súlyosbodásától. Az antipszichotikum adagolását azonnal meg kell szüntetni, izomrelaxáns Dantrolent, posztzinaptikus DA-receptor-stimuláló Bromocriptint vagy Amantadint kell adagolni, továbbá a vitális paraméterek monitorizálása, a hidroelektrolitikus egyensúly helyreállítása, lázcsillapítás szükséges.

3. Prolaktin szekréció fokozása. A tuberoinfundibularis DA-transzmisszió gátlása következtében — már viszonylag kis dózisok alkalmazásakor is — fokozódik a prolaktinszekréció, nőkben amenorrhéát, galactorrhoeát, infertilitást, férfiakon gynecomastiát, impotenciát eredményezhet. A fokozott prolaktinszekrécióhoz nincs jelentős tolerancia, a hatás azonban reverzibilis, a szer elhagyásakor hamar elmúlik. Ilyen esetekben indokolt atípusos szerekre: olanzapinra, clozapinra vagy quetiapinra váltani.

## **B. EGYÉB CENTRÁLIS MELLÉKHATÁSOK**

1. Szedáció — elsősorban a H<sub>1</sub>- és α<sub>1</sub>-receptor gátló vegyületekre jellemző; a tartós alkalmazás során rendszerint hozzászokás figyelhető meg.

2. Toxikus konfúzió — erős antikolinerg hatású vegyületek válthatják ki (elsősorban idős betegeken).

3. A görcskészség fokozódása. A kis hatékonyságú dimetilamin-fenotiazinok, a tioxanténok, a haloperidol a görcsküszöböt csökkentik. Epilepsziás betegeknél általában nem adhatók, ugyancsak kerülni kell alkalmazásukat egyes kábítószer (pl. amfetaminok, kokain) túladagolása esetén is.

4.) Más hypothalamo-hypophysealis hatások. Egyéb — ritkán jelentkező — endokrin tünetek között említhető a glukóztolerancia csökkenése, Cushing-szindróma, gyerekeken pedig retardált növekedés. A fenotiazin vegyületek rontják a hőszabályozást, így alkalmazásuk során hipo- és hipertermia egyaránt kialakulhat. A fenotiazinok e tulajdonsága használható fel bizonyos — hibernációt igénylő — műtétéknél. Egyes vegyületek, mint például a tiaprid — valószínűleg a hypophysis stimulálása útján — növelik a szérumban a  $\beta$ -endorfin szintet, ennek szerepe lehet az antipszichotikumok egy részére jellemző fájdalomcsillapító hatásban.

### **C. KARDIOVASZKULÁRIS MELLÉKHATÁSOK**

1. Ortosztatikus hipotenzió elsősorban az erős  $\alpha_1$ -gátló vegyületekre jellemző, ehhez a mellékhatáshoz a terápia folytatása során többé-kevésbé tolerancia alakulhat ki.

2. A Q-T idő megnyúlása, és így esetleg súlyos kamrai aritmia (torsade de pointes) kialakulása kifejezett lehet thioridazin alkalmazása során, de kisebb-nagyobb mértékben minden antipszichotikum előidézhetheti.

### **D. EGYÉB MELLÉKHATÁSOK**

1. Paraszimpatolitikus tünetek elsősorban a kis potenciálú szerek hatására alakulnak ki: szájszárazságot, székrekedést, vizeletürítési nehézségeket, látászavarokat, glaukómás rohamot okozva. Az erős antikolinerg hatás elsősorban idős betegeknél jelent kifejezett problémát.

2. Vérbérvizelési zavarok, agranulocitózis. Bármely típusos szernél előfordulhat, de gyakoribb chlorpromazin illetve thioridazin alkalmazásakor. Kialakulásának a veszélye a legkifejezettebb a kezelés első hónapjaiban.

3. Sárgaság – elsősorban fenotiazin adagolás mellett előforduló – ritkább mellékhatás.

4. Enzimek szérum szintjének emelkedése (pl. alanintranszamináz, aszpartáttranszamináz, laktátdehidrogenáz).

5. Fotoszenzitivitás, bőrtünetek.

6. Retinakárosodás, katarakta. Thioridazin nagy dózisa retinakárosodást okozhat, adagolása során szemészeti ellenőrzés szükséges.

7. Testsúlynövekedés. Gyakran fellépő jelenség, amely feltehetően a szerotonerg és hisztaminerg hatással van összefüggésben. A testsúly növekedésének szerepe lehet abban, hogy az antipszichotikus kezelés során nő a diabetes mellitus (2-es típusú), illetve metabolikus szindróma kialakulásának rizikója. (Tartós antipszichotikus kezelés során ritkán testsúlycsökkenés is előfordulhat).

8. Dependencia („rebound”). Bár az antipszichotikumoknál gyógyszerfüggőség kialakulását nem figyelték meg, nagy dózissal történő kezelés hirtelen felfüggesztése hányást, szédülést, remegést, erős rebound hatás miatt esetleg pszichózist, kolinomimetikus tüneteket válthat ki.

### **Toxicitás.**

Az antipszichotikumok hatásszélessége nagy, túladagolásnál deprimálják a központi idegrendszert, de kóma, légzésdepresszió csak igen nagy adagok mellett alakul ki. Mérgezés esetén (többnyire öngyilkossági kísérlet) a megfelelő toxikológiai ellátás, az életfunkciók fenntartása szükséges. Az erős szöveti kötődés miatt a dialízis nem jár eredménnyel. A Q-T idő megnyúlását okozó vegyületek tahiaritmiát okozó hatása veszélyes.

### **Alkalmazás**

A típusos antipszichotikumok első vonalbeli használatát kiszorították az atípusos szerek, így ma inkább a pszichotikus kórképek sürgősségi kezelésében kapnak helyet, elsősorban a gyorsabban felszívódó oldat formájában vagy parenterális formában. Akut pszichotikus izgalmi állapotokban hatékonyabbak az atípusos szereknél. A Haloperidol oldat formában jól bevált a nem kooperáló betegeknél is (a pszichotikus betegek főbiája a gyógyszerekre is kiterjedhet, amit a gyógyszeresedés során kialakuló kellemetlen mellékhatások

csak erősítenek), ahol a hozzátartozók vagy felügyelő személyzet a beteg italába keverik a gyógyszert. Használjuk még az injektábilis depó formájukat (a körkép súlyosságától függően 1-4 hetente), ezt is főleg a rosszul kooperáló betegeknek, a relapszusok megelőzésére. Akut pszichózisban 5-20mg Haloperidol-al ekvivalens dózisban kezdjük a típusos szereket. Ilyenkor általában nagy hatású szert alkalmazunk. A terápiás hatás eléréséhez szükséges adag igen nagy individuális eltérést mutat. A kezdeti napi 2-3-szori adagolás után az esetek nagyobb részében át lehet térni a napi dózis egy adagban (általában este) történő alkalmazására. Kis, vagy közepes hatékonyságú vegyületek napi dózisa általában 50-400 mg között van.

Tartós terápia során a kezelés rendszerint kisebb dózissal kezdődik, majd az adagot fokozatosan emelve, a kezdő dózis többszöröse is adható, ez azonban növeli az EPS kockázatot. Éppen a súlyos mellékhatások kivédése érdekében, hacsak nincs valamilyen abszolút ellenjavallat, ajánlott a fenntartó kezelést atípusos szerrel végezni.

Vitatott, hogy az extrapiramidális mellékhatások kivédésére szükség-e profilaktikusan az antikolinerg (vagy antihisztamin, benzodiazepin, amantadin, stb. ) szerek társítása, ami általában jelentősen növeli a compliance-t. Az ellene érvelők azt hangoztatják, hogy az esetek 30- 50%-ában ki sem alakulnak az extrapiramidális tünetek, ugyanakkor az antikolinerg terápia önmagában is toxicitást okozhat, ezen kívül rontja a kognitív funkciókat és kedvez a tardív diszkinéziának. Jelenleg az a leggyakoribb, hogy a kezelés kezdeti szakában (illetve a parenterális depó készítmények beadása után néhány napig) társítunk a típusos neuroleptikumok mellé antikolinerg szereket (nálunk leggyakrabban alkalmazott szer a trihexifenidil), ami aztán fokozatos csökkentéssel elhagyható.

## **Atípusos antipszichotikumok**

**Atípusos** antipszichotikumnak azokat, a többnyire újabban kifejlesztett vegyületeket tekintik, amelyekre az extrapiramidális tünetek kialakulása kevésbé jellemző. Ennek ellenére a kezelés időtartamával és a dózis nagyságával arányosan az EPS rizikó is nő.

Néhány esetben atípusos szerek használata során is leírtak neuroleptikus malignus szindrómát.

A prolaktinszintet kevésbé befolyásolják, ugyanakkor általában hatásosak a negatív tünetek kezelésében is. Javíthatják a pszichotikus betegek kognitív funkcióit és terápiás értékűek lehetnek egyes, korábban terápiaerezisztensnek tűnt esetekben is (pl. clozapin). Bár alkalmazásukkal a szkizofrénia aktív szakából történő javulás lényegesen megnőtt, ennek ellenére a tartós és teljes gyógyulás aránya ma is csak 20- 25%-ra tehető. Tehát az ideális vegyület kifejlesztése még várat magára.

Kémiai szerkezetük szerint az atípusos szerek lehetnek:

- dibenzepinek és egyéb triciklikus vegyületek
- benzamidok
- egyéb heterociklusos vegyületek

## **A. DIBENZEPINEK ÉS EGYÉB TRICIKLIKUS VEGYÜLETEK**

Hetes középső gyűrűt tartalmazó triciklikus vegyületek. A csoport tagjai a **clozapine**<sup>•</sup>, az **olanzapine**<sup>•</sup> és a **quetiapine**<sup>•</sup>, valamint a kissé eltérő szerkezetű, de a dibenzepinekhez számos vonatkozásban igen hasonló triciklikus vegyület, a **zotepine**<sup>•</sup>, kevert DA/5-HT antagonistá *atípusos* antipszichotikumok.

A clozapin viszonylag kis affinitással kötődik a D<sub>2</sub>-receptorhoz, jelentős viszont a kötődése a D<sub>4</sub>-, az 5-HT<sub>2A/C</sub>-, valamint az 5-HT<sub>6</sub>- és 5-HT<sub>7</sub>-receptorokhoz. Az 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> kötődési arány erősen eltolt az 5-HT<sub>2</sub>-receptor irányába. Ugyancsak kifejezettebb 5-HT<sub>2</sub> kötődés jellemzi a quetiapint. Az olanzapin

affinitása, bár erősen kötődik az 5-HT<sub>2</sub>-receptorokhoz, a D<sub>1</sub>-és D<sub>2</sub>-receptorokhoz is kifejezett, az 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> kötődési arány kisebb, mint a clozapin, vagy quetiapin esetében. A zotepint ugyancsak erős 5-HT<sub>2</sub> kötődés jellemzi. Eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy az olanzapin és a quetiapin erősebben gátolja a mezolimbikus, mint a nigrostriatális DA-transzmissziót.

A clozapin erős gátló hatást fejt ki a H<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>- és kolinerg receptorokon. A csoport többi tagjának kötődési profilja hasonló, bár a quetiapinnak az antikolinerg, az olanzapinnak pedig az α-receptor gátló hatása kisebb. A zotepin affinitása a kolinerg receptorhoz viszonylag kicsi, emellett gátolja a NA visszavételt, ez pedig részben ellensúlyozza α-receptor gátló hatását.

## B. BENZAMIDOK

A benzamidok szelektíven kötődnek a D<sub>2</sub> és a D<sub>3</sub> receptorokhoz; kisfokú EPS kockázattal jellemezhető, részben *atípusosnak* tekinthető antipszichotikumok. A csoport klinikumban alkalmazott tagja a **sulpiride**<sup>•</sup>, a **tiapride**<sup>•</sup> és az újabban kifejlesztett **amisulpiride**<sup>•</sup>. A vegyületek affinitása a H<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>- és kolinerg receptorokhoz igen kicsi.

## C. EGYÉB HETEROCIKLIKUS VEGYÜLETEK

A benzisoxazolszármazék **risperidone**<sup>•</sup>, a benzothiazolszármazék **ziprasidone**<sup>•</sup> és az imidazindolszármazék **sertindole**<sup>•</sup> kevert típusú, 5-HT/DA antagonistá *atípusos* antipszichotikum. A risperidon speciális oldószerben oldva depó készítményként is alkalmazható.

A risperidon a D<sub>2</sub>- és az 5-HT<sub>2A/C</sub>-receptorokhoz egyforma affinitással kötődik, nagyobb dózisok alkalmazása esetén (többnyire 8 mg felett) az EPS tünetek megjelenésének kockázata dóziszfüggően nő. A ziprasidon 5-HT<sub>2A</sub>-kötődése nagyobb, 5-HT<sub>2C</sub> kötődése megegyezik a D<sub>2</sub> kötődésével. A sertindol 5-HT<sub>2</sub>-affinitása nagyobb, mint D<sub>2</sub>-receptor kötődése; elsősorban a mezolimbikus DA-transzmissziót befolyásolja, endokrin hatása viszonylag kicsi.

A risperidon jelentős α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>- és H<sub>1</sub>-affinitással rendelkezik, a ziprasidon kevésbé kötődik az α<sub>1</sub>- és a H<sub>1</sub>-receptorokhoz. Mindkét vegyület jellegzetes, és terápiás szempontból fontos jellemzője az igen kisfokú kolinerg affinitás. A ziprasidon kötődik az 5-HT<sub>1A</sub>-receptorhoz is, ahol parciális agonistaként funkcionál. A sertindol jól kötődik az α<sub>1</sub>-receptorhoz, igen gyengén kötődik viszont a H<sub>1</sub>- és a kolinerg-receptorokhoz.

Legutóbbi időben bevezetett, dihidrocarbostiriliszármazék az **aripiprazol**<sup>•</sup>, amely 5-HT<sub>2A</sub> antagonistá hatása mellett parciális agonista a D<sub>2</sub> és az 5-HT<sub>1A</sub> receptorokon.

## Indikációk. Mellékhatások. Adagolás.

### Clozapin

Szkizoaffektív kórképekben kiválóan alkalmas az extrém fokú szorongás, pszichomotoros nyugtalanság csökkentésére, kedvezően befolyásolja a szkizofrének szuicidalitását, agresszív viselkedését. Egyes tanulmányok szerint 40%-ban hatékony az egyéb szerekre nonreszponder szkizofréniákban. Pozitívuma még, hogy alig okoz extrapiramidális tünetet. Tardív diszkinéziában elektív szernek tekinthető. Mellékhatásai: aluszékonyság, szédülés, gasztrointesztinális panaszok, testsúlynövekedés, nyálfolyás, antikolinerg tünetek (idős betegeknél toxikus konfúzió alakulhat ki), fokozott görcskészség (főleg nagyobb dózisoknál), vizeleési

panaszok. Legveszélyesebb mellékhatása a súlyos agranulocitózis, kialakulásának a veszélye a legkifejezettebb a kezelés első hónapjaiban. E mellékhatása miatt sok országban csak második vonalbeli szerként szerepel. A vérkép monitorizálása szükséges, az első 18 hétben hetente, majd kéthetente- havonta. Ha a fehérvérsejtszám  $2000/\text{mm}^3$  alá vagy a neutrofil granulociták  $1000/\text{mm}^3$  alá csökkennek, a kezelést azonnal meg kell szakítani. A Clozapin, főleg ha Lithium-al kombinálják, okozhat ritkán neuroleptikus malignus szindrómát is.

Ajánlott csak 25 mg-al kezdeni és fokozatosan növelni a dózist, általában 300 mg-ig el, napi kétszeri, háromszori elosztásban vagy egyetlen dózisban este.

### **Olanzapin**

Kiválóan alkalmas a negatív tünetek csökkentésére, illetve a kognitív funkciózavar mérséklésére, sikerrel használják a szkizofrénia drogabúzással társuló formáiban, demenciák és mentális retardációk violens magatartásproblémáiban. Több tanulmány hatékonynak találta bipoláris hangulatzavarban is, a mániás epizódok kezelésében. Leggyakoribb mellékhatásai a testsúlynövekedés, szedáció, szédülés, gasztrointesztinális panaszok, a görcskészség fokozása, ritkábban a transzaminázok növekedése. Prolactinaemiát okozó hatása kismértékű.

Adagja 10-20 mg, napi egyszer, este adva.

### **Quetiapin**

Főleg a pozitív tünetek kezelésére alkalmas. Extrapiramidális mellékhatásai minimálisak, testsúlynövekedés ritkább, leggyakrabban enyhe szedáció, szédülés és ortosztatikus hipotenzió fordul elő, valamint a transzaminázok, vérzsírok növekedése. Ajánlott  $2 \times 25$  mg-al kezdeni, majd fokozatosan növelni a dózist, 300-500 mg-ig el, napi két, háromszoros elosztásban.

### **Zotepin**

Különösen negatív tüneti dominanciájú, egyéb szerekre nonreszponder betegeknél tűnik jónak. Leggyakoribb mellékhatásai: inszomnia, testsúlynövekedés, székrekedés, a görcskészség fokozása, ritkábban a QT idő megnyúlása. Ajánlott 10 mg-al kezdeni, maximális napi dózis: 100 mg.

### **Sulpirid**

Atípusos szerek közé sorolása vitatott. Magas dózisban akut pszichózisok, alacsonyabb dózisban posztpszichotikus depresszió, valamint a szkizofrénia negatív tüneteinek kezelésére ajánlott.

### **Amisulpirid**

Mezolimikus  $D_2$ ,  $D_3$  szelektivitása miatt viszonylag jól tolerált. Leggyakoribb mellékhatásai: nyugtalanság, a prolaktin szint megnövekedése, testsúlygyarapodás, nagyobb dózisoknál ritkán EPS tünetek. Magas dózisban (400- 800 mg/nap) a pozitív tünetekre, alacsonyabb dózisban (100 mg/nap) a szkizofrénia negatív tüneteire hatásos. Akut pszichózisban az első napokban ajánlott injektábilis formában adni.

### **Tiaprid**

Időskori pszichotikus kórképekben, a demenciákkal együttjáró zavartságban, agitációban használják, alkoholelvonásos tünetekre is ajánlott. Napi dózisa: 200- 300mg/nap, többszöri elosztásban.

### **Risperidon**

Kiválóan alkalmas a pozitív tünetek enyhítésére és egyik leghatékonyabb szernek tartják a kognitív funkciók javításában. Pozitívuma még, hogy ritkán okoz testsúlynövekedést.

Hátránya, hogy elég gyakran jelentkeznek extrapiramidális mellékhatások (főleg 6 mg fölött), kifejezett lehet a prolaktinszint növekedés, nagyon ritkán tardív diszkinéziát is okozhat, emellett szédülés, hányinger, szexuális zavarok, agitáció, ortosztatikus hipotenzió, szedáció jelentkezhetnek. Általában 1 mg-al kezdünk, majd 4-6 mg-ig emeljük a dózist, egyszeri esti adagban. 50 mg-os injektábilis depó formája a legalkalmasabb a rosszul kooperáló betegek kezelésében, általában 3 hetente adják.

### **Ziprasidon**

Szorongásoldó és antidepresszáns hatása is van, ezért szkizodepresszív kórképekben is kiváló. Emellett a negatív tünetekre és a kognitív funkciók javítására is kiválóan alkalmas. Gyakran alkalmazzák Huntington-chorea és Tourette betegségben. Általában jól tolerált, kevés mellékhatása van: hányinger, szomnolencia, ritkán a QT idő megnyúlása. Napi dózisa 40-80 mg. Létezik hosszú hatástartamú injektábilis formája is, akut pszichózisban ajánlott pár napig ilyen formában adni, majd át lehet térni az orális adagolásra.

### **Sertindol**

Pozitív és negatív tünetekre egyaránt ajánlott. Mellékhatásai az alfa- antiadrenerg hatással függnek össze: orrdugulás, ortosztatikus hipotenzió, a QT idő megnyúlása, a göresküszöböt is csökkenti. Kardiális hatásai miatt inkább csak az egyéb szerre nem reagáló betegek kezelésére alkalmazzák. Napi dózisa: 8-16 mg.

### **Aripiprazol**

Bizonyos fokú szorongásoldó hatása is van. Általában jól tolerált, néha megjelenhetnek: nyugtalanság, szédülés, gyomor- bélpanaszok, homályos látás, fáradékonyság. Prolactinaemiát okozó hatása kisfokú és csak nagyon ritkán okoz testsúlygyarapodást. Napi dózisa: 10- 30 mg, egy adagban.

## **Típusos és atípusos szerek gyógyszeres interakciói.**

### **A. FARMAKODINÁMIÁS INTERAKCIÓK.**

Az antipszichotikumok fokozzák a centrális depresszív vegyületek (opioid fájdalomcsillapítók, H<sub>1</sub>-antihisztaminok, benzodiazepinek és egyéb nyugtatók), a MAO-gátló vegyületek, valamint az alkohol centrális hatásait. Csökkentik a levodopa hatékonyságát Parkinson kórban. Egyéb DA antagonistá hatású vegyület (pl. metoclopramid) egyidejű alkalmazása az extrapiramidális kockázatot növeli. A vérnyomáscsökkentő vegyületek hipotenzív hatását általában erősítik. A Q-T idő megnyúlását okozó antiaritmiás szerekkel együtt adva megnő a kamrai ritmuszavar veszélye. Egyéb antikolinerg szerrel történő együttadáskor mind a perifériás, mind a centrális kolinolitikus hatások fokozódnak. Alkalmazásukkor az antidiabetikus és az antiepileptikus kezelést ellenőrizni kell.

### **B. FARMAKOKINETIKAI INTERAKCIÓK.**

Carbamazepin, fenitoin, valamint a barbiturátok — enzimindukáló hatásuk révén — meggyorsítják egyes antipszichotikumok lebontását, és ily módon csökkentik a hatékonyságot. Kompetitív antagonizmus útján csökkentik az antipszichotikumok lebontását (ezáltal növelve a toxicitásukat) az antidepresszánsok, különösen a szelektív szerotonin visszavétel-gátló (SSRI) vegyületek (ezért társításuk esetén — amire gyakran van szükség pl. posztpszichotikus depresszióban vagy szkizoaffektív zavarban — fokozott odafigyelés kell), valamint számos egyéb, májban metabolizálódó vegyüle, pl. propranolol, cimetidin, erithromicin. Számos antipszichotikum fokozza az orális antikoaguláns vegyületek lebontását és így csökkenti azok hatékonyságát.

## **Az antipszichotikumok alkalmazásának klinikai irányelvei**

Az antipszichotikus kezelés előtt szomatikus és neurológiai vizsgálat szükséges, rizikó faktorok esetén EKG is. A mellékhatások miatt a kezelés előtt és alatt rendszeresen laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (vérkép, vese- és májfunkció).

Az atípusos szerek az akut pszichózis izgalmi állapotában kevésbé hatékonyak a típusos szereknél, ezért az első napokban- hetekben szükség lehet típusos szerrel vagy benzodiazepinekkel társítani őket. A szedatív hatás fokozására inkább ez utóbbival való kombináció ajánlott, semmint az antipszichotikum adásának többszöri megismétlése.

Adekvát dózist alkalmazva klinikailag is lényeges javulás az antipszichotikus kezelés harmadik- negyedik hetében alakul ki(ez főleg a pozitív tünetek redukációjában nyilvánul meg), maximális hatékonyságukat általában a 4-6. héten érik el. Az atípusos szerek alkalmazásakor a negatív tünetekben általában a 6-12. héten észlelhető jelentősebb javulás, míg a kognitív funkciókban csak több hónap után várható kedvező változás.

Ha 2-3 hét után semmi pozitív terápiás hatás nem tapasztalható, nem érdemes tovább várni, váltani kell. A váltás egyes antipszichotikumokkal (pl. olanzapin) megkísérelhető egyik napról a másikra, vagy fokozatosan, úgy, hogy az addig használt szer dózisának gyors csökkentésével párhuzamosan emeljük az új szer dózisát. Az antipszichotikumok kombinációja nem növeli azok hatékonyságát, csak fokozza a mellékhatások kialakulásának rizikóját, ezért monoterápiára kell törekedni. Nonreszponder esetekben esetleg lehet próbálkozni a clozapin és quetiapin kombinációjával, amivel többen írtak le jó eredményt. Adjuváns szereket speciális problémák mérlegelése alapján fokozatosan célszerű melléjük társítani.

Az akut epizódban elért tüneti remisszió után megkezdődhet az antipszichotikum dózisának lassú, fokozatos csökkentése (6 havonta általában 20%-os csökkentés).

Fenntartó kezelést az első pszichotikus epizód után általában 1-2 évig folytatunk, a második epizód után 2-5 évig, a harmadik után gyakran egész életen át, igyekezve a minimális hatékony dózist állítani be.

A depó- antipszichotikumokra való beállítás az orális antipszichotikum fokozatos leépítésével megy végbe.

A pszichózisok javulási időszakában kiemelkedő jelentőségű a pszichoedukáció, a betegek és hozzátartozók felvilágosítása nemcsak a betegség természetéről, de az alkalmazott kezeléstről és a várható mellékhatásokról is, az együttműködés fokozása érdekében.

**2. táblázat:** Az antipszichotikumok összehasonlítása a legjellegzetesebb mellékhatások vonatkozásában

| Antipszichotikum                     | EPS  | szedatív | antikolinerg | hypotensiv |
|--------------------------------------|------|----------|--------------|------------|
| <i>kis vagy közepes hatékonyságú</i> |      |          |              |            |
| chlorpromazin                        | ++   | +++      | +++          | +++        |
| thioridazin                          | +    | +++      | +++          | +++        |
| chlorprotixen                        | ++   | +++      | +++          | ++         |
| clozapin                             | ±    | +++      | ++           | ++         |
| quetiapin                            | ±    | +++      | +            | ++         |
| sulpirid                             | +    | ±        | ±            | ±          |
| ziprazidon                           | ±    | +        | ±            | +          |
| <i>nagy hatékonyságú</i>             |      |          |              |            |
| fluphenazin                          | ++++ | +        | +            | +          |
| trifluperazin                        | +++  | +        | +            | +          |
| haloperidol                          | ++++ | +        | +            | ±          |
| risperidon                           | +*   | +        | ±            | ++         |
| olanzapin                            | ±    | ++       | ++           | +          |
| aripirazol                           | ±    | ±        | ±            | ±          |

\* dózisfüggő

++++ nagyon erős; +++ erős; ++ közepes; + kicsi; ± nagyon kicsi

szürke háttér – típusos antipszichotikumok

sárga háttér – atípusos antipszichotikumok

EPS – extrapiramidális tünetek



## A neurodegeneratív betegségek gyógyszerterapeúti lehetőségei

A központi idegrendszer neuronjai (kevés kivételtől eltekintve) sem osztódni, sem regenerálódni nem képesek. Az idegsejtek pusztulása (apoptózis vagy nekrozis révén) irreverzibilis változásokat eredményez, emiatt ez a terület nem kedvező a gyógyszeres terápia számára. A Parkinson-kór bizonyos fokig kivételével, mivel a gyógyszeres kezelés ha gyógyulást nem is eredményez, de egy ideig a tünetek jelentős javulását biztosítja. A neurodegeneratív betegségek gyakorisága (az idős emberek számának növekedése miatt is) miatt intenzív kutatás folyik ezen a területen, némelyik kecsegtető eredménnyel.

Az idegrendszeri károsodás két általános mechanizmussal jöhet létre: *izgató (excitátoros) aminosavak* hatására (excitotoxicitás) vagy *oxidatív stressz* hatására.

Az *excitotoxicitás* legfontosabb okozója a *glutaminsav*. A glutaminsav minden idegsejtben előforduló neurotranszmitter, ugyanakkor már kis koncentrációja is elpusztítja sejt kultúrában az idegsejteket. Ez a hatás főleg az NMDA ionotróp receptoron keresztül valósul meg és a károsodás NMDA-antagonistákkal kivédhető. A glutamát ezen NMDA receptor mediálta károsító hatásában az intracelluláris szabad  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok koncentrációjának növekedése is fontos szerepet játszik.

Az NMDA agonisták által kiváltott mechanizmusok gyógyszeres befolyásolása (gátlása) számos terápiás lehetőséget kínál a neuronok védelmére. Ilyenek a  *$\text{Ca}^{2+}$ -aktivált proteáz gátlók*, a *kalcium antagonisták*, az *NO szintézis gátlók*, vagy az *NMDA antagonisták (riluzol)*.

Az *oxidatív stressz* elsősorban a termelődő szabadgyökök ( $\text{O}_2^-$  és  $\text{OH}^-$ , valamint  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) révén fejti ki károsító hatását.

### Neurodegeneratív kórképek

A három leggyakoribb neurodegeneratív kórkép:

- Ischémiás agykárosodás
- Alzheimer-típusú demencia
- Parkinson-kór

### Ischémiás agykárosodás (stroke)

A szívbetegség és a rák után a stroke a harmadik leggyakoribb halálok a fejlett országokban. A sejtthál (nekrozis) kialakulásához mintegy 3-6 órára van szükség, vagyis ennyi idő áll rendelkezésre a betegség némi gyógyszeres befolyásolására. Az ischémia nagy mennyiségű glutamát felszabadulásához vezet, ami növeli a  $\text{Ca}^{2+}$ -ion belépését a neuronba. Az NMDA-receptor antagonisták, vagy a kalciumantagonisták, kísérleti körülmények között gátolják a kalciumszint emelkedését és a neuronkárosodás kialakulását.

A dihidropiridin csoportba tartozó szelektív kalcium csatorna blokkolók (pl. *nifedipin*) nem bizonyultak klinikailag hatékonynak.

*NMDA antagonisták* hatásosak állatkísérletes modellen, de embereken megjósolhatóan súlyos pszichés tüneteket váltanának ki. Emberen.

Az *adenozin  $A_{2A}$  receptor antagonisták* preszinaptikusan gátolják a glutamát felszabadulását de ez még csak elméleti terápiás lehetőség.

A trombolitikus terápiát "A vér és vércépzés gyógyszerterapeúti lehetőségei" című fejezetben tárgyaljuk.

## Alzheimer-típusú demencia

Alzheimer kórnak tekintjük a demenciának azt a típusát, amikor megnevezhető ok (agyvérzés, trauma, alkohol) nem található az anamnézisben.

Gyakorisága nagy, 65 éves életkorban mintegy 5%, de ez az arány az életkor előrehaladtával gyorsan növekszik. A fő klinikai tünetek a közelmúltra vonatkozó feledékenység (amnesia), a beszédzavar (dysphasia) és a komplex mozgások kivitelezésének nehézsége (dyspraxia).

Az amyloid plakkok extracelluláris megjelenése, valamint a neurofibrillumok intracelluláris előfordulása (főleg a hippocampusban és a bazális előagyban) jellemző szövettanilag e betegségre.

Az Alzheimer kórra elsősorban a kolinerg neuronok pusztulása jellemző (a muszkarinerg neuronok kevésbé érintettek, de a nikotinergek száma jelentősen csökken), így a farmakológiai intervenció lényege a kolinerg funkciók fokozása. Gyakorlatilag a *kolineszteráz gátlók* váltak be, ma főleg a modernebb, kevesebb mellékhatással rendelkező szereket használják. Ilyenek a **donepezil** (mely nem hepatotoxikus), a **rivastigmin** (előnye a hosszabb felezési idő) és a **galanthamin** (mely főleg a nikotinergerg receptorok aktivitását növeli).

A (főleg agyi) ereket tágító *dihidroergotamin* és a *nootróp* szerek kevés kedvező klinikai hatást mutattak.

A NSAID gyógyszerek közül epidemiológiai vizsgálatok igazolták az **ibuprofen** és az **indometacin** hatékonyságát Alzheimer kórban, de a legjobb eredményt ilyen téren a **szelektív COX2-gátlók** produkáltak.

## A Parkinson-kór gyógyszerterapeúti

A Parkinson-kór fő klinikai tünetei:

- *Nyugalmi tremor*, amely a kézen kezdődik és "tollfosztó" mozgássá súlyosbodhat, de az akaratlagos mozgások idején csökkenő tendenciát mutat.
- *Izommerevség*, amely a passzív mozgatással szemben is megnyilvánul.
- *Az akaratlagos mozgások csökkenése* (hipokinézia, bradikinézia, majd akinézia). A mozgások elindítása ugyanúgy, mint megállításuk is akadályozott.
- A betegek *járása csoszogóvá* válik.

A betegség progresszív jellegű és gyakran kíséri demencia és depresszió.

## Kórélettan

A betegség fő oka a *nigrostriatalis rendszerben* bekövetkező kóros *dopaminszint csökkenés*. A klinikai tünetek csak akkor jelentkeznek, ha ezen szin a normális mennyiség 20-30%-a alá esik, mert a szervezet egy ideig kompenzatórikus mechanizmusokkal (ilyen pl. a dopaminreceptor "up-regulation") egy ideig ellensúlyozni tudja e csökkenést. A .noradrenalin- és a szerotonin tartalom szintén csökken Parkinson-kórban,

de ezek érintettségének mértéke nem fogható a dopaminerg rendszer károsodásához. A dopaminerg gátlás csökkenése a striátumban azt eredményezi, hogy Parkinson-kórban a kolinerg-dopaminerg egyensúly elbillen a kolinerg rendszer javára.

A dopaminerg tónus csökkenésével leginkább a hipokinézia függ össze, az izommerevség és a tremor létrejöttében a dopaminon kívül más transzmitterek (acetilkolin, noradrenalin, 5-HT, GABA) is részt vesznek. A folyamatban fontos szerepet játszik az *MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin)* nevű neurotoxin (az exogén MPTP ez ideig az experimentális Parkinson-szindróma kiváltására a legjobb modell-vegyület) és más neurotoxinok (pl. salsinol) szerepét is feltételezik.

## A Parkinson-kór kezelése

### A. DOPAMINERG TERÁPIA

#### a. Levodopa

A Parkinson-kór kezelésében a leglogikusabb a dopaminadagolás lenne, de ezen szer nem jut át a vér-agy gáton, így – KIR szempontból – hatástalan (kardiovaszkuláris hatásait lásd a vegetatív idegrendszerrel). Prekuzora, a levodopa viszont klinikailag is használható, sőt, a legfontosabb szer ezen betegség kezelésében. A levodopa átjut a vér-agy gáton, majd a központi idegrendszerben dekarboxiláció révén dopaminná alakul. A dopamin a striatum dopaminerg receptoraira hat, melyeknek öt típusa ismeretes, melyek közül a

D2-receptorok stimulációja elsődleges szereppel bír a Parkinson-kór gyógyításában, de a maximális terápiás hatás eléréséhez D1-receptorok stimulációjára is szükség van.

Farmakokinetika A levodopa gyorsan felszívódik a vékonybélből, de a táplálék késlelteti a felszívódását. Felezési ideje 1-3 óra, nagy egyéni eltérésekkel. A májban metabolizálódik, a metabolitok a vizelettel ürülnek. A per os beadott levodopának mindössze 1-3%-a jut be a központi idegrendszerbe, a többi a periférián dekarboxilálódik (dopaminná alakul) és jelentős kardiovaszkuláris mellékhatásokat okoz. Emiatt a vegyületet nagy dózisban kell adni, hiszen rendkívül rossz hatásfokkal hasznosul. Ha a levodopát együtt adjuk perifériás eloszlású dekarboxiláz gátlóval, úgy akár 75%-kal is csökkenteni lehet a levodopa napi adagját. Ilyen dekarboxiláz gátlók a **carbidopa** és a **benserazid**.

Hatásfok A terápia kezdetén a betegek harmada jól, harmada kevésbé, harmada szinte egyáltalán nem reagál a levodopa kezelésre. 3-4 éves kezelés után csökken a levodopa hatékonysága, függetlenül attól, hogy az indulásnál kiváló vagy jó érzékenységet tapasztaltak. A terápia hatásfokának csökkenése részben annak tudható be, hogy a betegek egy részénél a kezelés során egyre súlyosabb *mellékhatások* alakulhatnak ki, ami miatt redukálni kell a levodopa kezdetben jól tolerált, hatásos dózisát. Ugyanakkor a betegek egy nagy csoportjánál a levodopa kezdetben hatásos dózisa elveszítik hatékonyságukat, feltehetően a dopaminerg sejtek teljes pusztulása miatt. A kezelés időleges kihagyása esetenként visszaállíthatja a gyógyszer iránti érzékenységet.

Mellékhatások A perifériás mellékhatásokat a dekarboxiláz gátlókkal jelentősen csökkenteni lehet. Legfontosabbak a *gasztrointesztinális* (étvágytalanság, hányinger, hányás) és a *kardiovaszkuláris* (tachycardia, kamrai extrasystole, pitvar fibrilláció, vérnyomásesés) mellékhatások. Midriázis, glaukomás és köszvényes roham, a nyál, a vizelet barnás elszíneződése is előfordulhat.

A központi idegrendszeri mellékhatások közül a legfontosabb a dózisfüggő *dyskinesia* (chorea, ballismus, myoclonus, tic). Ezen mellékhatást gyakoribb a dekarboxiláz gátlóval együtt adott levodopa esetén. Ez érvényes az (amugy igen változatos) *viselkedési zavarokra* (depresszió, izgatottság, alvászavar, hallucináció,

eufória) is. A beadást követően, amikor lecsökken a levodopa vérszintje, megjelenhet az ún. “end-of-dose” akinesia.

*Ellenjavallt* a szer pszichotikus betegeknek, glaukomásoknak, fekélyeseknek (a vérzés veszélye miatt) és malignus melanómában

**Adagolás**A levodopát ma általában perifériás DOPA-dekarboxiláz gátlóval (carbidopa vagy benserazid) együtt adják. A dekarboxiláz gátló vegyület aránya a levodopához 1:10, vagy 1:4 a készítményekben (Sinemet, Madopar). A terápiát a kisebb dózissal (25 mg carbidopa vagy benserazid, 100 mg levodopa) kezdik, naponta háromszor. A dózist fokozatosan emelik. A legtöbb beteg átlagosan 3-4 tablettát igényel naponta a nagyobb hatóanyag tartalmú preparátumokból (25 mg carbidopa vagy benserazid és 250 mg levodopa). Esetenként a mellékhatások csökkentése céljából a kisebb dózisú kombinációval kezelnek és mellé ergot-típusú dopaminerg agonistát (pl. bromocriptin) adnak. Újabban a mozgásszegény, nyelési nehézségekkel küszködő beteg számára előnyben részesítik a levodopa folyékony készítményeit. A levodopa kezelés különösen a hipokinéziát gyógyítja jól, kevésbé hat az izomrigiditásra és a tremorra.

### **b. Dopamin receptor agonisták**

A **bromocriptin** (Parlodel) (hyperprolactinaemia gyógyítására is használt szer), **lizurid**, **pergolid** és a **cabergolin** ergolin-vázis vegyületek, míg a **pramipexol** és a **ropirinol**, valamint az **apomorfin** nem tartoznak az ergolin-vázis csoportba. Főleg a D2-receptorra hatnak mint parciális agonisták.

A dopamin agonisták viszonylag jól felszívódnak a gyomor-bél traktusból. Csúcskoncentrációjukat 1-2 óra múlva éri el a plazmában. A vizelettel, az epével és a széklettel ürülnek. Táplálkozás után adva a gyomor-bélpanaszok (hányinger) kevésbé jellemzőek (mellékhatásaik a levodopáéhoz hasonlóak, de jellemző még rájuk a nappali fáradtságérzet, álmoság).

Különösen hatásosak motoros fluktuációban (“on-off”, “end-of-dose” dyskinesia). Sikeresen alkalmazhatók levodopa+dekarboxiláz gátlóval együtt, de társíthatók amantadinnal és antimuscarin típusú vegyületekkel is. A dopamin agonisták dózisa nagy egyéni ingadozást mutat. Vese és májkárosodás az adható dózist jelentősen befolyásolja. A kezelés elején jelentkező vérnyomáscsökkenés miatt fekvőbetegeken kell a terápiát elkezdeni. A dopamin agonisták alkalmazását kerülni kell terhességben, a bromocriptin nem adható perifériás érbetegségekben, pszichotikus betegekben és szívinfarktusz után.

Az apomorfin a legerősebb és legszelektívebb D1- és D2-receptor-agonista, de alkalmazását hánytató hatása korlátozza, és ezért mindig antiemetikumokkal is társítandó.

### **c. Amantadin (Viregyt)**

Antivirális vegyület (lásd ott), amelynek antiparkinson hatását véletlenül fedezték fel.

Hatásmódja komplex. Fokozza a dopamin felszabadulását az idegvégződésből és gátolja a dopamin visszavételét. Nem kompetitív NMDA antagonist és antikolinerg hatással is rendelkezik.

Oralisan jól felszívódik, plazma csúcskoncentrációját 1-4 óra alatt éri el, plazma felezési ideje 2-4 óra. Vesén keresztül, változatlan formában ürül.

Központi idegrendszeri zavarokat (hallucináció) már terápiás dózisban is okozhat, nagy dózisban görcsöket idéz elő. Fejfájás, keringési zavarok, vizeletretenció, hányinger, hányás is előfordulhat a kezelés során. Epilepsziás és szívbetegek nem kaphatják. Elhagyása csak fokozatosan történhet.

Napi 100 mg dózisban javítja a Parkinson-kór tüneteit, főleg a rigort és a hypokinesziát.

### **d. Monoaminoxidáz (MAO) –gátlók**

A dopamin a MAO-A és a MAO-B enzim közös szubsztrátja. Ennélfogva mindkét izoenzim gátlószeri potenciálisan előnyösek Parkinson-kórban. Az irreverzibilis MAO-A gátlók azonban ún. “sajt-reakciót” idézhetnek elő (lásd antidepresszívumok), ezért nem használatosak a terápiában.

A **selegiline** (Jumex) a MAO-B enzim szelektív gátlószere, nem okoz “sajt-reakciót”, így jó hatású Parkinson-kórban. A selegilin eredeti magyar gyógyszer, melyet számos országban, így az USA-ban is törzskönyveztek és gyógyszerként forgalmazznak.

A selegilin kedvező hatása csak részben magyarázható enzimgátló hatásával. Ehhez hozzájárul dopamin felszabadító és uptake-gátló hatása is. E tekintetben metabolitjai (amfetamin, metilamfetamin) az alapvegyületnél is hatékonyabbak. A selegilin csökkenti az oxidatív károsodást, mivel gátolja a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> termelődését. Olyan kis koncentrációban is neuroprotektív, amilyenben MAO-B gátlást (még) nem idéz elő.

Új szer a **rasagiline**.

Az oxidatív károsodás kivédésére gyökfogók (**E-vitamin**) terápiás alkalmazása is szóba kerül Parkinson-kórban.

#### e.Katechol-O-metiltransferáz (COMT) gátlók

Amíg a MAO a biogén aminok intraneuronális metabolizmusáért, addig a COMT a biogén aminok extraneuronális metabolizmusáért felelős. A dopa-dekarboxiláz enzim gátlása kompenzatórikusan a COMT enzim aktivitásának fokozódását eredményezi, amely 3-O-metildopát képez (3OMD). Ez a vegyület gátolja a levodopa aktív felszívódását a béltraktusból és aktív transzportját a központi idegrendszerbe. Ezért intenzív kutatás folyik alkalmas COMT-gátlók kifejlesztésére Parkinson-kórban. A **tolcapon** sikeres COMT-gátlónak látszott, májtoxicitása miatt azonban Európában kivonták a forgalomból, helyét az **entacapon** látszik betölteni.

### B. CENTRÁLIS KOLINOLITIKUMOK

Történelmileg az *atropin* volt az első antiparkinson szer. A kolinerg antagonisták hatása azonban a levodopával összehasonlítva limitált. Nem javítják lényegesen a hipokinéziát, az izommerevséget, csökkentik viszont a tremor intenzitását. Mellékhatásaik - szájszárazság, székrekedés, fényviszony, látási zavarok, vizeletürítési nehézségek – szinte elviselhetetlenek. Használatuk főleg neuroleptikumok okozta iatrogén Parkinsonizmusnál a jöhet szóba. A **benzatropin** (Cogentin) perifériás hatásai gyöngébbek, szédülés és konfúzió azonban előfordul. Hasonló szerek a **biperiden** (Akineton), a **methixen** (Tremaril) és a **procyclidin** (Kemadrin). A betegek nem minden antikolinerg vegyületre reagálnak jól, nagyok az egyéni érzékenységbeli különbségek.

### C. EGYÉB LEHETŐSÉGEK

A Parkinson-kór kezelésében is új perspektívát nyithat az *össejtbeültetés*. A *noradrenalin prekurzora*, a D,L-treo3,4-dihidroxifenilszerin hipokinéziában szintén jó lehet. Újabb próbálkozás a *spheramine* terápia, amikor levodopa termelő retinális pigment tartalmú epiteliális sejteket zselatin mikrocarrierhez kötve juttatnak a striátumba.

táblázat: Az Alzheimer-kór farmakoterápiás lehetőségei

| Gyógyszer csoport    | Hatásmód    | Vegyület   |
|----------------------|-------------|--|
| kolineszteráz gátlók | Enzimgátlás | rivastigmin, metrifonát, galantamin, donepezil, (tacrin) |

|   |   |  |
|---|---|--|
| kolinerg agonisták                      | muscarinerg, főleg nicotinerger receptor stimuláció | arecolin, pilocarpin, epibatidin, DMAC                     |
| Antioxidánsok                           | oxidatív károsodás kivédése                         | l-deprenyl, $\alpha$ -tocopherol, C-vitamin, ginkgo biloba |
| Nootropikumok                           | vazoprotektív hatás                                 | piracetam, aniracetam, meclophenoxat, dihydroergotamin     |
| Nem szteroid gyulladásgátlók            | Gyulladásgátlás                                     | indometacin, ibuprofen                                     |
| Ösztrogének                             | antioxidáns, trofikus hatás                         | ösztrogén, tamoxifen                                       |
| calcium-csatorna gátlók                 | sejthalál kivédése                                  | nimodipin  |
| Kompleképzők                            | Mg, Zn  | clioquinol   |
| Ampakinek                               | AMPA receptor moduláció                             | fejlesztés alatt   |
| Neuropeptidek                           | interneuronális kapcsolatok fenntartása             | fejlesztés alatt   |
| trofikus faktorok                       | neuroprotektív hatás                                | cerebrolysin, propentofillin, NGF                          |
| $\beta$ - és $\gamma$ -secretase gátlók | $\beta$ -amyloid-40-42 szintézis gátlása            | fejlesztés alatt   |

táblázat: Dopamin agonisták.

| agonista      | D1   | D2   | D3   | D4 | D5 |
|---------------|------|------|------|----|----|
| bromocriptin* | -    | ++   | ++   | +  | +  |
| lisurid*      | +    | ++   | ?    | ?  | ?  |
| pergolid*     | +    | +++  | ++++ | +  | +  |
| cabergolin*   | 0    | +++  | ?    | ?  | ?  |
| ropinirol     | 0    | ++   | ++++ | 0  | 0  |
| pramipexol    | 0    | ++   | ++++ | ++ | ?  |
| apomorfin     | ++++ | ++++ | 0    | 0  | 0  |

\* : ergolin-vázás vegyületek

## Antiepileptikumok

Az *antiepileptikumok* vagy más néven *antikonvulzív (görcsgátló) szerek* elsősorban az epilepszia kezelésére használt gyógyszerek, de alkalmazzák őket más eredetű vázizomgörcsök, a mániás állapotok, a neuropátiás fájdalom és a migrén kezelésére is.

### Az epilepszia típusai

Az epilepszia a populáció 0,5–1%-át érintő, az életminőséget jelentős mértékben rontó megbetegedés, mely *rohamok* formájában jelentkezik. Az epilepsziás roham kialakulásában három, egymást nem kizáró mechanizmust tételeznek fel:

- az agyi serkentő (döntően glutamáttal megvalósuló) neurotranszmisszió fokozódása,
- a gátló (döntően GABA-erg) transzmisszió gyengülése,
- az idegsejtek membránjának kórosan fokozott excitabilitása.

Eredete szerint az epilepszia lehet *primer vagy idiopathiás*, (itt a kiváltó ok nem ismert) illetve *szekunder vagy szimptomatikus*, (poszttrauma, agyi tumor, mérgezés, infekció stb.). Az epilepsziás rohamok lehetnek parciálisak vagy generalizáltak.

- *Az egyszerű parciális rohamban* tudatzavar nincs, izomrángás, szenzoros paraesthesia vagy vegetatív tünetek jelentkeznek.

- *Komplex parciális rohamban* tudatzavar áll fenn (a gondolkodás, az emlékezés, a beszéd, a hangulat és a magatartás zavarai). Leggyakoribb formája a temporális lebenyből kiinduló ún. *pszichomotoros epilepszia*, amelynél a hangulat és magatartás zavarai dominálnak. A *frontális lebenyben* levő gócból kiinduló komplex parciális rohamot kóros testtartás, a beszéd gátlása és a kényszergondolatok jellemzik.

- *A generalizált rohamok* mindig kétoldaliak. *Tónusos-klónusos (grand mal) generalizált rohamban* a beteg hirtelen elveszíti eszméletét, a test izmai kb. 1 percig. tónusosan megfeszülnek, (közben a légzőmozgások szünetelnek, és gyakran vizelet- és székletürítés következik be) majd szinkronizált, klónusos (rángó) görcsök lépnek fel a végtagok területén 1–2 percig. A roham után a beteg tudata lassan tisztul fel.

A főleg gyermekkorban kezdődő *absence (petit mal) rohamban* a beteg tudata hirtelen zavarttá válik de 10–20 másodperc múlva hirtelen visszatér a tudat, és a beteg folytatja a megszakított tevékenységét. Ezt a formát maximum enyhe motoros tünetek kísérhetik.

A *status epilepticus* gyorsan ismétlődő (leggyakoribb tónusos-klónusos generalizált) rohamok soroata. Életveszélyes állapot, mely azonnali orvosi beavatkozást igényel.

A ritkább formák közé tartozik az *atóniás roham* (hirtelen elvesz a posturális kontrollt: a beteg álló helyzetben eleshet, ülő helyzetben előrebukik a feje), és a gyerekekre jellemző, mentális retardációval is társuló *Lennox–Gastaut szindróma*.

Az epilepszia állatkísérletekben in vivo kémiai anyagok beadásával (pl. alumíniumoxid, kánsav, pilocarpin, pentetrazol) vagy elektrosokkal vagy az ún. „kindling” módszerrel (az amigdalaiba ültetett elektródokon keresztül alkalmazott kis intenzitású, de rendszeres elektromos ingerlés) váltható ki. A transzgenikus vagy ún. knock out egerek bizonyos génihiány miatt produkálnak epilepsziás rohamokat, de e betegség in vitro izolált agyszeletek vagy izolált agyi neurontenyészetek segítségével is modellezhető.

## Hatásmechanizmus

Az antiepileptikumok három fő és egy másodlagos mechanizmus révén fejthetik ki terápiás hatásukat.

- a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornák gátlása
- a T-típusú feszültségfüggő  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornák blokkolása
- az endogén GABA gátló hatásának erősítése
- a glutamátfelszabadulás gátlása, vagy glutamátreceptor-altípusok blokkolása (másodlagos)

### A feszültségfüggő $\text{Na}^+$ -csatornák gátlása

A legelterjedtebb hatásmechanizmus, számos antiepileptikum (*phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, topiramate, zonisamide, lamotrigine*) gátló hatást fejt ki az idegsejtek membránjában levő *feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornákra* (hasonlóan a helyi érzéstelenítőkhöz és az antiaritmiás szerek egyik csoportjához).

Ezen antiepileptikumok elsősorban az *inaktív állapotú csatornákhöz kötődnek*, és megnyújtják ezek *refrakter periódusát. megnyúlik*, és az epilepsziás gócban levő neuronok kórosan magas tüzelési frekvenciája csökken.

E szerek hatásának fontos jellemzője az *aktivitás- vagy más néven frekvenciafüggő gátlás* (ún. „use-dependence”). Ez azt jelenti, hogy minél nagyobb frekvenciával működik egy neuron, azaz minél gyakrabban alakulnak ki membránjában akciós potenciálok, annál nagyobb mértékű a szer  $\text{Na}^+$ -csatornára kifejtett gátló hatása. Az aktivitásfüggő gátlásnak klinikai jelentősége van, mert míg a magas frekvenciával működő epilepsziás gócban jelentős a szerek gátló hatása, addig az agy egyéb területein a normál intenzitású idegi aktivitás nem vagy alig gátlódik.

A  $\text{Na}^+$ -csatornát gátló szerek elsősorban a parciális rohamokban és a tónusos-klónusos generalizált rohamban hatásosak, absence típusú rohamban nem.

### A T-típusú feszültségfüggő $\text{Ca}^{2+}$ -csatornák blokkolása

Az antiepileptikumok e csoportjának (*ethosuximide, trimethadione, valproate, zonisamide, valószínűleg lamotrigine*) jellemzője, hogy képesek *blokkolni az alacsony küszöbű, T-típusú feszültségfüggő  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornákat*. Főleg absence rohamokban jók.



## Az endogén GABA gátló hatásának potencírozása

Az antiepileptikumok harmadik lehetséges hatásmechanizmusa a *GABA közvetítette gátló hatás fokozása*. Ez történhet a *GABA<sub>A</sub>-receptorok pozitív modulációja* révén (*benzodiazepinek, barbiturátok*) vagy a *GABA-erg transzmisszió általános fokozásával*: a *GABA neuronális szintézisének serkentése, visszavételének vagy lebomlásának gátlása* révén (*valproate, tiagabine, vigabatrin, topiramate*).

## Glutamát-receptorgátlók

A *lamotrigine* képes *csökkenteni a glutamátfelszabadulást*, míg a *phenobarbital* és a *topiramate* *AMPA-receptor-antagonista* hatást is produkál.

## Osztályozás

Többféle felosztás lehetséges, de leggyakrabban a roham klinikai jellege alapján történik:

- Elsősorban parciális rohamokban és tónusos-klónusos generalizált rohamokban hatékony szerek
- Csak absence típusú generalizált rohamokban hatékony szerek
- Széles spektrumú antiepileptikumok
- A status epilepticus és a nem epilepsziás görcsök kezelésére használt szerek

## Elsősorban parciális rohamokban és tónusos-klónusos generalizált rohamokban hatékony szerek

Állatkísérletekben ezen szerek nem hatnak a pentetrazol kiváltotta görcsökre, de hatékonyak az elektromos ingerlés okozta rohamok esetében.

## Hidantoin származékok

**Fenitoin (diphenylhydantoin)** az első olyan szer volt, amely terápiás dózisban viszonylag mentes volt a szedatív hatástól.

Hatásmechanizmus A feszültségfüggő  $Na^+$ -csatornák működését *aktivitásfüggően gátolja*. Magasabb koncentrációban blokkolja a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatornákat is, csökkentve a neurotranszmitter-felszabadulást.

Farmakokinetika Per os adva általában jól felszívódik, erősen kötődik a plazmafehérjékhez, és döntően metabolizmus révén eliminálódik a májban. Fontos, hogy nagyobb adagoknál (> 300 mg/die) az addig elsőrendű kinetikájú elimináció zérórendűvé válik (időegység alatt nem egy bizonyos százalék, hanem csak egy bizonyos mennyiség bomlik le), így ilyenkor a szer felezési ideje 6–24 órától akár 5 napra is megnyúlhat. A szernek enziminduktor hatása is van.

Mellékhatások Fejfájást, szédülést, ataxiát, nystagmust, kettőslátást okozhat, de előnye, hogy terápiás dózisokban alig szedál. Jellegzetes mellékhatása a *gingiva hyperplasiája*. A fentiekén kívül gastrointestinalis panaszok, hirsutismus, megaloblastos anaemia és oszteomalacia is előfordulhat. Teratogén hatású (a farkastorok, nyúlajak, a csontok, izomrendszer és a béltraktus fejlődési rendellenességei gyakrabban fordulnak elő) Nagyobb adagok intravénás bevétele kardiovaszkuláris komplikációkat (szívritmuszavarok, vérnyomáscsökkenés) okozhat.

Nagyszámú gyógyszerrel mutat együtthatást, főleg enzimoinduktor volta miatt csökkenti pl. az antikoncipiensek hatékonyságát.

Terápiás indikációk és adagolás Per os adva *parciális rohamok* és *tónusos-klónusos generalizált roham* kezelésére használatos, 200–500 mg-os napi adagban. Intravénásan *status epilepticus* kezelésére használják, és *antiaritmiás* szerként is alkalmazzák.

**A posfenitoin** a fenitoin vízdoldékonyabb (foszfátészter) pro-drugja, amelynek nátriumsója iv. vagy im. injekcióban adható *status epilepticus* kezelésére; előnye, hogy kevésbé kardiotoxicus.

## Iminostilbénészármazékok

**A carbamazepint** 1964 óta használják trigeminus neuralgia kezelésére, antiepileptikus hatását több mint egy évtizeddel később ismerték fel. Kémiaileg a triciklikus antidepresszánsokhoz (imipramin) hasonlít.

Fő hatásmechanizmusa ugyanaz, mint a phenytoiné: a feszültségfüggő  $Na^+$ -csatornák aktivitásfüggő gátlása (más mechanizmusokat is leírtak, de ezek szerepe bizonytalan).

Farmakokinetika Orálisan adva felszívódásának mértéke kielégítő, de egyéni ingadozásokat mutat. Jelentős mértékben metabolizálódik a májban, van egy *aktív metabolitja is*. Ez a szer is erős enziminduktor, emiatt plazma felezési ideje a kezdeti 36 órától 20 óra alá csökkenhet.

Mellékhatásai a szédülés, kettőslátás, ataxia, vízretenció, allergiás reakciók (bőrkiütések vagy agranulocytosis). Teratogén hatása is lehet. E nziminduktor volta miatt gyorsítja sok más gyógyszer (pl. fogamzásgátlók, acenokumarol) lebontását.

Terápiás indikációk és adagolás; Különösen hatékony *pszichomotoros epilepsziában*. Átlagos napi adagja 600–1200 mg (három részletben, a retard preparátum napi kétszer adandó). Alkalmazható *trigeminus neuralgiában*, az *akut alkoholelvonás tüneteinek a mérséklésére*, valamint *mániás depresszióban*, és krónikus fájdalomban is (mint adjuváns szer).

Az **ocarbazepine** az előbbi keto-analógja, amely az újabb antiepileptikumok (I. lejjebb) csoportjába is besorolható. Aktív metabolitjának felezési ideje 12 óra, napi adagja 600–1800 mg, két részletben. és Hatásmechanizmusa és javallata megegyezik a carbamazepinével, de ritkábban okoz allergiás reakciókat és kevésbé erős enziminduktor.

## Barbiturátszármazékok

A **fenobarbitál** majdnem száz éve használt antiepileptikum, a hosszú hatású barbiturátok jellegzetes képviselője.

Hatásmechanizmusa A szer sajátossága, hogy részlegesen tolerálható szedáció mellett hatékony antiepileptikum. A GABA *gátló* transzmitter  $GABA_A$ -receptoron kifejtett hatásának *potenciózásával* hat,

de a *glutamát AMPA-receptorának blokkolásával* a serkentő transzmisszió gyengüléséhez is eredményezi. Nagyobb adagban a fenitoinhoz hasonlóan a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornákra is hat (gátlólag).

**Farmakokinetika** Per os fel szívódása lassú. Háromnegyede a májban metabolizálódik, egynegyede változatlan formában ürül a vizelettel. Felezési ideje hosszú: 100 óra, de ez később csökkenhet, lévén a gyógyszer erős enzimoinduktor, mely saját lebontását – is – elősegíti.

**Mellékhatások** Leggyakoribb mellékhatása a szedáció, ami a kezelés megkezdésekor jelentős lehet, de idővel tolerancia alakul ki iránta (néha gyermekekben paradox módon izgatottság, időseknél zavartság alakulhat ki). Megaloblastos anaemia, osteomalacia és allergiás reakciók is előfordulhatnak, és a szer potenciálisan teratogén. Tartós szedése során tolerancia és dependencia kialakulásával kell számolni. Enzimoinduktor hatása farmakokinetikai interakciókhoz és porphyria fellángolásához vezethet.

**Terápiás indikációk és adagolás** *Parciális rohamok és tónusos-klónusos generalizált roham* kezelésére használatos. Átlagos adagja 100–200 mg naponta egyszer. Intravénás injekcióban a *status epilepticus* kezelésére is alkalmas.

A **primidon** szerkezetileg a fenobarbitálhoz, hatásmechanizmusát illetően viszont a phenytoinhoz hasonlít, mivel valószínűleg a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornák *aktivitásfüggő gátlója*. Per os 8 óra, és két *aktív metabolit*tá alakul át, amelyek közül az egyik a *fenobarbitál* (mely így eltérő hatasmódú metabolitként járul hozzá a terápiás hatásához). **Mellékhatásai:** szedáció, szédülés, ataxia, kettőslátás, nystagmus, hányás, megaloblastos anaemia, osteomalacia. *Parciális rohamok és tónusos-klónusos generalizált roham* kezelésére használatos, napi adagja 250–1500 mg két részletben.

## Egyéb szerek

Az ide sorolható szerek (a sulthiamot leszámítva) az *utóbbi 10–15 évben* kerültek forgalomba, ezért sok szempontból csak részlegesen ismertek és drágák. Hatásmechanizmusuk többféle lehet, de mindegyik *parciális rohamokban és/vagy tónusos-klónusos generalizált rohamban* hatékony (kivéve a más formákban is hatásos lamotrigint). A hagyományos antiepileptikumokhoz viszonyítva *toxicitásuk kisebb és kevesebb gyógyszeres interakciójuk van*.

A **sulthiam** ritkán alkalmazott szer, kombinációkban, vagy önállóan *gyermekek speciális epilepsziaformáiban* használatos.

A **vigabatrin** a *GABA-transzamináz irreverzibilis gátlása* révén csökkenti a GABA intraneuronális metabolizmusát, ezáltal megnövelve a felszabadítható GABA mennyiségét. Kismértékben a GABA neuronális uptake mechanizmusát is gátolja. **Mellékhatásként** szedációt, zavartságot, depressziót, pszichotikus reakciókat és súlygyarapodást okozhat, valamint (hosszú távú alkalmazása során) irreverzibilis látótérkiesést is. Tartalék gyógyszer más szerekkel nem befolyásolható *parciális rohamok* kezelésére.

A **tiagabine** a *GABA neuronba való visszavételét gátolja*. Jól felszívódik és jelentős mértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Fontosabb **mellékhatásai** a szedáció, szédülés, ataxia és zavartság. *Parciális rohamok* kiegészítő kezelésére használatos.

A **gabapentin** szerkezetileg a GABA-hoz hasonlít. Hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, feltételezik, hogy a GABA nem vezikuláris felszabadulását váltja ki, gátolja a neuronális GABA uptake-et, illetve

fokozza a neuronok GABA-szintjét. Orális biodisponibilitása kb. 50%-os. Változatlan formában ürül a vesén át, részben emiatt nincsenek interakciói.

Mellékhatásként szedációt, szédülést, ataxiát, tremort, fáradékonyságot és testsúlynövekedést okozhat, de hosszú távon jól tolerálható szer. Parciális és tónusos-klónusos generalizált rohamokban adagja 900–2400 mg/die 3 részletben. Bevált akut *mániában* és a *neuropátiás fájdalom* két formájában: a postherpeticus neuralgiában és a diabeteses neuropátiában is. Migrénprofilaxisra is jónak tűnik.

A **topiramát** egy monoszacharid, mely a *feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornák gátolja*, a *GABA hatását fokozza*, és az *AMPA-receptorokat gátolja*. Mellékhatásai: szedáció, szédülés, zavartság, memóriazavar, súlycsökkenés és vesekőképződés. Migrénprofilaxisra is tesztelik.

A **zonisamid** egy szulfonamid származék. *Gátolja a feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornákat és a T-típusú Ca<sup>2+</sup>-csatornákat is*. Az előbbi mechanizmusnak megfelelően hatékony *parciális és tónusos-klónusos generalizált rohamokban*. Mellékhatásként szedációt, szédülést, súlycsökkenést és vesekőképződést okozhat.

A **felbamát** szerkezetileg egy szorongásoldóhoz, a meprobamáthoz hasonlít, hatásmechanizmusa pontosan nem ismert. Mellékhatásai (aplasztikus anémia és hepatitisz) miatt tartalékszernek minősül, leggyakrabban a más szerekkel nem kezelhető *Lennox–Gastaut szindróma* terápiájában használják.

A **levetiracetám** szerkezetileg a piracetamhoz hasonlít, hatásmechanizmusa nem ismert. Enziminduktor szerek metabolizmusát nem befolyásolják, ami egyedi ezen csoportban. Mellékhatásai a szedáció és szédülés. *Parciális rohamok* kezelésére használják, általában kombinációkban.

### **Csak absence típusú generalizált rohamban hatékony szerek**

Az ide tartozó szerek *gátolják a T-típusú feszültségfüggő Ca<sup>2+</sup>-csatornákat*. Tónusos-klónusos generalizált rohamot provokálhatnak, ezért csak petit malban indikáltak. Állatkísérletekben ezek a szerek gátolják a pentetrazollal kiváltott görcsöket, de nem csökkentik az agy elektromos ingerlésével kiváltott görcsök intenzitását és tartamát.

**Az ethosuximid** orálisan adva jól felszívódik, felezési ideje 40 óra. A valproate gátolja a metabolizmusát és ezáltal fokozza a hatását. Absence rohamban elsőként választandó szer.

Mellékhatásai: Epigastriális fájdalom, anorexia, hányás, fejfájás, szédülés, csuklás és allergiás reakciók. is előfordulhatnak. Átlagos napi adagja 500–1500 mg.

A **trimethadion** hasonló hatásmechanizmusú szer. Felezési ideje 16 óra, de aktív metabolitja ( a dimethadion) esetében 10 nap. Sok és gyakori mellékhatása van: szedáció, hemeralopia, bőrre és vérképzőszervekre lokalizálódó allergiás reakciók jellemzik, továbbá teratogén is. Kedvezőtlen farmakokinetikája és toxicitása miatt csak az ethosuximid hatástalansága esetén alkalmazzák.

### **Széles spektrumú antiepileptikumok**

Azok a gyógyszerek tartoznak ebbe a csoportba, amelyek nemcsak parciális rohamokban és a generalizált rohamok tónusos-klónusos formájában, hanem absenceben és egyéb formákban is hatásosak.

### **Valproinsav (Acidum valproicum) és sói (a valproátok)**

Gyógyszerként a valproinsav illetve annak nátrium- vagy magnéziumsója használatos. Hatásmechanizmus A feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornákra kifejtett gátló hatás magyarázhatja a hatékonyságát parciális rohamokban és a tónusos-klónusos generalizált rohamban. Absence rohamban kifejtett terápiás hatásának mechanizmusa a T-típusú feszültségfüggő  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornák gátlása. Tartós szedésekor megjelenő kései hatása, hogy megemeli az agyban a GABA szintjét.

Farmakokinetika Szájon át bevive jól felszívódik, 90%-ban kötődik a plazmafehérjéhez. A májban metabolizálódik (aktív metabolitjai is vannak), felezési ideje 15 óra.

Mellékhatásai leggyakrabban gasztrointesztinális (hányinger, hányás, hasi fájdalom) jellegűek. Előfordulhat még súlygyarapodás, tremor, valamint a haj elvékonyodása és megritkulása. Allergiás mechanizmussal trombocitaszámcsökkenést és májkárosodást is okozhat. A súlyos hepatotoxicitás ritka ugyan, de akár fatális kimenetelű is lehet kisgyermekekben. Ez a mellékhatás limitálja leginkább a szer használatát. Teratogén hatása is van, és nagyszámú gyógyszerinterakció (pl. más antiepileptikumokkal) jellemzi.

Javallatok és adagolás Parciális rohamokban, a generalizált rohamok tónusos-klónusos és absence típusában, valamint myoclonusban és atóniás rohamokban is alkalmazzák. Átlagos adagja 1000–2000 mg/die három részre elosztva. Retard készítmény a **divalproex-natrium** (a valproinsav és Na-valproát 1:1 arányú keveréke). A valproinsav hatásos akut mániában, nátriumsóját pedig migrénes roham megelőzésére is használják.

### **Benzodiazepinek** (lásd még nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentők)

Hatásmechanizmus A benzodiazepinek fokozzák a GABA hatását a  $\text{GABA}_A$ -receptoron. Nagyobb koncentrációban egyes szerek, (pl. a diazepam) a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornákat is gátolják. Hirtelen megvonás esetén állapotromlásra vagy akár status epilepticus kialakulására kell számítani.

Terápiás javallatok és adagolás A **clonazepam** elsősorban absence rohamok, myoclonus és infantilis spasmus, másodsorban parciális és tónusos-klónusos generalizált roham kezelésére használatos 1–10 mg/die dózisban naponta egyszer; intravénásan adható status epilepticusban is. A **clorazepate komplex parciális rohamok**, a **nitrazepam** pedig többek között myoclonus és infantilis spasmus kezelésére alkalmas: 5–25 mg/die 2–3 részletben adva. A **clobazam** többféle rohamtípusban adható (leggyakrabban kombinációban) 20–60 mg/die dózisban naponta egyszer. A **diazepam** és a **lorazepam** elsősorban status epilepticus intravénás kezelésére alkalmazható, utóbbi előnye a hosszabb hatástartam.

### **Lamotrigine**

Hatásmechanizmus Az újabb antiepileptikumokhoz tartozó lamotrigine a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatornákat gátolja aktivitásfüggő módon, és képes csökkenteni a glutamátfelszabadulást is.

Farmakokinetika Per os jól felszívódik a béltraktusból. Az enzimoinduktor antiepileptikumok serkentik, míg a valproinsav gátolja metabolizmusát.

Mellékhatásai (fejfájás, szédülés, ataxia, kettőslátás, hányinger, allergiás reakciók) általában ritkák.

Javallatok és adagolás Hatásmechanizmusának jellegéből eredően jó *parciális és tónusos-klónusos generalizált rohamokban*. *Absence rohamokban* is hatékony, valószínűsíthetően a *T-típusú feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatornákat is gátolja*. Hatásos lehet *myoclonusban, atóniás rohamban* és *Lennox–Gastaut szindrómában* is. Alkalmazható monoterápiában vagy más szerrel kombinálva is. Átlagos adagja 300–500 mg/die egy vagy két részletben. *Mániás depresszióban* hangulatstabilizálóként adható.

Az **acetazolamid** (lásd még diuretikumok) karboanhidrázgátló diuretikum és fekélyellenes szer, amely (nem teljesen ismert módon) az epilepszia legtöbb fajtájában hatásos, de ezen hatásával szemben (is) gyorsan kialakul a tolerancia. Gyakorlatilag csak egy speciális kórformában, a *menstruáció kapcsán súlyosbodó epilepsziában* alkalmazzák.

## **A status epilepticus és a nem epilepsziás rohamok kezelésére használt szerek**

### **Status epilepticusban használt szerek**

A status epilepticus *tónusos-klónusos formájában* elsőként általában **benzodiazepint** adnak intravénásan: **diazepam** (egyszeri adag 10 mg, amely többször ismételhető), **clonazepam** (1–4 mg) vagy a hosszabb hatástartamú **lorazepam**. A további kezelés részeként adható **fenitoin** (250 mg) vagy **fosfenitoin** (75 mg), illetve **fenobarbitál** (100–400 mg). Amennyiben e szerek hatástalanok, általános érzéstelenítés alkalmazása jöhet szóba. *Absence típusú* status epilepticusban **benzodiazepin** vagy **valproát** intravénás adása indokolt.

### **Nem epilepsziás, vázizomgörcssel járó állapotokban használt szerek**

Meningitisz, encephalitisz tüneteként, gyógyszer túladagolásban, tetánuszban, valamint kisgyermekekben láz hatására görcsök alakulhatnak ki, amelyek kezelése intravénás **diazepammal**, **lorazepammal** vagy **fenobarbitállal** történik.

## **Általános megfontolások az antiepileptikumok klinikai alkalmazásával kapcsolatban**

- A jelenleg rendelkezésre álló szerek a betegek 70–80%-ában eredményeznek javulást.
- Ajánlatos az alkalmazott szerek plazmaszintjének rendszeres ellenőrzése.
- Az antiepileptikum megvonása fokozott görcskészséget indukálhat, erre a lehetőségre gondolni kell pl. más szerre való áttérés megtervezésekor.
- Számos szer az enzimoinduktor hatása révén csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatékonyságát.

*Terhesség és antiepileptikumok.*

- Amennyiben egy terhes nő rendszeres és súlyos, magzati hypoxiával járó epilepsziás rohamai más szerrel nem kontrollálhatók, a kisebbik rossz választásának elve alapján teratogén hatású gyógyszer alkalmazására is sor kerülhet, a teratogén hatásnál nagyobb valószínűséggel bekövetkező magzati hypoxiás károsodás elkerülése céljából. Természetesen egy ilyen súlyos következménnyel járó terápiás döntés meghozatala alapos megfontolást és előzetes kivizsgálást, valamint számos gyógyszer kipróbálását igényli.
- Terhesség alatt csak monoterápia jöhet szóba a lehető legalacsonyabb dózisban.
- A folsav csökkenti a magzatban a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatát, ezért adása epilepsziával kezelt terhesekben hangsúlyozottan indokolt.
- Fontos az enziminduktor hatású szerrel kezelt epilepsziás terhesek K-vitamin-szupplementációja az utolsó hónapban, a vérzékenység elkerülése céljából.

## Ópioid agonisták és antagonisták

A *fájdalom* a betegségek talán leggyakoribb tünete, ugyanakkor a szervezet természetes figyelmeztető mechanizmusa — Hippokratész egyenesen az „élet házőrző kutyájának” nevezte —, mégis sokszor csillapítanunk kell. Az akut fájdalom csillapítása az egyik legfontosabb tüneti kezelés, krónikus fájdalomban vagy gyógyíthatatlan betegségek előrehaladott stádiumában pedig a palliatív kezelés gyakran az egyetlen beavatkozási lehetőség.

A fájdalomcsillapításnak igen nagy a gyakorlati jelentősége, mert a fájdalom jelentősen rontja az életminőséget és újabb kutatások szerint a krónikus fájdalom nagyszámú agyi idegsejt pusztulását is okozza.

A fájdalomcsillapítás iránti igény egyidős az emberiséggel. Az ópiumot az ókori sumérok is ismerték, használták „orvosi” célokra: fájdalomcsillapításra, altatásra és hasmenés ellen. A mák orvosi alkalmazására már az az Ebersz papiruszokon (i. e. 1600-1500) is említés történik.

Az *opioidek* a ma ismert *leghatékonyabb* fájdalomcsillapítók (az angol szakirodalomban „strong analgesics” néven jelölik őket).

### A fájdalom általános jellemzői

A fájdalommal foglalkozó orvostudományi ágat *algeziológiának* hívják.

A fájdalom keletkezése, transzmissziója és centrális transzformációja, tudatosulása a *nocicepció*. Fájdalmat felvevő szabad idegvégződéseket — *nociceptorokat* — minden szövetben találunk. A fájdalom legtöbbször szövetkárosodás vagy sérülés eredménye, létrejöttében a *fájdalommediátorok* fontos szerepet játszanak. *Agyulladás* növeli a szövetek fájdalomérzékenységét, csökkentve az ingerküszöböt.

### **a. Fájdalompályák és központok**

A akut fájdalomért általában az  $A_{\text{delta}}$  rostok a felelősek, míg a tompa, diffúz fájdalomért a C-rostok. Ezek szállítják a fájdalom ingerületét a gerincvelő hátsó szarvába, a substantia gelatinosa-ba. Innen a másodrendű neuronok szállítják tovább a fájdalom- és hőimpulzusokat együtt a lateralis tractus spinothalamicus segítségével a thalamusig, ahol a fájdalom-input integrációja megy végbe.

Az átkapcsolódás után a rostok kisebb része a putamen, a nucleus caudatus és a pallidum felé halad, ez a *subcorticalis fájdalompálya*. A rostok többsége a thalamocorticalis pályán az *agykéregbe* jut, és itt megtörténik az információk feldolgozása és tudatosulása. Ez azonban nem azonos a fájdalommal, mert a fájdalmat kísérő affektív emocionális komponens szubjektív tapasztalatokon alapul és rendkívül nagy individuális különbségeket mutat.

A kérgi areáknak a fájdalom pontos, szubjektív interpretálásában van szerepük. Ha sebészi úton szakítják meg az összeköttetést a kéreg és az agy többi része között — prefrontális leukotómia —, a fájdalom pszichés megélése elmarad.

A *felszálló nociceptív pálya* mellett működik egy *leszálló gátló rendszer* („endogén analgetikus rendszer”), amely *gátolja a fájdalmas impulzus terjedését* a felszálló pályákon (Melzack „kapu”-teóriája). A *periaqueductalis szürkeállományban* (PAG, az ópoidok egyik fő anatómiai támadáspontja) történik ezen leszálló gátló pálya aktivációja, de a nucleus raphe magnus, a locus coeruleusból eredő noradrenerg pályák, valamint a GABA is szerepet játszik a leszálló pálya gátló funkciójában.

Feltételezések szerint az ópoidok nem izgatják direkt a leszálló rostokat, hanem — mivel gátolják a spontán GABA release-t a lokális GABA-erg interneuronokból — dezinhibíciót okoznak, azaz megszüntetik a GABA gátló hatását. Valószínű, hogy az electroanalgezia vagy az akupunktúra alkalmazásakor ez a kapukontroll zárja az ingerek útját, feltehetően az endogén ópoid rendszer aktiválása útján.

### **b. A fájdalom kémiai mediátorai (algogén szubsztanciák, „fájdalomanyagok”)**

A szövetek sérülése, izgatása vagy megváltozott metabolizmusa következtében endogén kémiai anyagok szabadulnak fel, amelyek ingerlik a fájdalomreceptorokat és így fájdalmat váltanak ki.

A P anyag (substance P) fontos tachykinin transzmitter, amely az  $NK_1$ -receptoron, a hozzá hasonló neurokinin-A pedig az  $NK_2$ -receptorokon hat.

A prosztaglandinok közül a  $PGE_1$  és a prosztaciklin direkt izgatják a nociceptorokat, a  $PGE_2$  pedig fokozza a P-anyag felszabadulását a szenzoros idegből és fokozza szerotonin és bradykinin algogén hatását.

Az adenosin  $A_1$  receptorainak aktivációja analgéziát okoz (feltehetően a leszálló purinerg gátló pálya  $A_1$  receptorain keresztül, mert az  $A_2$  receptorok aktivációja nociceptív hatású, elsősorban a szívben). ATP és az ADP elsősorban az ischémiás fájdalom közvetítésében játszanak szerepet, főleg a  $P_{2X3}$  receptor közvetítésével.



A capsaicin (a paprika csípős anyaga) a szelektíven izgatja a nociceptív végződéseket. E hatást a vanilloid (VR1) receptorhoz kötődve fejt ki. Hasonló potens VR1 agonista a resiniferatoxin, és kötődik ezen receptorokhoz az anandamid (endocannabinoid) is. Ugyancsak izgatja ezen receptorokat az alacsony pH.

Újabb kutatások szerint a stimuláló transzmitterek közül a primer afferens neuronokból felszabaduló, AMPA receptorokhoz kötődő glutaminsav felelős a gyors szinaptikus transzmisszióért a gerincvelői első szinapszisban, míg az NMDA receptornak a lassúbb válaszban van szerepe.

A bradykinin PG-t szabadít fel, s így a nocicepcióban erős „ön-szenzitizáló” hatása van.

A bradykinin specifikus antagonistáját, a fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatású **icatibant** nemrég fedezték fel, és ez a vegyület új perspektívákat nyithat az újabb fájdalomcsillapítók kifejlesztésében.

A serotonin és a hisztamin a gyulladásban játszott fontos szerepük mellett fájdalmat is képesek kiváltani.

A tejsav, és a K<sup>+</sup> szintén főleg az ischemiás fájdalom közvetítésében játszanak szerepet.

Főleg a gyulladásos eredetű fájdalomban játszanak szerepet a citokinek és a a szenzoros neuronok által szintetizált nitrogén-monoxid is.

### c. Fájdalomtípusok

Élettani szempontból beszélhetünk *fiziológiás és patológias* fájdalomról.

Ez utóbbi lehet *neuropátiás (idegi)* eredetű vagy lehet *nociceptív (szöveti)*, amely eredetét tekintve lehet *szomatikus* (bőr/mély szövetek) vagy vagy *viscerális* (a belső szervekből).

A fennállás időtartama szempontjából beszélhetünk *akut* és *krónikus* fájdalomról. Az *akut* fájdalom rövid ideig tartó, könnyen lokalizálható, az inger intenzitásával arányos fájdalomtípus. Elsősorban figyelmeztető szignálként funkcionál. A *krónikus* fájdalom (kritériuma, hogy több mint 6 hónapig tart), lehet konstans, mint pl. a rákos fájdalom, vagy intermittáló, mint pl. a migrén vagy az angina pectoris. A neuropátiás fájdalom általában ide tartozik. Ugyancsak ide tartoznak a normál fiziológiás folyamatok aberrációjának felfogható kóros fájdalomtípusok mint *hyperalgesia* (enyhe inger erős fájdalmat vált ki), *allodynia* (fájdalmatlan ingerek fájdalmasak) vagy „*fantom*” *fájdalom* (paraesthesiák) -alakulhatnak ki.

Krónikus fájdalomban a centrális pályák hiperexcitabilitása folyamán, az ingerek szummálódása következtében az akciós potenciál progresszív növekedése („wind up”) lép fel. E jelenségben a glutamát receptoroknak (NMDA) van fontos szerepük (az NMDA antagonisták- pl. dizocilpin- gátolják nemcsak a gyulladásos, hanem az ischemiás és neuropátiás fájdalmakat is). Ezt a fokozott ingerlékenységet a nociceptív input pre-emptív (megelőző) blokádjával -pl. helyi érzéstelenítőkkel- ki lehet védeni. Sok algeziológus véli a fentiek alapján, hogy az opioidok, helyi érzéstelenítők és NMDA antagonisták kombinációja a jövő fájdalomcsillapítója lehet.

### d. A fájdalomcsillapító hatás vizsgálata.

Állatkísérletes model több is létezik, *emberen* viszont a klinikai farmakológus egy vegyület hatékonyságát általában nem közvetlenül a patológiás fájdalom (akut műtéti seb fájdalom vagy krónikus fájdalom, pl. rák) tesztjén vizsgálja, hanem kísérletesen előidézett fájdalmat próbál csillapítani.

A kísérletekben alkalmazott fájdalomingerek lehetnek: hő- (hideg, meleg), elektromos, mechanikai és kémiai ingerek. Fontos követelmény, hogy mindig ugyanaz a személy végezze a vizsgálatot. A betegnek egy ún. vizuális analóg skálán (VAS: hossza 10—20 cm, 0-100-ig terjedő beosztással) — melynek egyik végpontja a „kibírhatatlan”, másik a „fájdalommentes” — kell értékelni fájdalmának erősségét.

A fájdalom intenzitásának megítélésében igen nagy egyéni különbségek vannak. Ugyanolyan erősségű fájdalmat egyesek kibírhatatlannak tartanak, mások éppen hogy érzékelnek. Hozzájárul ehhez, hogy a fájdalomküszöböt, a percepciót számos emocionális és affektív faktor is befolyásolja.

### **e. A fájdalomkezelés alapelvei**

Elsősorban a fájdalom kiváltó okát, az *alapbetegséget kell kezelni* (etiológiai terápia), a *fájdalomcsillapítás tüneti kezelés, bár esetenként nagyon fontos.*

*A fájdalom csillapítására alkalmazható eljárások :*

- gyógyszerek
- noninvazív eljárások (pl. TENS = transcutan elektromos ideg ingerlés)
- regionális idegblokádok (perifériás idegek, szimpatikus ganglionok)
- idegsebészeti eljárások (chordotomia, thalamotomia)
- pszichoterápia stb.

**A gyógyszeres beavatkozás** a fájdalompercepció különböző szintjein valósulhat meg (multimodális fájdalomcsillapítás):

- a fájdalomreceptorok szenzitizációjának elkerülése nem szteroid és szteroid gyulladásgátlókkal
- a fájdalomszignál továbbítás megakadályozása a fájdalomreceptorokban helyi érzéstelenítőkkel
- a fájdalom megszüntetése centrálisan ható ópoidokkal vagy általános érzéstelenítőkkel (anaestheticumokkal)

a fájdalompercepció módosítása adjuváns szerekkel (pszichoaktív gyógyszerekkel (anxiolitikumok, antidepresszánsok stb.), antikonvulzívumokkal

## A fájdalomcsillapítók felosztása

- **Ópioidok** A fájdalomcsillapítók egyik fő csoportja : az „erős” (major), **ópioid** fájdalomcsillapítók (pl. morfin). Ezeket a szereket régebben „kábitó” fájdalomcsillapítóknak is nevezték, jellegzetes m ellékhatásuk miatt.
- **Nem szteroid gyulladáscsökkentők** A másik fő csoport a „gyenge” (minor, nem ópioid) fájdalomcsillapítók – a nem szteroid gyulladásgátlók- csoportja (lásd a nem szteroid gyulladásgátlók c. fejezetet).
- **Adjuváns szerek** A fájdalomcsillapító terápiát un. *adjuváns* szerekkel egészíthetjük ki. E gyógyszereknek nincs fájdalomcsillapító hatásuk, de fokozzák a fájdalomcsillapítók hatását.

## Az opioidok felosztása

*Eredetük alapján lehetnek :*

- **Természetes ópioidok** Ide tartoznak a *fehér mákban* (*Papaver somniferum*) előforduló ópiumalkaloidok (morfin, kodein), valamint az emberi és állati szervezetben termelődő *endogén ópioidok* (pl. enkephalinok, endorphinok, dynorphinok)
- **Félszintetikus származékok** A morfin, kodein és a tebain kémiai szerkezetéből kiindulva előállított származékokat (pl. etilmorfin, heroin, buprenorfin) soroljuk ide
- **Szintetikus származékok** Különböző kémiai szerkezetű, szintetikusan előállított vegyületek (pl. morfinánok, difenilheptánok, benzomorfinok) tartoznak ide.

*Az opioid receptorokhoz való kötődésük alapján lehetnek :*

- **Teljes („full”) agonisták** Maximális farmakológiai hatás elérésére képesek
- **Parciális agonisták** Egyes opioid receptortípusokon agonista, másokon antagonistahatású vegyületek tartoznak ide, melyek a maximális farmakológiai hatást valamennyi receptor elfoglalása esetén sem érik el.
- **Tiszta antagonisták** Csak antagonistahatásokkal rendelkeznek minden receptortípuson.

## Hatásmechanizmus

### I. ÓPIOID RECEPTOROK

Ma elfogadottan háromféle —  $\mu$  - (mü),  $\kappa$  - (kappa) és  $\delta$  - (delta) — ópioid-receptortípust különböztetünk meg. Újabban ezek altípusokra ( $\mu_1, \mu_2, \kappa_1, \kappa_2, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$ ) - is felosztják.

*Kevert agonista/antagonistáknak vagy parciális agonistáknak* nevezzük azokat a vegyületeket, amelyek az egyik receptortípuson agonisták, de egy másikon antagonisták.

Az ópioid agonista aktivitás kritériuma a naloxonnal való antagonizálhatóság (legérzékenyebbek a naloxon antagonistá hatására a mu-, kevésbé a kappa-, ill. delta-agonisták).

Ma már meglehetősen jól definiált azoknak a farmakológiai hatásoknak a köre, amelyeket az egyes receptortípusok közvetítenek (lásd alább).

Mindhárom ópioid receptortípusra jellemző, hogy G -proteinekhez kötődnek, s ezen keresztül hatnak az ionszatórnák működésére: zárják a feszültségfüggő Ca<sup>++</sup> szatórnákat a preszinaptikus idegvégződésben és a K<sup>+</sup>-szatórnák nyitására a facilitálásával hyperpolarizálják és így gátolják a poszt-szinaptikus neuronokat.

Mind ezek következtében a neuronális excitabilitás, ill. a transzmitterek – NA, ACh, szerotonin, P-anyag, glutamát – felszabadulása csökken.

Az ópioidok hatásmódjában jelentős szerepe van adenilcikláz-gátló hatásuknak, amelynek következtében az intracelluláris cAMP- szint csökken. Feltehetően ez a mechanizmus a tolerancia, illetve az elvonási tünetek kialakulásában is szerepet játszik (1.később).

## II. ENDOGÉN ÓPIOID PEPTIDEK

Felfedezésük a 70-es években nagy feltűnést keltett és kiváltotta az intenzív opioid receptorkutatást. Általában ott található, ahol a fájdalom percepciója meg végbe (gerincvelő, periaquaeductalis szürkeállomány stb.). Élettani szerepük nem teljesen tisztázott.

Az endogén ópioid peptideket három fő csoportra oszthatjuk:

- enkefalinok,
- endorfinok,
- dynorfinok

### A. ENKEFALINOK

1975-ben izolálták az első, 5 aminosavból álló ópioid peptideket: a **leucin- és metionin-enkefalin**-t (Leu-, illetve Met-enkephalin). Az enkephalinok a proenkephalin (proenkephalin A), illetve a prodynorphin (proenkephalin B) prekursorokból képződnek. Gyors lebomlásuk és szinaptikus lokalizációjuk miatt inkább *neurotranszmittereknek* vagy *modulátoroknak* tekinthetők. A Met- és Leu-enkefalin nagy affinitással kötődik a delta-, tízszer kisebb aktivitással a mu-, és gyakorlatilag egyáltalán nem kötődik a kappa-receptorokhoz.

### B. ENDORFINOK

Nagyobb molekulák, farmakológiailag legaktívabb a 31 aminosavat tartalmazó **béta-endorfin** a hypophysisben pro-opiomelanocortinból (POMC) képződik. A POMC egyúttal prekursor az alfa-MSH-nak, ACTH-nak, béta-LPH-nak is. A béta-endorfin — mivel főleg a hypophysisben termelődik, hatástartama relatíve hosszabb, hatását a felszabadulás helyétől távolabb fejt ki — *neurohormonnak* tekintik. Erősen kötődik a mu- és a delta-receptorhoz, de sokkal kevésbé affinis a kappa-receptorhoz.

### C. DYNORFINOK

A **dynorfin A** és **dynorfin B** a prodynorphinből képződnek. Megoszlásuk hasonló az enkephalinokhoz, főleg a gerincvelő hátsó szarvában található. Főleg a kappa-receptorokhoz kötődnek, de megfelelő az affinitásuk a másik két receptortípushoz is. Szerepük bizonytalan, a dynorfin A szerepet játszhat a gerincvelői nociceptív transzmisszió szenzitizációjában, mert szintje megnő szövetsérüléskor és gyulladásban.

### D. ENDOMOFINOK

A közelmúltban felfedezett, analgetikus hatású **endomorfín-1** és **endomorfín-2**, feltehetően a mu-receptorok endogén ligandjai, mivel nagy affinitással kötődnek ehhez a receptortípushoz.

### E. NOCICEPTIN

Aránylag új felfedezés egy olyan új receptor, amely szerkezetileg nagy hasonlóságot mutat a klasszikus ópioid receptorokkal. Ezt a – szintén G-proteinhez kapcsolt - receptort ópioidszerű (ópioid-like) receptornak — ORL1 — nevezték el. Bár szerkezete alapján várható lenne, az opióid ligandok rendkívül alacsony affinitást mutatnak az ORL1 receptorhoz (ezért is hívták kezdetben, ligand híján, „árva” – orphan - receptornak). Nemrég felfedezett endogén ligandja a **nociceptin**, melynek szerepe még tisztázatlan.

### Az ópium (mákony)

Az **ópium** a fehér mák (*Papaver somniferum*) gubójának tejnedve.

Az éretlen mákfejet haránt bemetszik, kifolyó nedvét megszáradás után ópiumkalácsba gyúrnak és máklevélbe burkolják. Pora szürkésbarna színű, kábító szagú, vízben zavarosan oldódó, keserű ízű. Az ópiumkivonatokat már az ókorban nagy haszonnal alkalmazták a görög, arab és kínai orvosok egyaránt.

Az ópium mintegy 40 alkaloidot tartalmaz:

- fenantrénvázások: morfin (5-15%), kodein (0,5%), tebain (0,2%)
- benzil-izokinolinszármazékok: papaverin (0,5—1% - simaizomgörcsoldó), narcein (0,3%)
- ftalidizokinolin-származékok: narkotin (5-7% - köhögéscsillapító).

Ma az **ópiumkészítményeket** - *Pulvis opii*, *Tinctura opii*, *Pulvis Doveri* - elsősorban obstipálószerként alkalmazzák, mert a mellékalkaloidok (pl. papaverin) is erősíthetik a morfin ezen hatását.

### A morfin és hatásai

A morfint az ópiumból 1805-ben, Sertürner német gyógyszerész izolálta. Első, még nem pontos tapasztalati képletét Liebig határozta meg 1831-ben, a helyes szerkezetet Robinson és Gulland írta le 1925-ben.

A morfin sósavas sója (*morphinium chloratum*) fehér, tű alakú kristályokból álló por, amely vízben (4%) és alkoholban (2%) oldódik. Az orális, retard készítmények morfin-szulfátot tartalmaznak.

## 1. CENTRÁLIS HATÁSOK

### A. Fájdalomcsillapító hatás

A morfin legfontosabb gyógyszer-tani hatása a *fájdalomcsillapítás*, amely a legkülönbözőbb eredetű és erősségű fájdalmakban érvényesül. Különösen a *tartós, krónikus* jellegű fájdalmakat csillapítja kitűnően. Kevésbé hatásos neuropathiás eredetű fájdalmakban, mint pl. fantom végtagfájdalom.

Az ópiumok emelik a fájdalomérzés ingerküszöbét is, de főleg a fájdalom *pszihoaffektív* komponensére hatnak. Csökkenti a szorongást, a fájdalomtól való félelmet, a morfinnal kezelt beteg másképpen reagál az őt érő fájdalmas ingerekre: nem koncentrálnak rá, fájdalmát kifejezetten másként éli át.

A *fájdalomcsillapító hatás mechanizmusára* jellemző a *centrális jelleg*. Az ópiumok direkt gátolják az átkapcsolódást a *felső* pályán a *gerincvelőben*, az ópium receptorokban gazdag substantia gelatinosában valamint a thalamocorticalis pályákon. Ugyanakkor az ópiumok aktiválják a periaqueductalis szürkeállományból illetve raphe magvakból kiinduló, enkephalinokat, GABA-t, ill. 5-HT-t tartalmazó *leszálló* pályákat, melyek gátolják a substantia gelatinosa neuronjait.

Újabb adatok szerint mind az endogén, mind az exogén ópiumok előidézhethetnek analgéziát a KIR területén kívül is, pl. gyulladáshoz fájdalommal *lokális fájdalomcsillapító hatásuk* is van (arthroszkópiás műtéteknél morfin injekciója a térdizületbe fájdalomcsillapító hatású).

### B. Nyugtató-altató hatás

A morfin fájdalomcsillapító hatásában is szerepet jelentékeny altató hatása is, mert alvásban a fájdalomküszöb erősen nő. A természetes alkaloidok, mint pl. a morfin, inkább szedálnak mint a szintetikusak. A morfin megszakítja a normális REM- és NREM-fázisokat, de amnesziát nem okoz. Ezen hatás egyes állatokon (nyúl, kutya) is kifejezett, viszont sok fajon (ló, szarvasmarha, sertés, medve, tigris, oroszlán stb.) éppen ellenkező: erős izgatottságot, dühöngést, futáskényszert vált ki, macskákban az ilyen dühöngés órákig eltarthat.

### C. Euforizáló hatás

A fájdalomcsillapító hatású morfinadagok emberen jó közérzetet, kellemes hangulatot (gyönyörködtető, színes képzetek) okoznak feltehetően a limbikus rendszer közvetítésével. jön

létre. Iv. adáskor a morfin és a heroin is az orgazmushoz hasonló érzetet — „abdominalis orgasmus”-t — idézhet elő. De az is előfordulhat, hogy krónikus fájdalomban szenvedőkön ezen hatás nem érvényesül, sőt néha (időseknél) kellemetlen diszkomfort érzést, diszfóriát is okozhat a morfin.

#### D. Légzésdeprimáló hatás

A morfin emberen és állaton egyaránt csökkenti a nyúltagyi légzőközpont ingerlékenységét. A légzés amplitudójának és frekvenciájának a csökkenése már terápiás adagoknál is érvényesül (ülönösen gyermekeknél). Ezen hatásának másodlagos következménye, hogy a CO<sub>2</sub>-felhalmozódást kísérő agyi értágulás miatt már terápiás adagban megnőhet a liquornyomás. Morfinmérgezésre (túladagolásra) szakaszos (Cheyne—Stokes) légzés jellemző. Még nagyobb adagoknál légzésbénulás miatt áll be a halál, vagyis *ezen hatás felelős a morfinisták haláláért*.

Általános érzéstelenítők, neuroleptikumok, alkohol, szedatívumok jelenlétében a légzésdepresszió fokozódik.

*Asthma bronchialis* betegekben a légzőközpont depresszióján túl jelentősen ronthatja az állapotot a morfin bronchusszűkítő (hisztaminfelszabadító), illetve köhögéscsillapító hatása, ezért adása kontraindikált.

Súlyos dyspnoés állapotokban (pl. *asthma cardiale, infarctus*, tbc), amikor a nehézlégzés nagy munkatöbbletet ró a szívre és halálfélelemig fokozódó szorongást érez a beteg, morfin hatására a dyspnoe gyorsan csökken, a légzés gyérül, gazdaságosabbá válik, elmúlik a beteg szorongása. Ilyen állapotokban a morfin *életmentő* lehet.

A szülő nőnek adott morfin az újszülöttben (ahol a vér-agy gát fejletlen) légzésdepressziót okoz, olyan adgban is, amikor az anyában (még) nem.

#### E. Köhögéscsillapító hatás

Bár a morfinszármazékok többsége *csökkenti a köhögési központ ingerlékenységét*, a gyakorlatban erre a célra kodeinszármazékokat használnak. Érdekes, hogy a köhögéscsillapító hatást illetően a jobbra forgató enantiomerek is hatékonyak (pl. a dextrometorphan).

#### F. Hányinger, hányás

A morfin (általában már fájdalomcsillapító adagban) izgatja a *kemoszenzitív triggerzónát* (area postrema), így *reflexesen hányást okoz* (feltehetően *vestibuláris* faktorok segítségével is) betegek 40%-ánál. A fenotiazinok és az ondansetron hatékonyak lehetnek az ópoidok okozta hányinger csillapításában.

#### G. Pupillaszűkítő hatás (miózis)

Emberen az ópoidok *szűkítik a pupillát* (más fajokon - majom, macska – pont fordítva, tágítják). Mivel ehhez a hatáshoz nincs hozzászokás, az extrém szűk pupilla („*tűhegypupilla*”) a *morfintúladagolás megbízható tünete*.

## H. Mellkasmerevség

A nagy törzsizmok tónusát több ópoid fokozhatja, ami azáltal veszélyes, hogy rontja a légzőizmok működését. Ilzen szer a neuroleptanalgeziában használt fentanyl, amihez neuromuszkuláris blokkoló társítása javallt.

I. Neuroendokrin hatások A morfin gátolja a hypothalamusban a gonadotropin releasing hormon (GnRH) és a „corticotropin releasing factor” (CRF) felszabadulását, ezáltal csökken a keringő LH, FSH, ACTH és béta-endorphin mennyisége. Csökkenti a tesztoszteron és a kortizol plazmakoncentrációját is, ugyanakkor fokozza a prolaktin-, a szomatotropin- és az ADH-szekréciót.

J. Görcsokozó hatás Nagy adag opioidok *epileptiform görcsöket okozhatnak*, és a gyerekek érzékenyebbek erre a mellékhatásra.

## **II. PERIFÉRIÁS HATÁSOK.**

### A. Szívérrendszeri hatások

A morfin deprimálja a vazomotorközpontot, gátolja a baroreceptor-reflexeket és a hisztamin felszabadulás miatt artéria- és vénadilatációt okoz. Mindezek eredményeképpen enyhén *csökkenti a vérnyomást*, így hipovolémiás és vérnyomáscsökkentővel kezelt betegeknél a morfinszármazékok ovatosan adandók

A morfinszármazékok (kivéve a fordított hatású meperidint) a vagusközpontot ingerlik, ezért *bradikardiát* okoznak (ami szintén hozzájárul a vérnyomáscsökkentő hatáshoz).

A morfin *tehermentesíti a szívet*: 8-15 mg iv. tágítja az ereket, csökkenti a szívizom oxigénfogyasztását, a bal kamra végdiastolés nyomását, és így a szív munkáját is, ami akut cardialis dekompenzációban, szívsebészetben koronáriabetegségben terápiás értékű lehet. Ezen utóbbiaknál, az *akut anginás rohamban* jelentkező, halálfélelemmel járó fájdalom csillapítására szintén használhatók morfinszármazékok.

Feltételezik, hogy egyes shockos állapotokban (endotoxikus, hipovolémiás) endogén ópoidok szabadulnak fel. Ezen az alapon kerülhet sor ópoid antagonistá (naloxon) alkalmazására ilyen állapotokban.

### B. Gyomorbélrendszeri hatások

A morfin az ópoid receptorokban gazdag gastrointestinalis rendszer számos helyén (vékony-, és vastagbél) csökkenti a motilitást, a gyomor ürülését és zárja a szfinktereket, vagyis súlyos *obstipációt* okoz. Ezen hatás (melyhez centrális eredetű komponensek is társulnak) terápiásan *jól kihasználható*.

Morfin hatására *nő az intrabiliáris nyomás*, amely (társulva az Oddi szfinktert összehúzó hatással) kólikához vezethet. Így epekölikában a morfinszármazékok többsége ellenjavallt.



### C. Urogenitális hatások

Általában a morfin *deprimálja a vese* működését, részben azért, mert csökken a vesén átáramló vér mennyisége, részben pedig azért, mert a húgyhólyag simaizomzatának tónusa nő. A szfinkterek görcse, a vizeletretenció és a vizelési nehézség morfinmérgezésben katéterezést tehet szükségessé. A morfin gátolja a vizeletelválasztási reflexet is, ezért a hólyag teltségét ellenőrizni kell, mert az túltöltődhet és a beteg nem veszi észre. Mivel az ureter simaizomtónusa is nő, *ureterkő esetén a fziopatológiai állapot romlik a természetes és félszintétikus morfinszármazékok hatásár (miközben egyes, ezen hatást nem mutató szintétikus származékokat gyakran alkalmaznak veskőgörcsben).*

Morfin hatására a *méh tónusa* (mind centrális, mind perifériás mechanizmusokkal) *csökken*, . a szülés elhúzódóvá válik.

### D. Bőrhatások

A morfin *hisztaminfelszabadító* hatása következtében a bőr kimelegszik, viszket (*pruritus*), izzad. Az allergiás reakciók (csalánkiütés, erythaema) aránylag ritkák.

### E. Immunológiai hatások

A morfin és származékai *immunszuppresszív* hatásúak, és ez magyarázza a krónikus morfinisták fertőzések iránti fogékonyságát.

## **III. ÓPIOID RECEPTOROK ÉS AZ ÁLTALUK KÖZVETÍTETT FARMAKOLÓGIAI HATÁSOK**

Ma már meglehetősen jól definiált azoknak a farmakológiai hatásoknak a köre, amelyeket az egyes receptortípusok közvetítenek. A klinikumban jelenleg használt ópioidok többsége *mu-receptoron* keresztül hat. Ez a receptortípus felelős a *szupraspinális analgéziáért, az eufóriát okozó, a légzésdeprimáló, a miótikus, az obstipáló és a fizikai dependenciát okozó hatásokért. A kappa* receptorok felelősek a spinális analgéziáért, a szedativ hatásért, továbbá enyhe miótikus és légzésdeprimáló hatásuk is van. A *delta* receptorokon keresztül valósul meg a diszfória, a hallucinogén hatás és a szivhatások egy része. Ezen receptor nem tekinthető teljes értékű opioid receptornak, mivel naloxon-inszenzitiv, ugyanakkor hatnak rá más, nem opioid gzőgyszerek (pl. a haloperidol).

## **IV. HEVENY TÚLADAGOLÁS ÉS MÉRGEZÉS**

Öngyilkosság vagy kábítószer-túladagolás következtében találkozunk heveny morfinmérgezéssel. Az ópioidok biztosan letális dózisát nehéz meghatározni, nagy az egyéni szóródás. A methadonnál általában kb. 40-60 mg orálisan, morfin esetében pedig parenteralisan általában 120 mg fölött van. Irodalmi adatok szerint már 13 g morfin okozta mérgezést is túléltek.

A diagnózis felállítását könnyíti a klasszikus triász:

- **kóma,**
- **tűhegy-pupilla,**
- **légzésdepresszió**

együttes jelenléte, továbbá a túnyomok felfedezése.

A tünetek hányással, fejfájással kezdődnek, kábultság, majd fokozatosan mélyülő narkózis, kóma fejlődik ki. A pupilla szűk, a légzés felületes, igen gyér (2-4/perc), szabálytalan, gyakran Cheyne—Stokes-típusú, a beteg cianoticus. A vérnyomás fokozatosan csökken, akár csak a testhőmérséklet, a bőr hideg, nyirkos. A szimmetrikusan szűk pupilla súlyos hipoxia esetén dilatálhat. A halált a 6-12 óra alatt kifejlődő légzésbénulás okozza. Ha túlélnek a betegek, a felgyógyulás lassú. Gyakoriak a múltó remissziók és az utóbetegségek: tartós fej- és gyomorfájások, székrekedés, bőrkiütések, albuminuria, tüdő-, bél- és agyvérzés léphetnek fel.

A mérgezés leküzdésében a specifikus és erős morfinantagonista **naloxon** játssza a főszerepet (iv. 0,2-0,4 mg) - amelyet rövid hatástartama miatt ismételni kell- mert a biztos halált jelentő légzésdepressziót azonnal megszünteti. Hosszabb hatású szer a **naltrexon**. Hozzászokottakon óvatosan kell eljárni, mert az antagonistá beadása *elvonási* tüneteket válthat ki. Nagyon fontos a ventilláció biztosítása is (gépi lélegeztetés).

## Farmakokinetika

### a. Felszívódás

A legtöbb ópium jól szívódik fel *szubcután és intramuskuláris* adagolásnál, továbbá a *száj, az orr és a gyomor-bél traktus nyálkahártyájáról*.

A *per os* hatékonyságban azonban jelentős különbségek vannak az egyes származékok között. Ennek az az oka, hogy dacára az esetleges gyors felszívódásnak a bélcsatornából, a „first pass” metabolizmus részben inaktiválja az orálisan bejuttatott molekulákat. Ez az oka annak is, hogy orálisan mindig jóval nagyobb dózisokat kell adni, mint parenterálisan. Az anyatejbe minimális mennyiség jut be, viszont terhességben nem szabad adni, mert a méhlepényen át bejut a magzati keringésbe.

Különlegesen a felszívódási és eloszlási viszonyok, ha *epidurálisan vagy intrathecálisan* adunk opiátokat. A liquorba bejutott morfin több mint 24 órás periódusra elegendő hatást biztosít (a légzésdeprimálás elkerülésére ilyenkor általában a test felső részét megemelik).

### b. Transzport és eloszlás

Gyakorlatilag valamennyi ópium kötődik a plazmafehérjékhez, bár különböző mértékben.

Az ópium vegyületek viszonylag gyorsan elhagyják a vért, és legnagyobb koncentrációban a jól perfundált parenchymás szövetekben — vese, tüdő, máj, lép — halmozódnak fel, de a fő

raktározási hely — nagy tömegénél fogva — a vázizom és a zsírszövet. Ezen szervekhez képest az ópiátok agyi koncentrációja alacsony.

### c. Metabolizmus

A morfin metabolizmusában a legfontosabb út *glukuronsavas konjugáció*. Jelentős a „first pass” hatás. Sokáig azt gondolták, hogy a keletkezett metabolitok farmakológiailag hatástalanok, újabban azonban igazolták, hogy a morfin-6-glükuronid (*M6G*) *aktív metabolit*, amelynek analgetikus hatékonysága meghaladja a morfinét. Egy másik (hasonló erősségű) aktív metabolit az *N-demetilálás* útján keletkező *normorfin*.

Miután az *újszülöttek* májának konjugáló képessége kicsi, a morfinszerű gyógyszerek hatástartama nő: ez veszélyes légzésdepressziót okozhat.

Az *észter jellegű morfinszármazékokat* (pl. meperidin, heroin, ill. az ultrarövid hatású remifentanyl) a szöveti észterázok *hidrolízálják*.

### d. Kiválasztás

A morfin poláros metabolitjai elsősorban a *vizelettel ürülnek* (24 órán belül 75%-a kiürül). Kis mennyiség a széklettel és a verejtékkel is távozik.

Az aktív metabolitok *veseelégtelenség* esetén felhalmozódhatnak és az analgészia elmélyüléséhez és a mellékhatások felerősödéséhez is vezethetnek. Ezért vesebetegeken a dózis redukciójára van szükség.

A glukuronidált metabolitok az epében is kiválasztódnak, az enterohepaticus cirkuláció azonban csak alárendelt szerepet játszik a kiválasztási folyamatban.

## **Interakciók**

Altatók együttadásakor a centrális depresszió — különösen a *légzésdepresszió* — *fokozódik*. A neuroleptikumok inkább a szedatív hatást fokozzák, és egyes fenotiazinok csökkentik a morfin analgetikus hatását.

Az antidepresszív szerek közül a *triciklikusok fokozzák a morfinszármazékok hatását*, és ez a társítás a gyakorlatban is kihasználható az analgetikum adagjának (és így mellékhatásainak) a csökkentésére. A MAO bénítók társításai viszont relatíve ellenjavalltak az esetleges vérnyomásemelkedés miatt.

Az amfetamin kis dózisokban fokozza a morfin analgetikus és euforizáló hatását, a szedatív hatást viszont csökkenti.

Az alfa-2 agonisták (pl. a klomidin) fokozhatják a morfin hatását.

## **Ellenjavallatok**

Van néhány olyan állapot, mely relatív kontraindikációt jelent, a kockázatok és haszon gondos mérlegelését kívánja meg. Ilyenek a *légzőszervi megbetegedések*, a *máj és vesebetegségek*, és

egyres fejsérülések, továbbá a hasnyálmirigygyulladás, a pajzsmirigy túltengés, az Addison kór és a colitis ulcerosa.

Terhesség alatti krónikus morfinhasználat következtében a magzat fizikálisan dependenssé válik *in utero* és újszülött korban. Az újszülött légzésdepresszióval születhet.

## Tolerancia és dependencia

### A. Tolerancia

Mind a morfinra mind a többi természetes, félszintetikus és szintetikus ópioid agonistákra, sőt az endogén ópioid peptidekre és kevert agonista/antagonista típusú ópioidokra is jellemző a tolerancia kialakulása, vagyis tartós adagolásuk következtében hatásuk gyengül, és a adagok növelése szükséges ugyanakkora hatás eléréséhez.

A tolerancia rendszerint 2-4 hetes folyamatos vagy ismételt adagolás után lép fel. Megfigyeltek azonban már a beadás utáni 12-24 órán belül is hatásgyengülést.

A tolerancia mértéke erősen függ az adás gyakoriságától, a dózisok nagyságától, az egyes dózisok között eltelt időtől. Minél gyakrabban adunk nagy dózisokat, annál hamarabb alakul ki a tolerancia, s minél hosszabb idő telt el az egyes kis dózisok között, annál kevésbé kell rá számítani. A tolerancia igen nagyfokú is lehet. Míg nem toleráns személyeken pl. 60 mg morfin légzésmegállást okozhat, addig morfintolerancia állapotában előfordulhat, hogy még 2000 mg napi dózis (2-3 óránként adagolva) sem befolyásolja jelentősen a légzési funkciókat.

Egyes hatásokat illetően esetén a tolerancia nagyfokú eltéréseket mutathat. *Igen könnyen alakul ki tolerancia az euforizáló hatással szemben*, ami a morfinistát az adag növelésére serkenti. Az analgetikus, a szedatív és az emetikus hatásokra szintén elég könnyen létrejön tolerancia, és ide sorolható a légzésdeprimálás is. A bradikardizáló hatás már kevesebb toleranciát mutat, míg a pupillaszűkítő és obstipáló hatással szemben tolerancia egyáltalán nem alakul ki.

Igen fontos, hogy az analgetikus, valamint a légzésdepresszív hatáshoz kialakult tolerancia néhány nap alatt elmúlik (ezért lehet néhány napos absztinencia után - pl. a morfinista őrizetbe került vagy más okból nem jutott a szerhez - letális egy olyan morfindózis, amelyhez előzőleg már a szervezet hozzászokott).

*Kereszttolerancia* azonos receptoron ható szerek között alakul ki, azonban lehet parciális és inkomplett is. Ez a magyarázata a terápiában alkalmazott opioid „rotáció” elvének. Például, ha a beteg már nem reagál jól a morfinra, a hydromorphonra áttérés hatékony lehet, akár a szokásosnál kisebb dózisban is.

*A tolerancia kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott*, de kialakulása alapvetően *celluláris adaptációnak* fogható fel. Létrejöttében szerepet játszik a ciklikus AMP, az endogén opioidok és az NMDA receptorok is. Újabbban a delta receptor szerepét mutatták ki a tolerancia fenntartásában, más kutatásokban pedig a *G-protein és mu-receptor* interakciójának diszfunkcióját észlelték toleranciában.

## B. Dependencia

A morfint *euforizáló hatása miatt kábítószerként fogyasztják*: nem medicinális célra alkalmazzák, visszaélnak vele (abúzus). A gyorsan kialakuló tolerancia miatt mind nagyobb mennyiségek bevétele válik szükségessé az eufória eléréséhez. Ezért krónikus morfinmérgezés (*morfinizmus*) alakul ki.

A morfinista 0,5-2 g-ot is szedhet naponta az eufória elérése céljából, de előfordul 15-20 g-os adagok rendszeres bevétele is. (A morfin átlagos halálos adagja, egyszeri beadáskor 0,12—0,4 g a hozzá nem szokott egyéneken!)

Kezdetben a morfin a szellemi képességeket és az emlékezést még megromlítja, de fokozatosan azonban kialakul egy olyan stádium, amikor a betegek csak addig rendezettek, amíg a morfin hatása alatt állnak, és amint a hatás elmúlt, elvesztik munkaképességüket. A morfindependens egyén jelleme lassanként átalakul. Érzelmi világának középpontjába a morfin megszerzése kerül; ennek érdekében mindenre képtessé válik. Idővel a felfogás, emlékezőképesség és minden intellektuális művelet nehézkes lesz, a kábítószerfüggő elhanyagolja a munkáját, karrierjét, családját, erkölcsileg teljesen elzúlik.

Tovább súlyosbítja a helyzetet, hogy hallucinációk, félelemérzés, üldözöttes téveszmék támadhatnak.

A krónikus mérgezésre jellemző szomatikus tünetek is kialakulnak. A beteg fokozatosan leromlik. Bőre halványsárga színű, száraz, petyhüdt és korpázó lesz. Mindenütt tüszúrások, és a számtalan összefolyó injekciós sérülés, fertőzés, gennyedés nyomán hegesedések borítják testét. A haj őrszül és csomókban hull. Az emésztőnedvek hiányos termelése étvágytalanságot okoz. Idült bélhurut, tartós obstipatio (időnkénti hasmenés) alakul ki. A pupillák szűkek, a fogak szuvasodnak, a szexuális aktivitás gyengül, majd megszűnik. Végül a beteg csonttá-bőrré soványodva interkurrens betegségben halhat meg.

A morfintípusú dependenciát a tolerancián kívül specifikus elvonási (absztinencia) szindróma, (**fizikális dependencia**) és jellegzetes **pszichés dependencia**, (drog-éhség, drogkereső magatartás) jellemzi: együttes fennállásukat általában *addikciónak* nevezik.

A **fizikális dependencia** mu-típusú ópioid agonisták tartós adagolásának megszakításakor, vagy antagonistá beadásakor jön létre és mértéke szoros összefüggést mutat a toleranciával. Az *absztinencia-szindróma* tünetei sok tekintetben az akut farmakológiai hatások „rebound”-jának felelnek meg. A *morfin (heroin)* elvonási tünetegyüttest rendkívül heves izgatottság, szorongás, félelemérzés, sírás, remegés vezeti be: gyakoriak a dührohamok, hallucinációk. A feldúlt állapotban a beteg gyilkosságot, öngyilkosságot követhet el. A pszichés tüneteket jellemző szomatikus elvonási tünetek kísérik. A morfin elhagyása után 5-6 óra múlva erős *szekeció* indul

meg; bő nyáladás, hasmenés, izzadás, orr- és könnyfolyás, hányás, gyakori ásítás, borzongás (libabőr), hiperventiláció, láz, pupillatágulat, izomfájdalom jelentkezik.

Akutan, robbanásszerűen, mintegy 5 percen belül alakul ki az elvonási tünetegyüttes, opiátantagonista (naloxon) beadására (*precipitáció*). A hatás maximuma 10—20 perccel a beadás után áll be, de (bár az állapot nagyon súlyos lehet) kb. 1 óra alatt lecseng. A naloxon által indukált elvonási szindróma direkt összefüggést mutat a dependencia fokával.

A *fizikális dependencia pontos mechanizmusa sem ismert*, de az endogén opioidok és a ciklikus AMP valószínűleg itt (is) szerepet játszanak.

A **pszichés dependencia** az opioidok drogéhséget, drogkereső magatartást kiváltó hatása, az általuk okozott eufória utáni vágy eredménye, amihez hozzájárul a szexuális orgazmusra emlékeztető abdominális tünetegyüttes is.

### C. Az opioid addikció terápiája

A morfinisták leszoktatására több módszer ismeretes.

A **metadon** szubsztitúciós terápia a legelterjedtebben alkalmazott eljárás, főleg a tengerentúlon népszerű. Ennek során az iv. adagolt abúzzsert (morfin, heroin) tartósan ható, orálisan is aktív ekvivalenssel, methadonnal helyettesítjük, majd ennek adagját (a teljes megszüntetésig) fokozatosan csökkentjük. A metadon esetében napok telnek el az elvonási tünetek csúcspontjáig. A közvetlen elvonás kevésbé heves, a tünetek azonban kb. 2 hétig is elhúzódnak.

Néha e célra **pethidin** is alkalmazható. Ilyenkor az elvonásai a szindróma igen hevesen, néhány óra alatt lezajlik, majd a tünetek 24 óra alatt jelentősen csökkennek.

Amikor a betegnek gyorsan túl kell jutnia az elvonási szindrómán, és a szervezetnek drogmentessé kell válnia, **naltrexont** adunk. Ez heroin után átlagosan 7, methadon után 10 nappal következik be. Ekkor kezdődhet csak a valódi terápia, a tartós hatású antagonistá naltrexon orális (heti 3-szor 100-150 mg), ill. az eredeti kábítószer iv. injekciójának szimultán adagolásával, majd a kábítószer elhagyása után az orális naltrexon terápiát kell folytatni a teljes gyógyulásig.

Egy ritkábban alkalmazott módszer során iv. narkózisban történik a detoxifikáció, azaz a szer elvonása. Az eljárás segítségével a beteg néhány nap alatt tünetmentessé válhat.

Az elvonás *vegetatív tüneteinek mérséklésére az alfa2-adrenerg receptor agonisták* (klonidin, lofexidin) ill. *béta-blokkolók* adását javasolják. A **klonidin** (alfa2-adrenerg receptor agonista) gátolja a locus coeruleus neuronjainak kisülését, valamint a cAMP képződését és így gátolja az elvonás fizikai tüneteit. Hátránya, hogy nem hat az elvonás pszichés tüneteire, pl. a diszfóriát, drogéhséget nem csillapítja.

## **Opiátok**

## I. TERMÉSZETES VEGYÜLETEK

A **morfin** jellegzetességeit fentebb ismertettük, ez lévén a referenciavegyület.

Adagja akut és krónikus fájdalomcsillapításra 10-15 mg sc., im., 10-60 mg p. os; szívsebészeti anaesthesiában 2-3 mg iv.; intrathecalisan 0,1-1 mg, epidurálisan 2-6 mg.

Mai felfogásunk szerint *folyamatos fájdalomban nem szabad megvárni, amíg a beteg igényli a fájdalomcsillapítót*, hanem preventíve 3-4 óránként vagy még gyakrabban (egyéni szükséglet szerint) orálisan kell adagolni. Ugyanis, ha folyamatosan, (legalább 4 óránként) adjuk az orális készítményt, megfelelő vérkoncentrációt biztosítunk, megkíméljük a beteget az injekció kellemetlenségeitől és kielégítő fájdalommentességet biztosítunk. Ez a kezelési forma kisebb dózisok alkalmazását teszi lehetővé, így a mellékhatásokkal is kevésbé kell számolni.

*Tumoros betegek fájdalomcsillapítására a WHO által kidolgozott lépcsőzetes rendszer ajánlott*, amely szerint ópioidok mellett nem szteroid gyulladásgátlók és adjuváns szerek kombinációját alkalmazzák.

A morfin klasszikus gyári készítményei az *injekció (morphinum hydrochloricum* és a *tabletta (morphinium sulfuricum)* van forgalomban. Korszerű fájdalomcsillapításra nyújt lehetőséget a *retardált felszívódású tabletták* vagy kapszulák alkalmazása, amely egyenletes vérszintet biztosít és javítja a compliance-t is. Van már olyan retard készítmény is, mely tápszáron keresztül is adhatók, ill. ételbe is keverhető.

*Intranazális* adagolást ma már csak olyan esetekben alkalmaznak, amikor másképpen nem lehetséges a beadás.

Relatív új bejuttatási technika a betegvezérelt fájdalomcsillapítás, a PCA (*patient controlled analgesia*). Ilyenkor a morfint (vagy valamelyik származékát) a beteg egy pumpa segítségével *magának adagolja*, de a szerkezet programozása kizárja a túladagolás lehetőségét.

A **kodein** (metilmorfin) fájdalomcsillapító hatása 6-szor, de köhögéscsillapító és légzésdepresszív hatása 3-szor gyengébb a morfinnál.

Feltételezhető, hogy köhögéscsillapító hatását nem a sztereospecifikus mu- vagy kappa-receptorok közvetítik, mivel jobbra forgató, analgetikus hatással nem rendelkező származékok –pl- dextrometorphan- is jó köhögéscsillapítók.

Fájdalomcsillapítóként általában kombinációban alkalmazzák NSAId-okkal, simaizomgörcs-oldókkal, efedrinnel (orálisan 30 mg kodein ekvianalgetikus 300-600 mg acetilszalicilsavval: kombinációjuk additív szinergizmust eredményez).

Köhögéscsillapító hatása 15 mg-ban kifejezett: kínzó száraz, köpetürítéssel nem járó köhögések leggyakrabban használt gyógyszere (lásd ott). A bélmozgásokat gátolja, obstipál. Angina pectorisban adjuváns szer.

Nem kábítószer, enyhe hozzászokást, „kodeinizmust” leírtak, valódi dependenciát nem. (a szervezetben mintegy 10%-a morfinná alakul).

A **noszkapin** (Narcotin) köhögéscsillapító hatású természetes ópiumalkaloid. Nagy dózisokban hisztaminfelszabadulást, bronchusszűkületet, hypotóniát, toxikus adagban görcsöket okoz. Szokásos adagja naponta 4-6- szor 15-30 mg.

## II. FÉLSZINTETIKUS SZÁRMAZÉKOK

A **dihydromorphinon** (hydromorphon) a morfinnál kb. 8-szor, az **oxymorphon** a morfinnál kb. 10-szer erősebb  $\mu$ -agonista analgetikum. Farmakológiai hatásai a morfinéval teljesen megegyeznek.

Az eredetileg a lovak doppingszereként alkalmazott **heroin** (diacetylmorfin) erős fájdalomcsillapító és kábítószer. Jó lipoldékonyságú vegyület, mely biotranszformációja során morfinná alakul. Hatástartama rövidebb, mint a morfiné (2 óra).

Veszélyes, *illegális* kábítószer.

A *kodein származékai* közül a **dihydrocodein** (hydrocodin) a kodeinnél erősebb, nem kábító hatású fájdalom- és köhögéscsillapító, a **dihydrocodeinon** (hydrocodon) ma már ritkán használatos. Az **oxycodon** a morfinhoz hasonló erősségű fájdalomcsillapító és kábítószer, daganatos betegségekkel járó fájdalmak, illetve köhögés csillapítására használják.

A **dionin** (etilmorfin) a kodeinnél valamivel erősebb analgetikum. Orálisan, 20-50 mg-os adagban alkalmazták köhögés és fulladás csillapítására, főleg kardiális dyspnoében. Analgetikumként ritkán használatos, általában kombinációkban. A szem nyirokáramlását fokozza.

## III. SZINTETIKUS, TISZTÁN AGONISTA SZÁRMAZÉKOK

### A. Morfinánok.

Kémiai szerkezet tekintetében a morfinhoz a legközelebb álló csoport.

Ide tartozik a **levorphanol**, valamint ennek metilált jobbraforgató származéka, a **dextrometorphan**, mely elterjedt köhögéscsillapító. Az l izomertől eltérően sem analgetikus hatással, sem dependenciapotenciállal nem rendelkezik. Nem kötődik az opioid receptorokhoz sem, ezért hatását a naloxon nem gátolja. Valószínű, hogy centrális támadásponttal növeli a köhögési inger küszöbét, ugyanakkor hatásmechanizmusában NMDA receptor gátló képességének is szerepet tulajdonítanak.. Kb. a kodeinnel ekvipotens, 15-30 mg a szokásos adagja. Gastrointestinalis mellékhatásai nem jelentősek. Önmagában vagy kombinációkban van forgalomban (pl.

A **butorphanol** agonista/antagonista származék (lásd később).

### B. Fenilpiperidinek

A **pethidin** vagy **meperidin** (Mialgin) nálunk az egyik legismertebb és leggyakrabban alkalmazott szintetikus morfinszármazék. Analgetikus hatása 7-10-szer gyengébb a morfinénál im. vagy sc. 75—100 mg meperidin ekvivalens 10 mg morfinnal. Orálisan is jól és gyorsan hat



(biodisponibilitása 40—60%). Hatása 15 perc múlva kezdődik és 2-4 óráig tart. *Légzésdepresszív és emetikus* hatása úgy aránylik a fájdalomcsillapító hatásához, mint a morfiné. *Szívérrendszeri hatásai* nem jelentősek, bár iv. növelheti a szívfrekvenciát. (ilyenkor tachycardiában adása kontraindikált).

Szpasmogén hatása (az analgetikus hatásához viszonyítva) gyengébb, mint a morfiné, és ez görcsös fájdalmak csillapításánál nagy előnyt jelent, főleg, mert enyhe paraszmpatolitikus hatást is feltételeznek e szernél.

Műtéti premedikációban gyakran alkalmazzák, különösen mellkas- és szívsebészetben, mert gátolja a szív- és a bronchusreflexeket.

A májban normeperidinné demetilálódik, amely hallucinogén és konvulzív metabolit, és vesebetegeknél felhalmozódhat. Konvulzív hatása miatt gyerekeknél ellenjavallt és ugyanezen ok (és a légzésdeprimálás fokozódása) miatt MAO-bénítőkkel nem társítható.

A **diphenoxilát** kizárólag obstipáló hatással rendelkező származék, melynek aktív metabolitja, a difenoxin is obstipáló szer. A diphenoxylat a legkülönbözőbb eredetű — étellellegiák, diétahibák, utazás/stressz, menstruáció okozta – hasmenésekben is használható napi 20 mg dózisban, gyakran atropinnal kombinálva. Nagy adagokban (60 mg) enyhe eufóriát okoz, de szuprimálja a morfin absztinencia-szindrómát. Mivel nem oldódik vízben, abúzusveszély gyakorlatilag nincs.

A **loperamid** szintén hasmenésben használatos, más opiátaktivitással nem rendelkező gyógyszer, mely lassítja a gyomor-bél motilitást és csökkenti a szekréciókat. Dependenciát nem okoz, legfőbb mellékhatása a hasi görcsök. Szokásos napi adagja 4-8 mg, maximum napi 16 mg.

A **fentanil** analgetikus és légzésdepresszív hatása mintegy 100-szor erősebb, mint a morfiné, de rövid ideig (30-60 perc) tart (ez utóbbinak a nagyfokú lipidoldékonyság és a gyors redisztribúció az oka), de sovány betegekben elhúzódóbb a hatása. Hisztaminfelszabadulást kevésbé okoz, izomrigiditást viszont igen.

Gyakran kombinálják egy neuroleptikummal, a droperidollal az ún. neuroleptanalgéziában. (a droperidol nem fokozza sem analgetikus, sem eufóriázáló hatását). Intravénásan 0,05-0,1 mg fentanil ekvivalens 1-2 mg morfinnal, illetve 10-20 mg meperidinnel.

Az erősen lipidoldékony fentanil (és származékai is) *transzdermálisan* is jól felszívódnak, így tapasz. formájában jól alkalmazható krónikus (elsősorban tumoros) fájdalomcsillapításra. Hatóanyagtartalomtól függően egy tapasz 2-3 napig tartó fájdalommentességet biztosít.

A fentanilt származékai közül az **alfentanil** és **sufentanil** szelektív és hatékony mu-agonisták, bár analgetikus hatásuk gyengébb a fentanilénál, igaz, gyorsabban kezdődik és még rövidebb ideig tart.

A **remifentanil** ultrarövid hatású mu-ópioid, hatása 1—2 perc alatt kezdődik és 8-10 perc alatt el is múlik (észter lévén, a szöveti észterázok gyorsan bontják).

### C. Difenilheptánok

A **metadon** (Sintalgon) általában orálisan, 2,5-15 mg-os adagban alkalmazott szer, mely a szájnyálkahártyáról is jól felszívódik. A csúcskoncentrációt az agyban 12 órával a beadás után éri

el, és *hosszú ideig* -24-72 órán keresztül – hat. Miotikus és légzésdepresszív hatásai is hosszú ideig tartanak. Hánytató, gasztrointestinális, valamint biliáris hatásai morfinszerűek, szedatív hatása viszont gyengébb. Tartós adagolásakor izzadás, limfocitózis és a plazma prolaktin-, globulin-, albuminszintjének növekedése figyelhető meg. Obstipáló hatásához részleges tolerancia alakulhat ki.

Gyakran használt fájdalomcsillapító. Gátolja az NMDA receptorokat és monoaminok reuptake-ját, és ez magyarázhatja, hogy *morfingra kevésbé reagáló fájdalmakban is hatásos*.

A methadon erősen kötődik plazmafehérjékhez, a szöveti fehérjékben kumulálódik, ezért elvonáskor ezekről a helyekről lassan szabadul fel. Valószínűleg ez a magyarázata az elhúzódo, enyhe absztinencia-szindrómának, a tolerancia viszonylag lassú kialakulásának, valamint annak a jelenségnek is, hogy methadon jelenlétében a morfin vagy heroin injekciója nem váltja ki a gyors euforizáló hatást. *Ez az oka a másik fő felhasználási területének: a morfinisták leszoktatásában fontos gyógyszer.* Ugyanerre használják egy új származékát, az **1-alfa-acethylmethadolt** (Levomethadyl acetát; LAAM) is.

A **propoxifén** gyenge analgetikum, kombinációkban (pl. paracetamollal) használják. A köhögéscsillapítóként ismert **levopropoxifén** szedatív hatású.

#### IV. KEVERT AGONISTA/ANTAGONISTÁK (PARCIÁLIS AGONISTÁK)

##### A. Fenantrénavázások

A **nalorphin** volt az első specifikus morfinantagonista. Bár a kappa receptorokon részleges agonista hatása van, a mu-receptorokon antagonistaként gátolja a morfin hatásait, így klinikailag antagonistaként fogató fel. Ma már nagyon ritán használják.

A legtöbbször parenterálisan alkalmazott **nalbuphin** nalgetikus hatását főleg kappa-receptorok közvetítik (kappa-agonista), ugyanakkor erős antagonist a mu-receptoron. Analgetikus hatás tekintetében 10 mg nalbuphin ekvivalens 10 mg morfínnal, a hatás beállása és időtartama — plazma felezési idő 2-3 óra — is a morfinhoz hasonló. Nagyobb adagokban (30 mg felett) viszont már eltér a hatása (pl. nem fokozza tovább a légzésdepressziót). A keringést viszonylag érintetlenül hagyja, gyomorbél hatásai viszont morfinszerűek.

Kis dózisban (5-10 mg) enyhe fejfájást, izzadást, álmoságot okoz. Nagyobb dózisokban (70 mg) alkalmazva diszfória, gondolatrohanás, orientációs zavarok gyakoriak. Légzésdepresszív hatását naloxonnal *nehezebben* lehet gátolni. Morfinhoz hozzászokottakon elvonási tüneteket vált ki.

A gyakran *szublingválisan* (0,4—0,8 mg) alkalmazott **buprenorphin** egy tebinszármazék. *Parciális mu*-agonista, 25-50-szer hatékonyabb a morfínnál (im. adva 0,4 mg buprenorphin ekvipotens 10 mg morfínnal), míg mellékhatásai a morfínéhoz hasonlóak. Erősen lipidoldékony, jól felszívódó, tartósan ható vegyület (hatástartama több mint 6 óra, feltehetően a receptorról való lassú disszociáció következtében). Túladagolásakor (bár ez ritkán fordul elő) a naloxon gyakorlatilag hatástalan (ilyenkor doxapramot, légzőközpont-izgatót kell adni)..

Morfindependens egyénekben elvonási szindrómát precipitál (mu-antagonista hatás), ugyanakkor dependenciakapacitása mérsékelt, ezért újabban alkalmazzák ópiátdependens egyének detoxifikálására is..

## **B. Morfinánok**

A **butorphanol** egy jelentős szedatív hatással bíró kappa-agonista analgetikum, melyből (analgetikumként) 2-3 mg ekvivalens 10 mg morfinnal. Erre a szerre is jellemző, hogy légzésdepresszív hatása csak egy határig növekszik, majd a dózis emelésével tovább nem fokozódik („*ceiling*”). Mellékhatásai: álmoság, gyengeség, izzadás, hányinger, és növeli a pulmonális artériás nyomást is.

## **C. Benzomorfán származékok**

A **pentazocin** (Fortral) a kappa-receptoron agonista, míg a mu-receptoron 1/5 nalorphin erősségű antagonistája (30-60 mg pentazocin analgetikus hatása ekvivalens 10 mg morfinnal). Orálisan is jól felszívódik, és kb. a kodeinnel egyenértékű fájdalomcsillapító.

Mellékhatásai: izzadás, szédülés, hányinger, ritkábban hányás, szorongás, rémálmok, hallucinációk, főleg nagyobb (60 mg feletti) dózisokban jelelhetnek. *Szívérrendszeri hatásai* jelentősenek, növeli a szisztémás és pulmonalis vérnyomást, a szívfrekvenciát és a szív munkáját is, így túladozásokor (a légzésdepresszió mellett) magasabb vérnyomás és tachikardia lép fel.

Sc. vagy im. adva irritatív hatású. Tartós adagoláskor tolerancia, pszichés és fizikai *dependencia* is kialakulhat..Szokás nem szteroid gyulladásgátló típusú analgetikumokkal (acetilszalicilsav) is kombinálni..

A **meptazinol** orálisan is hatékony, rövid hatású analgetikum. Jelenleg úgy tűnik, hogy mentes a morfinszerű mellékhatásoktól, nem okoz sem eufóriát, sem diszfóriát, sem légzésdepressziót. Mellékhatásai részben más jellegűek, mint a morfiné: hányinger, szedáció, izzadás, szédülés, atropinszerű tünetek. Rövid hatástartama és a légzésdepresszió hiánya miatt szülészeti fájdalomcsillapításra látszik alkalmasnak. Ópioidokhoz hozzászokottakon elvonási tüneteket precipitálhat.

A **dezocin** szerkezetileg a pentazocinhoz hasonló, parciális mu-agonista vegyület. Analgetikus hatása hasonló a morfinéhoz, míg légzésdeprimáló hatására a „*ceiling*”-effektus jellemző.

## **D. Trazodon származékok**

A **tramadol** a triciklikus antidepresszáns trazodon metabolitja, melynek analgetikus hatékonysága a morfinénak csak mintegy 10-20%-a, de a légzést kevésbé deprimálja és dependencia kialakulásával is jóval kevésbé kell számolni mint a klasszikus morfinszármazékoknál, és ezen gyakorlati előny miatt elég gyakran használt szer. Jellemző mellékhatásai a nausea és a szédülés, vizeletretenciót és obstipációt kevésbé okoz, nagyobb

adagban viszont görcsöket igen. Újabb kutatások szerint hatásait részben *serotoninreceptorokon* keresztül fejtí ki, amit az is bizonyít, hogy analgetikus hatását az 5-HT<sub>3</sub> antagonistá ondansetronnal gátolni lehet. Orálisan alkalmazva — 50-100 mg-ban — 90%-a felszívódik, hatástartama 4-6 óra. Atípusos -pl. neuropathiás – fájdalmaiban is hatásos lehet.

## V. TISZTA ÓPIOID ANTAGONISTÁK

Ezen szerek teljesen mentesek az agonista hatásoktól, minden receptortípuson tisztán antagonisták, és leginkább a mu-receptorokhoz kötődnek. Csak agonista jelenlétében hatnak, önmagukban nincs karakterisztikus farmakológiai hatásuk. A klinikai gyakorlatban e szereket az opiát-túladozás és mérgezés kezelésében használjuk. Ugyanakkor fontos szerepük van a kutatásban, az ópioidreceptorok differenciálásában, valamint az az endogén ópioidrendszer fiziológiájának tanulmányozásában.

A **naloxon** 0,4-0,8 mg dózisban, iv. vagy im. adva, 1-2 perccel a beadás után a morfin-túladozás okozta légzésdepressziót teljesen megszünteti (10 mg naloxon elegendő 25 mg heroin komplett antagonistálására). Nagyon lényeges annak szem előtt tartása, hogy *rövid hatástartama* (1-2 óra), miatt az adagolás ismétlésére van szükség, még akkor is, ha a páciens állapota látszólag már rendeződött, 1-2 óra múlva ugyanis a visszaesés veszélye fenyeget, és felléphet az ún. „overshoot” (túllövés) jelenség, vagyis az antagonistá hatás megszűnése után pl. a légzésdepresszió erősebb lehet, mint a gátlás előtt volt. Ugyanakkor a szer diagnosztikus értékű is ópioidmérgezésben (túladozásban). Ha a légzésdepresszió nem javul gyorsan hatására, a diagnózis volt hibás.

Alkalmazzák sebészi anesztéziában vagy szüléskor adott opiátok hatásának felfüggesztésére is. Érdeklenség, hogy hogy intakt állaton vagy emberen a naloxon nem okoz hyperalgesiát. Bizonyos körülmények között azonban, amikor feltételezhető az endogén ópioidrendszer aktivációja (pl. stressz vagy akupunktúra), a naloxon gátolja a létrejött analgesiát, ill. hyperalgesiát okoz. Ugyanezen elv alapján, az endotoxinok vagy hypovolaemia okozta shockban vagy cerebrális ischaemiák előidézte hypotóniában a naloxon emeli a vérnyomást a perifériás ellenállás növelése nélkül.

Ugyancsak kísérletes adatok váltak ismertté arról, hogy ópioidantagonisták gerincvelő-sérülés-modellekben, valamint cerebrovascularis betegségekben (stroke) javíthatják az állapotot, a regionális ischaemia csökkentésével.

A **naltrexon** orálisan is hatékony, hosszabb hatástartamú (10 óra) gyógyszer. 100 mg naltrexon per os adva 48 órán keresztül gátolja a parenteralis heroin hatását, így naponta (vagy másnaponta) orálisan vagy havi implantatum formájában, a kooperálni hajlandó morfinistáknak adagolva, *gátolja az eufóriát, detoxifikál, hozzásegíti a beteget a leszokáshoz*. A legújabb kutatások szerint nemcsak ópioid-, hanem alkoholdependenciában is hatásos. Ugyancsak kísérletes adatok váltak ismertté arról, hogy ópioidantagonisták gerincvelő-sérülés-modellekben, valamint

cerebrovascularis betegségekben (stroke) javíthatják az állapotot, a regionális ischaemia csökkentésével.

## Terápiás javallatok

### A. Fájdalomcsillapítás

*Az opiátok legfontosabb javallata a fájdalomcsillapítás.* Morfin típusú analgetikumot igényelnek a rövid kórházi tartózkodással járó *sebészeti* beavatkozások okozta fájdalmak, a hosszabb gyógykezelést igénylő *égési* sérülések és a gyógyíthatatlan *tumoros* járó élethosszig tartó fájdalmak. *Szülési* fájdalomban is alkalmazhatnak opioidokat, de ha ezek a vegyületek átjutnak a placentáris barrieren, deprimálhatják az újszülött légzőközpontját (ilyenkor rögtön naloxoninjekciót kell adni). *Vese- és epekőkolika* erős analgetikumot igényel, de mivel a morfin fokozza a simaizmok tónusát, rontja a fiziopatológiai helyzetet. Ilyenkor olyan szintetikus származékok adása javallt, melyeknek jelentéktelen a simaizomtónusfokozó hatásuk (pl. tramadol, petidin).

Gyermekeknél (és főleg csecsemőknél) gyakori, hogy a posztoperatív fájdalomcsillapítás elégtelen, egyrészt abból a tévhitből fakadóan, hogy nem érzik olyan intenzíven a fájdalmat mint a felnőttek, másrészt pedig az addikciótól való félelem miatt (mivel 3 hónapos korig igen lassú az opiátmetabolizmus). A morfininfúziót azonban — amely egyenletes hatást biztosít — ajánlható csecsemőknél és gyermekeknél is: 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében 0,015 mg/ttkg/ h, idősebb csecsemőknél, gyermekeknél 0,025 mg/ttkg/ h-ás adagban.

Speciális indikáció a morfinhoz vagy heroinhoz szokott anyák elvonási tünetekkel született újszülöttjének ópium orális adása (kámforos ópiumtinktúra).

Az idős emberek fájdalomra érzékenyebbek és a fájdalomérzésük is tartósabb, ezért nagyobb adag fájdalomcsillapítót igényelnek. korosztályt.

Speciális beviteli út az epidurális vagy subarachnoideális adagolás (leggyakrabban morfint vagy fentanilszármazékot adunk ilyen úton), amivel direkt hatunk a gerincvelői opioidreceptorokra.

Bár kezdetben azt remélték, hogy ilyenkor centrális mellékhatások nem lépnek fel, a tapasztalatok azt mutatják, hogy pl. légzésdepresszió ilyenkor is felléphet. Viszketés, hányinger, hányás ugyancsak nem ritka melléktünetek a gerincvelőközeli adagolások következtében.

### B. Légszomj

Morfin iv. injekciója drámai hatású a balkamra-elégtelenség következtében fellépő *tüdőödéma* egyik vezető tünete, a légszomj kezelésében. A hatásmechanizmus feltehetően a légszomj okozta szorongás, valamint a szív elő- és utóterhelésének csökkentésével magyarázható. Ugyanakkor e szerek ellenjavalltak a légúti irritánsok által kiváltott pulmonális ödémában a légzésdeprimáló hatásuk miatt

### C. Perioperatív medikáció

A morfinszármazékokat - szedatív, anxiolitikus és analgetikus hatásait hasznosítva – gyakran alkalmazzák a *műtéti előkészítés során*.

A nagy rizikófaktorú *műtétek folyamán* szintén sokszor adnak ópoidokat (főleg fentanilszármazékokat).

A *műtétek után* is gyakran kerül sor ópoidok alkalmazására. E célra főleg a közepes hatáserősségű, kevert agonista/antagonista típusú ópoidok, mint pl. a pentazocin, nalbuphin, ajánlhatók, a légzésdepresszió kevésbé jellemző. Esetenként javallt helyi érzéstelenítővel potencírozni ilyenkor az ópoid fájdalomcsillapítást.

### D. Hasmenés

Az ópoidok bármilyen eredetű hasmenést effektíven gátolnak. De ne feledjük, ez csak tüneti kezelés, amit társítani kell etiotróp terápiával – legtöbbször antibiotikummal – is). Ma erre a célra leginkább szisztémásan fel nem szívódó, lokálisan ható szereket adunk, mint a *diphenoxylat* vagy a *loperamid*.

### E. Köhögéscsillapítás

A centrálisan ható köhögéscsillapítók közé tartoznak a kodein és származékai (az etilmorfin és a dihidrokodein), valamint a noszkapin, a dexrtometorphan és a levopropoxifén (lásd fennebb) Többféle formában (tabletta, szirup) forgalmazzák őket..

A **terminális állapotok** pszichés okok miatt általában ópoidterápiát igényelnek, a fájdalom meglététől függetlenül. Morfinistáknál **detoxifikálásra** vagy **fenntartó szubsztitúciós terápiára** használhatók még egyes agonista ópoid származékok (pl. metadon), az antagonistákat (naloxon, naltrexon) pedig elsősorban detoxifikálásra alkalmazzák (lásd fennebb).

### Perspektívák a fájdalomcsillapításban

Probálkoznak *perifériás mű receptorokon* ható fájdalomcsillapítók kifejlesztésével.

A *szelektív kappa agonisták* közül két vegyület jutott el a klinikai vizsgálat stádiumába: a **spiradolin** (U62,066) és az **enadolin** (C1977). Bár a jellegzetes centrális kappa mellékhatások a szedáció és a diszfória limitálják ezen vegyületek klinikai használatát, neuroprotektív hatásuk ígéretes lehet stroke-ban és traumás fejsérülésekben.

Elméletileg nagyon ígéreteseknek tűnnek a *delta agonista peptidok*, mint addiktív potenciál nélküli analgetikumok. Célzott kémiai szintézissel szelektív delta-*antagonistát* — **naltrindol** — már sikerült előállítani, de hatásos *nem peptid agonista* eddig még nem vált ismertté.

A dependencia-potenciál kutatása közben figyeltek fel *mu-receptor agonista/delta receptor antagonist* származékokra, amelyek erős mu-fájdalomcsillapító hatás mellett, elhanyagolható függőséget és obstipációt okoztak.

Az *enkefalinázgátlók* gátolják az endogén opioid peptidek lebomlását a szerv ezetben. Ilyen vegyület a **thiorphan**, amely állatkíséreltekben analgetikus hatásnak bizonyult, ugyanakkor dependenciát nem okozott.

A ma még ismeretlen *endogén nociceptin rendszer* szintén lehetőséget nyújthat új típusú fájdalomcsillapítók előállítására.

Mindezen lehetőségek az opioid rendszerrel függnék össze. De a fájdalomcsillapítás jövőjében valószínűleg a nem opioid mechanizmusoknak is nagy szerepe lehet:

A nem opioid neuropeptidek közül a *szomatosztatin* és a *calcitonin* bizonyult analgetikus hatásúnak.

A *P-anyag nem peptid antagonistái* is potenciálisan jó analgetikumok lehetnek, akár csak a *a purinerg receptorokon ható adenosin analógok* és *adenosin kináz antagonisták* (főleg a P2X3 receptorok szerepét valószínűsítik a neuropathiás ill. krónikus fájdalom transzmissziójában).

Újszerű elképzelés egy *tartós hatású helyi érzéstelenítő* és a C-rostokat szelektíven inaktíváló *kapszaicin kombinációja*, amely tartósan megakadályozhatná a C-rostok izgalmát.

Ugyancsak *helyi érzéstelenítők kombinálhatók NMDA-antagonistákkal* (és esteleg opioidokkal is) a különböző támadáspontokon létrejövő analgészia összeadódásának reményében.

A *nikotinergerg receptoron agonista epibatidin* (egy békafaj bőrének kivonatából állítják elő) erős fájdalomcsillapító hatású molekula.

Egy tengeri csiga, a *Conus magus* neuroaktív mérge, az (omega) **conozeptid** erős analgetikus hatással rendelkezik, és szintetikus analógja, a **ziconotid** már eljutott a 3. klinikai fázisig. Hatásmódja egészen újszerű : gátolja a primer nociceptív neuronok centrális terminálisán elhelyezkedő, neuronális, N-típusú, feszültségfüggő Ca<sup>2+</sup> csatornáit (N-VSCC). Jelenleg még bizonytala, hogy van-e centrális hatása is.

| <b>Kémiai csoport</b>     | <b>ERŐS AGONISTÁK</b>   | <b>GYENGE/KÖZEPES AGONISTÁK</b>                   | <b>AGONISTA/ANTAGONISTÁK</b> | <b>TISZTA ANTAGONISTÁK</b> |
|---------------------------|---|---|------------------------------|----------------------------|
| <b>Fenántrénavázások</b>  | Morfin<br>Hydromorphon<br>Oxymorphon<br>(Heroin)                  | Kodein<br>Oxycodon<br>Dihydrocodein<br>Hydrocodon | Nalbuphin<br>Buprenorphin    | Naloxon<br>Naltrexon       |
| <b>difenilheptánok</b>    | Methadon  | Propoxyphen                                       | -                            |                            |
| <b>Fenilpiperidinek</b>   | Meperidin<br>Fentanyl<br>Sufentanil<br>Alfentanil<br>Remifentanil | Diphenoxylate<br>Difenoxin<br>Loperamid           | -                            |                            |
| <b>Morfinanok</b>         | Levorphanol   |   | Butorphanol                  |                            |
| <b>Benzomorphánok</b>     | -   | -   | Pentazocin<br>Dezocin        |                            |
| <b>Trazodon származék</b> |   | Tramadol  |                              |                            |

**OPIOID FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK ÉS ANTAGONISTÁIK ÖSSZEFOGLALÓ TÁBLÁZATA**



## Nem-szteroid gyulladásgátlók, láz és fájdalomcsillapítók (NSAID)

Ebbe a csoportba tartozó szerek, eltérő vegyi szerkezetük ellenére, hasonló farmakodinámiai hatással rendelkeznek. Három fő terápiás hatásuk a fájdalom és lázcsillapító, valamint a gyulladáscsökkentő hatás, emellett néhány szernek antiagregáns hatása is van. A három fő hatás eltérő arányban nyilvánul meg az egyes képviselők esetében, vannak kifejezetten láz és fájdalomcsillapító hatású szerek (paracetamol) és kifejezetten gyulladáscsökkentők (indometacin). A NSAID-knak számos egyéb hatása is van, de ezek nagyrésze mellékhatásként kerül majd megemlítésre.

A *gyulladásgátló* hatás főleg a ciklooxygenáz enzim hatására keletkező prosztaglandinok (PG) szintézisének gátlása révén valósul meg. A gyulladós folyamat hatására a mastocytákból és basophil leukocytákból hisztamin, valamint a sejtmembránból a **foszfolipáz-A2 enzim** hatására **arachidonsav** szabadul fel. Az arachidonsavból a ciklooxygenáz enzim hatására rövid életidejű, fájdalomkeltő, szövetkárosító és vazokonstriktiót okozó **endoperoxidok** képződésén keresztül szintetizálódnak a **prosztaglandinok** (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>), melyek közül a PGE<sub>2</sub> kiemelkedő szereppel bír a fájdalom, a gyulladás és a láz kialakulásában és fokozza egyéb, a gyulladós reakció során felszabaduló mediátorok – hisztamin, bradikinin, szerotonin – hatását. A lipoxigenáz enzim hatására alakulnak ki a **leukotriének**. A leukotriének közül az LTB<sub>4</sub> kemotaktikus hatással rendelkezik, és a fagocitákat stimulálva azokból szabad oxigén gyökök és lizoszomális ezimek felszabadulását eredményezi. Az LTC<sub>4</sub> (mely bronchuskonstriktiót is okoz), LTD<sub>4</sub> és LTE<sub>4</sub> fokozzák az erek permeabilitását és elősegítik az ödéma kialakulását, vagyis az allergiás reakciók kialakulásában van szerepük (lásd 1. ábra). A két enzim – ciklooxygenáz és lipooxygenáz – tehát ugyanazon szubsztrátumot használja, az arachidonsavat. Ha NSAID -kkal gátoljuk a ciklooxygenázt, érthető módon nagyobb mennyiségű arachidonsav bomlik majd el a lipoxigenáz útján. Ez is magyarázza a NSAID -kkal folytatott kezelés során fellépő allergiás reakciók gyakoriságát.

Az 1990-es évek elején ismerték fel, hogy a ciklooxygenáz (COX) enzimnek két típusa létezik, az egyik az indukálható **COX-2**, mely a gyulladásban szerepet játszó prosztaglandinokat szintetizálja és citokinek, endotoxinok hatására aktiválódik a gyulladós szövetekben, a másik a konstitutív, **COX-1**, mely a szervezet egyéb szöveteiben (pl. gyomorban, vérlemezkékben, vesében, kisebb mennyiségben az erekben) az élettani funkciók szabályozásában szerepet játszó prosztaglandinok szintéziséért felelős (XX. ábra). A prosztaglandinok számos élettani funkció szabályozása mellett a gyomornyálkahártya gyomorsav elleni védekezésében is fontos szerepet játszanak. A nem szelektív COX -gátló NSAID -k, csökkentve a prosztaglandin szintet a gyomor szöveteiben gyomornyálkahártya léziót, vagy akár gyomorfekélyt is okozhatnak. A gyulladásgátló kezelés területén komoly akadályt jelentett a gyomorfekély kialakulása. Ezen mellékhatás előfordulásának gyakorisága jelentősen csökkent a szelektív COX-2 gátlók kifejlesztésével, ugyanis ez utóbbiak egyáltalán, vagy csak kismértékben gátolták a prosztaglandin termelést a gyomornyálkahártya szintjén.

Az utóbbi évek kutatásai bizonyították, hogy szemben az eredeti feltételezéssel, a COX-2 konstitutív funkciót is betölt, így megtalálható kis mennyiségben, a gyomorban, vesében, központi idegrendszerben, a méhnyálkahártyában, és nagyobb mennyiségben, az erekben. Valószínűleg jelentőséggel bír a

megtermékenyített petesejt implantációjában, továbbá a szülés folyamatában. Másrészt a COX-1 is bizonyos mértékben szerepet játszik a gyulladós folyamatokban.

A leukociták, vérlemezkék és endotélsejtek gyulladós göcban történő felhalmozódásában fontos szerepet játszanak az ún. sejtadhéziós molekulák, pl. az intracelluláris adhéziós molekulák (ICAM1), a vascularis sejtadhéziós molekula (VCAM1). A gyulladásgátlók kutatásának egyik új iránya épp a sejtadhéziós molekulák gátlásának lehetőségeit vizsgálja.

A *fájdalomcsillapító* hatás az opioidokhoz viszonyítva gyengébb intenzitású, enyhe, valamint közepes erősségű fájdalmak csillapítására alkalmasak, különösen jó hatásúak a gyulladós eredetű és posztoperatív fájdalmakban. A gyulladós eredetű fájdalomban a citokineknek és a bradikininnek különösen fontos szerepük van, ezek az anyagok ún. prosztaglandinokat szabadítanak fel, melyek hyperalgesiát kiváltó hatásúak (pl. PGE), vagyis az egyébként hatástalan mechanikai vagy kémiai inger a PGE jelenlétében fájdalomkeltő hatásúvá válik. NSAID-k fájdalomcsillapító hatásának alapja, hogy a ciklooxygenáz enzim gátlása következtében nem keletkezik E-típusú prosztaglandin sem, tehát a fájdalom-érző receptorok szenzibilizálása egyéb fájdalomkeltő mediátorok iránt nem jön létre. Hatékony fájdalomcsillapítók ízületi gyulladásokban, izom, illetve ér eredetű fájdalmakban, fejfájások egyes típusaiban (gátolják a PG-ok cerebrális értágulatot okozó hatását). Analgetikus hatást fejtenek ki továbbá fogfájásokban, szülés utáni fájdalmakban, valamint krónikus posztoperatív fájdalom esetén.

*Lázcsillapító hatás.* A szervezet hőháztartásának szabályozása bonyolult reflexfolyamat, melyet a köztiagyban levő hőszabályozási központ irányít. Láz kialakulhat mikroorganizmus, szövetkárosodás (infarctus, malignus folyamatok), ill. gyulladás hatására. A fenti faktorok a leukocytákból interleukin1 felszabadulását indukálják, mely a keringéssel bejutva az agyba, a hypothalamus területén elhelyezkedő szelektív érzékenységű idegelemekeken fejt ki hőmérséklet-emelő hatását a PGE<sub>2</sub>-szintézis fokozása, ill. a PGE<sub>2</sub> által indukált cAMP-szint emelkedése révén.

A NSAID-k a prosztaglandinok szintézisét gátolva csökkentik a lázat, de nem befolyásolják a normál testhőmérsékletet. Bár a legtöbb vegyület rendelkezik lázcsillapító hatással, közülük számosat mellékhatásaik miatt nem használnak anti-piretikumként (pl. phenylbutazon).

*Anti-aggregációs hatás.* A vérlemezkékben termelődik a tromboxán-A<sub>2</sub>, mely az ereket összehúzza és fokozza a vérlemezkék aggregációját. A NSAID-k a ciklooxygenáz (COX-1) enzim gátlásán keresztül csökkentik a tromboxán szintjét és gátolják a trombociták aggregációját (kivételem: a szalicilsav nem acetilált származékai és a szelektív COX-2 gátlók). Különösen kifejezett ez a hatás, ha az alkalmazott vegyület — pl. **acetilszalicilsav** — irreverzibilisen gátolja a ciklooxygenázt, ugyanis a trombocitáknak nagyon kicsi a fehérjeszintetizáló képességük, így a ciklooxygenáz enzimet sem tudják regenerálni. Ezért az acetil-szalicilsav enzimbénító hatásának időtartama azonos a thrombocyta élettartamával (8-11 nap). Az antiaggregációs hatás részben terápiás értékű, amit kihasználnak az embolizáció profilaxisában, másrészt a vérzési idő megnyúlása mellékhatásként jelentkezhet.

A *gyomor- és bélnyálkahártya károsodás* a csökkent prosztaglandinszintézis miatt jön létre. A prosztaglandinok közül a PGE<sub>2</sub> gátolja a gyomorsav-szekréciót és szerepe van a gyomor védőnyák-termelésben, a gyomornyálkahártya barrier funkciójának fenntartásában, mely megakadályozza, hogy a sav visszadiffundáljon a gyomor lumenéből a submucosalis szövetekbe, ahol azokat károsíthatja. NSAID-k hatására, elsősorban a *COX-1 gátlása* következtében csökken a prosztaglandin termelés és ezáltal a gyomornyálkahártya védelmi funkciója, így erózió, fekély, illetve vérzés alakulhat ki, függetlenül a bevitel módjától. A NSAID-k gyomorkárosító hatásában a szisztémás okok mellett szerepet játszik a vegyületek *helyi, direkt irritatív* hatása is, hisz kémiai szerkezetüket tekintve döntő többség-k szerves sav. Savas jellegüknél fogva a gyomor erősen savas pH értékén nem ionizált formában vannak jelen, így könnyen felszívódnak. A felszívódást követően a mucosasejtekben azonban a pH sokkal magasabb, a vegyületek ionizált állapotba kerülnek, így a membránokon nem képesek passzívan átdiffundálni, következésképp, a mukozális sejtekben koncentrálnak. Ennek következtében megváltozik a sejtek permeabilitása, és a H<sup>+</sup>-ion a gyomorlumenből visszadiffundál a sejtekbe, ahol azok károsodását okozza. Ha a gyomornyálkahártya-károsodás relatív kockázati értékét vizsgáljuk, nagy az eltérés az egyes vegyületek között. Legnagyobb a relatív kockázat a piroxicam és ketoprofen, kisebb az indometacin, naproxen, és diclofenac, míg legkisebb az ibuprofen esetében. A legkisebb a gasztrointesztinális nyálka-hártya károsodás - mint az várható – a szelektív COX-2 gátló vegyületek esetében.

A *Vese szintjén csökkenthetik a vesefunkciókat* (a) a vesekeringés befolyásolása révén. A vesében termelt értágulatot okozó prosztaglandinoknak alapvető szerepük van a vesekeringés és a glomeruláris filtráció fenntartásában, ha a vese vérellátása valamilyen okból csökkent (pl. szívelégtelenség, krónikus vesebetegség, májcirrhosis, idős kor). Ilyen esetekben, ha a beteget NSAID-val kezelik, kiesik a PG-k kompenzatorikus, keringésfenntartó hatása, csökken a glomeruláris filtráció, és akut veseelégtelenség alakulhat ki. A fenti megbetegedésekben, ill. a vesekeringés egyéb okból történő esetleges csökkenése (pl. hipovolémia) esetén szükséges a vesefunkciók rendszeres ellenőrzése.

A NSAID-k *csökkenthetik a folyadék-kiválasztást* (b) ami ödémaképződésben nyilvánulhat meg. A PG-ok ugyanis szerepet játszanak a diurézisben, mivel gátolják a klór visszaszívódását és az antidiuretikus (ADH) hormon hatását. Ezek alapján, ha NSAID-val gátoljuk a PG képződést fokozódik a klór és a víz visszaszívódása és az ADH hatása.

A *nephrotoxicus hatás* (c) elsősorban a különböző NSAID-k kombinációja esetén fejlődhet ki súlyos, esetenként irreverzibilis vesekárosodás formájában. Igen ritka, főleg azon betegek esetében alakulhat ki, akik éveken keresztül ismételten szednek nagy dózisu NSAID-t (pl. rheumatoid arthritisben). Hatásmechanizmusa nem ismert, feltételezik, hogy szerepet játszhat kialakulásában a veseischaemia, ami a lokális vazodilatatív hatású prosztaglandinszint-csökkenés következménye. Gyakrabban alakul ki nőbetegekben.

*Méhre, terhességre, szülésre, magzatra gyakorolt hatás.*

Az E- és F-típusú prosztaglandinoknak erős méhösszehúzó hatásuk van. Menstruáció alatt az endometriumból nagy mennyiségű prosztaglandin szabadul fel, ami a méh kontraktilitásának

nagymértékű fokozódását és méhgörcsök kialakulását eredményezi. Ez az alapja a nem szteroid gyulladásgátlók terápiás hatásának dysmenorrhoeában.

A  $\text{PGF}_{2\alpha}$ - és a PGE-származékok szintézise a szülést megelőző órákban drámaian megnő. Ezért próbálták a PG-szintézisgátlókat — pl. az indometacint vagy acetilszalicilsavat — koraszülés megelőzésére (32. terhességi hét előtt) alkalmazni. Azonban a prosztaglandin-szintézis-gátlás a magzati ductus arteriosus idő előtti záródásához vezethet, ami a perinatalis mortalitás veszélyét fokozza. Ezért a NSAID-kat terhesség alatt tartósan nem szabad adni. (A szelektív COX-2 gátlók bevezetése nagy reményeket keltett a koraszülés kezelése terén, ugyanis az volt a feltételezés, hogy ezek a vegyületek csökkentik a méhkontrakciókat okozó prosztaglandinok szintézisét anélkül, hogy csökkentenék a magzatban a ductus arteriosusban is jelenlévő konstitutív COX-1 aktivitását. Azonban, igazolást nyert, hogy a ductus arteriosus tónusának szabályozásában a COX-2 is résztvesz, tehát a fenti mellékhatás a szelektív COX-2 gátlók alkalmazása során is felléphet). Amennyiben terhesség alatt NSAID szedésére szükség van, kis dózisu aspirin a legbiztonságosabb (nagy dózisban teratogén lehet), szülés előtt azonban szedését mindenképp abba kell hagyni.

A szülés előtti NSAID adagolás hatására fokozódhat a vérzés szülés alatt, a csökkent méhtevékenység miatt szülési komplikációk alakulhatnak ki és a szülés elhúzódhat.

A fentiekben már említésre került, hogy prosztaglandinoknak alapvető szerepük van a ductus arteriosus nyitott állapotának fenntartásában. és a terhes anyák indometacinnal, acetilszalicilsavval történő kezelése a ductus idő előtti zárásához vezethet. Másrészt a PG-szintézisgátlóknak e hatását a terápiában is felhasználják: ha szülés után a ductus nyitott marad, sebészi megoldás helyett megpróbálkoznak indometacin vagy acetilszalicilsav adásával.

#### *Allergogén hatás.*

A nem szteroid gyulladásgátlók szedése esetén rhinitis, asthma bronchiale, angioneuroticus oedema, urticaria jelentkezhet. Gyerekeken ritka, elsősorban középkorúaknál figyelhető meg a már említett tünetegyüttes, az orrpolip, az asthma, a krónikus urticaria hajlamosító tényezők. Kialakulásában a már említett ciklooxygenáz enzim gátlása játszik fő szerepet, aminek következtében fokozódik az arachidonsav lipoxigenáz-enzim által katalizált metabolizmusa, fokozottan képződnek e leukotriének ( $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$ ,  $\text{LTE}_4$ ) és az SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxia) komponensei. Ezek alapvető szerepet játszanak az allergiás és anaphylaxiás folyamatokban.

Ritkán jelentkezik a súlyos Stevens—Johnson-szindróma (pirazolinszármazékok, ritkábban piroxicam szedése kapcsán).

Az egyes gyulladásgátlók között keresztérzékenység figyelhető meg, azaz ha az egyik szedése során a fenti tünetek megjelennek, várható, hogy a többi nem szteroid gyulladásgátló szedésekor is hasonlóképpen válaszol a beteg. Tehát ha pl. az aspirinnal szemben hiperszenzitív reakciók léptek fel, ellenjavallt bármely egyéb NSAID adása, mivel életveszélyes anaphylacticus shock alakulhat ki.

#### *Kardiovaszkuláris szövődmények.*

Mivel a COX-1-mediált vérlemezke-aggregációt a szelektív COX-2 gátlók (coxibok) nem befolyásolják, nem okoznak vérzéses szövődményeket. Azonban az utóbbi években számos -

elsősorban kardiovaszkuláris - mellékhatás megjelenése teszi kérdésessé a szelektív COX-2 gátlók további sorsát.

A kardiovaszkuláris szövődmények alapja, hogy a vérlemezkék által termelt, vérlemezke aggregációt indukáló tromboxán képződését a COX-1 enzim katalizálja, míg az érfalban képződő értágító prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) szintéziséért elsősorban a COX-2 enzim a felelős. Míg a hagyományos NSAID-k gátolják mind a tromboxán, mind a prostacyclin képződését, a coxibok nem vagy igen kis mértékben hatnak a tromboxán képződésére (COX-1), ugyanakkor meggátolják a prostacyclin képződését (COX-2), aminek eredményeként vérnyomásemelkedés, fokozott atheromaképződés, és trombóziskészség léphet fel a coxibok szedése során

Megfigyelték, hogy az *Alzheimer-kór* előfordulási gyakorisága kb. a felére csökkent a tartósan NSAID-t szedő populációban. Ennek magyarázata az lehet, hogy az Alzheimer-kórban kialakuló gyulladásos folyamatok szerepet játszhatnak a betegség létrejöttében.

A nem-szteroid gyulladásgátlók felosztása leggyakrabban a kémiai szerkezetük szerint történik.

## I. Nem szelektív ciklooxygenáz gátlók

### Szalicilsav származékok

Ősi idők óta ismeretes, hogy a fűzfák kérge lázcsillapító hatású. Az egyik fűzfafajta (*Salix alba*) kérgéből 1827-ben egy szalicinnek elnevezett, keserű glikozidot vontak ki. A szalicin hidrolízise során szalicilalkohol (szaligenin) szabadul fel, melyből oxidáció útján Piria állította elő 1938-ban a szalicilsavat.

A szalicilsav kémiailag orto-oxi-benzoésav. A szalicilsav acetilált származéka az **acetilszalicilsav** (acidum acetylsalicylicum, aspirin). A nem acetilált származékokokat (natrium salicylicum, methylsalicylat) és a szalicilsavat (acidum salicylicum) terápiásan csak külsőleg, reumás fájdalmak ellen illetve bőrgyógyászatban alkalmazzák.

*Hatásmechanizmus:* az aspirin acetilálja a ciklooxygenáz enzimet, minek következtében az enzim irreverzibilisen bénul.

*Farmakológiai hatások:*

#### a. Fájdalomcsillapító hatás

A szalicilátok elsősorban az enyhe, közepesen erős fájdalmakkal járó állapotokban (fejfájás, arthralgia, myalgia, fogfájás, szülés utáni fájdalmak) hatékonyak, kevéssé csökkentik a zsigerekből kiinduló fájdalmakat, néha azonban heves fájdalmakban is (migrén, neuralgia, tumoros eredetű fájdalom) hatékonyak lehetnek.

#### b. Lázcsillapító hatás

Lázcsökkentő hatásukat hasonlóan a többi NSAID-hoz centrális támadásponttal fejtik ki a hypothalamus területén. A szalicilátok nagyobb terápiás dózisban fokozzák az oxigénfelhasználást

és az anyagcserét, így a toxikus adagok paradox módon lázat, izzadást váltanak ki, ami dehidratációhoz vezethet (ld. később, szalicilát mérgezés).

#### c. Gyulladáscsökkentő hatás

A szalicilátok hosszú ideig az akut reumás láz kezelésében alapvető fontosságú vegyületek voltak. A terápiás hatás kifejtéséhez nagy adagok voltak szükségesek (5-8 g/nap). A szalicilátkezelés a klinikai tüneteket, valamint a szövettani képet is nagymértékben javítja, a folyamat progresszióját és a szöveti károsodást (pl. szív) azonban nem képes meggátolni. A mellékhatások gyakorisága miatt ma már nem használják erre a célra.

#### d. Húgysavürítésre gyakorolt hatás

A szalicilátok húgysavürítést befolyásoló, így köszvényellenes hatása dóziszfüggő. 1-2 g/napi dózis esetén a húgysavkiválasztás csökken és nő a plazma urátszintje. 2-3 g/napi dózis nem befolyásolja az urát kiválasztását, míg 5 g-nál nagyobb napi dózis esetében, erőteljesen fokozódik a húgysav ürítése, azonban ezt a nagy dózist a betegek már rosszul tolerálják.

#### e. Hematológiai hatások

Aspirin hatására megnő a vérzési idő, pl. 0,65 g aspirin egészségeseken kb. kétszeresére nyújtja meg a vérzési időt. Ennek oka, hogy az aspirin irreverzibilisen gátolja a ciklooxygenáz enzimet. A hatás időtartama tehát azonos a vérlemezkék életidejével, ami 8-11 nap.

Mivel megnő a vérzési idő, aspirint tilos adni súlyos májkárosodásban, K-vitamin-hiányban, haemophiliában, valamint ha lehetséges, abba kell hagyni a szalicilát szedését műtéti beavatkozás előtt 1 héttel. Másrészt az aggregációgátló hatást terápiásan is ki lehet használni coronaria- és agyi trombózisok, embolizáció, érelzáródás megelőzésére.

Az aspirin dózisát elméletileg úgy kell megválasztani, hogy az gátolja a TxA<sub>2</sub> szintézisét, de ne befolyásolja a prostacyclin szintjét. Bár az optimális dózis még nincs meghatározva, terápiás szempontból előnyösnek tűnik a naponta vagy másodnaponta rendelt 325 mg (vagy annál kisebb dózissal) aspirin. A legújabb eredmények szerint elég lehet napi 50-100 mg is. Gyakorlatban a 100 mg-os Aspenter nevű készítményt használják. Napi 5 g-nál nagyobb szalicilátdózisok esetében csökkenhet a prothrombinszint, mely hatás K-vitaminnal antagonizálható. A hatás oka valószínűleg a szalicilátok és K-vitamin közti kompetíció.

#### f. Gyomor-bél rendszer

A szalicilátok hányingert, hányást okozhatnak, mely részben lokális nyálkahártya-irritáció következménye, részben nagy szalicilátdózisok után a kemoszenzitív triggerzóna izgatásának az eredménye. Gyomorfekély, vérzés, korábbi fekély fellángolása jellemző gastrointestinalis tünetei a szalicilátoknak, ezért ha az anamnézisben fekélybetegség szerepel, kerülendő a szalicilát adása. Különösen nagy a nyálkahártya-károsodás veszélye a rosszul oldódó készítmények (például aspirin) alkalmazása esetében, melyek részecskéi a gyomor redői közé ékelődve irritálják a gyomornyálkahártyát. A krónikus vérzés vashiányos anaemia kialakulását okozhatja, illetve halálos kimenetelű vérzések is előfordulhatnak.

#### g. Légzés

A szalicilátok fokozzák a légzést direkt és indirekt úton. Terápiás dózisban fokozzák az oxigén-felhasználást és CO<sub>2</sub>-termelést, mivel szétkapcsolják az oxidatív foszforilációt. A fokozott

CO<sub>2</sub>-termelés eredménye a légzőközpont stimulálása. Másrészt a légzőközpontot direkt is izgatják a szalicilátok, s a fenti hatások eredményeképp hiperventiláció jön létre. Toxikus dózisok esetén a légzőközpont gátlása következik be.

#### h. Sav—bázis egyensúly

Kezdetben a légzés fokozódása következtében respiratoricus alkalozis alakul ki. Ezt a szervezet kompenzálja fokozott bikarbonát- kiválasztással, amit Na<sup>+</sup>- és K<sup>+</sup> - kiválasztás kíséri, s a vér pH értéke normál értéket ér el. Ez a fázis gyakran látható intenzív szalicilátterápiában részesülő betegeken.

Toxikus dózisok esetén metabolicus acidozis jön létre, amit respiratoricus acidozis is kíséri.

#### i. Vese

Mint azt már a korábbiakban említettük, a szalicilátok is só- és vízretenciót, valamint szívbetegség, hypovolaemia esetén akut veseelégtelenséget okozhatnak. A szalicilátok még tartós kezelés esetén is ritkán okoznak vesekárosodást, azonban kombinációkban (pl. phenacetin) tartós, nagy dózisokat alkalmazva papillarnekrózist, interstitialis nephritist válthatnak ki.

#### j. Máj

A májkárosodás nagyobb dózisú szalicilát tartós szedése során alakulhat ki. Általában tünetmentes, a májenzimértékek magasabb volta jelzi a máj érintettségét. Az esetek kb. 5%-ában májmegnagyobbodás, hányinger, sárgaság alakulhat ki, ekkor a szalicilát szedését abba kell hagyni. Ezért is célszerű kerülni a szalicilátok szedését krónikus májbetegség esetén.

#### j. Központi idegrendszeri hatások.

Nagyobb dózisú szalicilát szedése esetén kezdetben fülzúgás, halláscsökkenés — mely reverzibilis —, szédülés, ritkábban a kemoszenzitív triggerzóna stimulációjának a következményeként hányinger, hányás, továbbá zavartság jöhet létre (szalicilát részegség). A központi idegrendszerre toxikus, kezdetben annak izgalma (görcsök), majd gátlása következik be.

#### k. Terhesség és szalicilátok.

Tartós szalicilátszedés a terhesség alatt az újszülött testtömegének szignifikáns csökkenését eredményezheti. Továbbá kifejezetten magasabb a perinatalis mortalitás, szülés előtti, utáni vérzések alakulhatnak ki, és a szülés elhúzódóvá válik, főleg a harmadik trimeszterben történő tartós szalicilátszedés esetén.

### *Farmakokinetika*

A szalicilátok per os adagolás során jól felszívódnak, míg a szalicilsav a bőrről is felszívódik.

Megtalálhatók az összes váladékban (nyál, epe, tej, valamint az ízületi savóban, placentában, a cerebrospinalis folyadékban stb.) és átjutnak a placentán is. A gyulladásgátló adag (4-6 g) alkalmazásánál a szalicilát plazmakoncentrációja 6-szorosa a fájdalomcsillapításhoz szükséges dózisnak. A plazmában gyors hidrolízis révén biológiailag aktív szaliciláttá alakul.

80-90%-ban kötődnek a plazmafehérjékhez. A szalicilátok számos gyógyszerrel versengenek a plazmafehérje kötőhelyeiért (pl. orális antidiabetikumok, nem szteroid gyulladásgátlók, probenecid, penicillin, húgysav, bilirubin, phenytoin stb.).

A legnagyobb rész glicinnel konjugálódik a májban, kb. 10% -a pedig szabad szalicilsav formájában ürül.

A szalicilátok metabolitjai vizelettel ürülnek. A kiürülő szabad szalicilsav mennyisége nagymértékben függ a vizelet kémhatásától. Erősen lúgos vizeletben akár 80%-ra is megnőhet a szalicilsavürítés, míg a savas vizeletben 5%-ra csökkenhet. Mérgezésben tehát célszerű lúgosítani a vizeletet.

### *Mellékhatások*

Nagy részük megegyezik a többi nem szteroid gyulladásgátló okozta mellékhatásokkal (*gastrointestinalis nyálkahártya-károsodás, allergiás reakciók, vesével kapcsolatos mellékhatások, vérzések, vérzési idő megnyúlása* stb.(lásd fennebb). Egyéb mellékhatások:

*Reye syndroma:* elsősorban gyerekeken jön létre, kialakulásáért a szalicilátokat teszik felelőssé. Tünete a súlyos májkárosodás és encephalopathia. A ritka, de gyakran fatális szindróma bárányhimlő vagy influenza, ill. egyéb vírusfertőzésekben alakulhat ki a szalicilátok szedése során. Bár a szalicilátok szerepe, mint oki tényező, a súlyos kórkép kialakulásában nem bizonyított, az epidemiológiai összefüggés igen kifejezett. Épp ezért bárányhimlő és influenzavírus-fertőzés esetén gyerekeknek tilos a szalicilát adása.

### *Javallatok:*

A szalicilátokat alkalmazzák fájdalom és lázcsillapításra (4 óránként 500 mg), és gyulladásgátlásra: reumatoid arthritis, degeneratív ízületi megbetegedések (pl. osteoarthritis), akut rheumás láz, lupus erythematosus enyhébb formáinak és egyéb reumatoid kórképek kezelésében. A gyulladásgátló hatás elérésére napi 4 g feletti összdózisra van szükség (20-30 mg/100 ml), akut rheumás lázban 4-6 g a napi terápiás dózis.

Antiaggregánsként elsősorban az acetilszalicilsavat (Aspenter) alkalmazzák, coronaria-megbetegedések, mélyvénás trombózis megelőzésére ill. kezelésére, napi 100 mg-os adagban.

### *Szalicilátmérgezés:*

A tartós nagy adag szalicilátbevitel enyhe toxikus tüneteket okozhat, ezen kívül a szalicilátokat gyakran alkalmazzák öngyilkossági célból. Kezdetben a fent említett tünetek jelentkeznek, fülzúgás, halláscsökkenés, fejfájás, zavartság, hyperpnoe, alkalosis. Nagyobb dózisok után a légzőközpont depressziója, acidosis, hyperpyrexia, dehidráció, prothrombinszint-csökkenés, tüdőoedema, görcsök, kóma alakulhat ki. Láz, dehidrált gyerekek esetében fokozott a szalicilátintoxikáció veszélye, már relatíve kis dózisok alkalmazása esetén is. Gyerekeken 4 éves kor alatt nem alakul ki a kezdeti respiratoricus alkalosis, hanem — nagyobb terápiás dózisok esetében — rögtön a súlyos metabolikus acidosis jön létre. A szalicilátok halálos adagja 10—30 g, bár ennél sokkal nagyobb dózis (130 g) bevitelét is túléltek. A halál a légző- és a vazomotorközpont bénulásának a következménye.



*Terápia:* a kiürülés növelése érdekében 10%-os nátrium-bikarbonát- oldatot adunk, 10-20 %-os glukózzal együtt, perfúzió formájában. A vizelet lúgosításával ugyanis nő a szalicilátok ionizáltsági foka a vese kanyarulat csatornáiban, ezáltal jelentősen csökken a visszaszívódás.

### **Paraaminophenol (Anilin) származékok**

Ebbe a csoportba tartozik a **phenacetin** és aktív metabolitja, a **paracetamol**.

Az anilinszármazékok analgetikus és hőcsökkentő hatása a szalicilátokéhoz hasonló, ezzel szemben nincs gyulladásgátló és köszvényellenes hatásuk. Nem (vagy csak igen magas dózisokban) okoznak gastrointestinalis mellékhatásokat és nem hatnak a trombociták aggregációjára.

#### **Phenacetin**

A phenacetin kezelés során számos mellékhatás fordulhat elő: haemolyticus anaemia, methaemoglobinaemia, vesekárosodás (tubularis necrosis). Elsősorban analgetikus kombinációk alkotórésze, ritkán használják.

#### **Paracetamol (Acetaminophen)**

A phenacetin aktív metabolitja a paracetamol, mely az etilgyöknek a májban történő lehasadásával képződik. A paracetamol gyengén gátolja a ciklooxygenáz enzimet, csökkenti a lázat, a fájdalmat, de nem befolyásolja a gyulladási folyamatokat.

Felszívódása gyors és tökéletes, plazmafehérjéhez való kötődése 30-50%. Legnagyobb részben konjugációval inaktiválódik a májban, kis részéből, N-hidroxilációval, N-acetil-p-benzoquinon képződik mely igen reakcióképes vegyület. A paracetamol felezési ideje kb. 2 óra.

*Mellékhatások:* ritkák, néha allergiás bőrreakciók alakulhatnak ki. A szalicilátérzékeny betegek ritkán érzékenyek a paracetamolra.

Ritkán, a maximális terápiás dózis két- háromszorosánál jelentkezhet egy súlyos — esetenként halálos kimenetelű — májkárosodás. Oka, hogy a nagy adagoknál a máj normál metabolizáló kapacitása kimerül és fokozott mértékben képződik a toxikus N-acetil-p-benzoquinon az oxidázok hatására. A felhalmozódott toxikus metabolit a májsejtek pusztulását okozza. A paracetamol-túladagolás tünetei kezdetben hányinger, hányás, a májkárosodás tünetei pedig 24-48 óra múlva jelentkeznek. Ha a mérgezést időben felismerik, megelőzhető a májkárosodás.

*Javallat:* A paracetamolt fájdalom- és lázcsillapítóként alkalmazzák, különösen értékes gyógyszer azokban az esetekben, mikor a szalicilátok adása ellenjavalt. Gyakran használják gyerekeknél lázcsillapítóként, kúp formájában.

*Adag:* Az egyszeri adag 325-1000 mg, a maximális napi adag 4 g.

Napi 4 g paracetamol azonos analgetikus hatást fejt mint az ibuprofen ( 300-600 mg). Gyerekeknek az egyszeri adag 40-480 mg között van, a kortól és testsúlytól függően, 10 napnál tovább csak igen indokolt esetben szabad adni.

## Pirazonon származékok

Ebbe a csoportba sorolhatók a főként láz és fájdalomcsillapító hatású **Phenazon** (antipyrin), **aminophenazon** (amidopyrin) és **noraminophenazon** (metamizol sodium, algocalmin). Szintén ide tartozik még a phenylbutazon, amely erős gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik, de számos mellékhatása miatt ma már inkább csak helyileg alkalmazzák.

*Farmakológiai hatások.* A vegyületek erőteljes lázcsillapító és analgetikus hatásúak, valamint rendelkeznek csekély gyulladásgátló hatással is. A húgysavürítést nem fokozzák. A noraminophenazon az egyik legerősebb nem kábító fájdalomcsillapítónk.

*Mellékhatások.* A vegyületeknek számos toxikus hatása van, émelygés, hányás, étvágytalanság, urticaria, herpes labialis mellett legfőbb mellékhatásuk, hogy agranulocytosist okoznak, melynek gyakorisága szerencsére alacsony. Nagy adagok tartós alkalmazása fokozott rizikót jelent, bár tény, hogy arra érzékeny egyéneken nem szükséges tartós adagolás e mellékhatás kialakulásához. Nagyobb adagokban görcsöket okozhatnak.

Leginkább a phenazon és az aminophenazon esetében fordultak elő súlyosabb mellékhatások, ezért ezek a vegyületek számos országban már nincsenek forgalomban.

*Javallat.* elsősorban mint fájdalom- és lázcsillapítók kerülnek alkalmazásra.

*Adagolás:* az aminophenazont 3 x 0,1-0,5 g-os, a noraminophenazont 3 x 0,5-1 g-os adagban alkalmazzák. A noraminophenazon parenterálisan is adható, intravénásan lassan kell adni a shock veszélye miatt.

*Gyógyszerkombinációk:* az aminophenazon és noraminophenazon gyakori alkotórésze különböző láz- és fájdalomcsillapító gyógyszereknek, főleg paracetammal és szedatív dózisú barbituráttal, koffeinnel, illetve görcsoldókkal (**papaverin, butilscopolamin**) kombinálják.

## Phenylbutazon

A phenylbutazon gyulladásgátló hatása igen erős, analgetikus és antipiretikus hatása gyengébb, mint a vele egy csoportba tartozó aminophenazonnak. Gátolja a húgysav tubularis reabszorpcióját. Toxicitása miatt felhasználási területe jelentősen korlátozott.

*Farmakokinetika:* Szájon keresztül adva teljesen felszívódik. Több mint 90%-a kötődik a plazmafehérjékhez, felezési ideje igen hosszú, 55-65 óra. Egyik metabolitja az oxiphenylbutazon, mely farmakológiailag szintén aktív, és tartós adagolás során felhalmozódik.

*Mellékhatások.* A phenylbutazon szedését a betegek rosszul tűrik. A phenylbutazonnal kezelték 10-45%-ában alakul ki valamilyen mellékhatás, így

- gasztrointestinalis panaszok, (dyspepsia, peptikus fekélyek kialakulása vagy fellángolása, vérzések),
- a vérképző rendszer károsodása (aplasticus anaemia, agranulocytosis mely dózis-függő és lehet reverzibilis vagy irreverzibilis),
- idegrendszeri tünetek (fejfájás, szédülés, álmatlanság, eufória, idegesség),
- só- és vízretenció miatt ödémák (a szívbetegéknél, magas vérnyomásban szenvedőknél ellenjavallt),

- allergiás reakciók.

*Javallat:* köszvény, reumatoid arthritis és egyéb arthritisek akut, fájdalmas szakának rövid időtartamú kezelése. Alkalmazzák továbbá felületes thrombophlebitis kezelésére, amennyiben egyéb gyulladásgátlók nem voltak hatásosak. A kezelés megkezdése előtt gondosan kell mérlegelni a kezelés kockázatát, 1 hétnél tovább nem szabad adni. Ma már inkább helyileg, kenőcs formájában használják gyulladásgátlásra.

*Adag:* napi 400 mg általában elegendő a terápiás hatáshoz. Időseknek, valamint gyerekeknek adása nem ajánlott.

Kombinációs készítmények: prednisonnal szokták kombinálni.

5. *Gyógyszerkölcsonhatások:* a plazmafehérjéről egyéb, már kötődött gyógyszereket (antikoagulánsok, szulfonamidok, egyéb gyulladásgátló vegyületek) leszoríthat, így azok farmakológiai, toxikus hatásai fokozódhatnak.

**Kebuzon** (Ketophenylbutazon).

Gyulladásgátlóként alkalmazzák, mozgásszervi megbetegedésekben és akut köszvényben napi 1200 mg-os dózisban.

**Sulfinpyrazon**

Erős húgysavürítő hatással rendelkezik, ezért köszvény ellen használatos (lásd ott).

**Arilpropionsav származékok**

A propionsavszármazékok viszonylag új csoportja a nem szteroid gyulladásgátlóknak. A betegek jobban tolerálják, jöllehet ezek a vegyületek is rendelkeznek a nem szteroid gyulladásgátlókra jellemző mellékhatásokkal. Különösen előnyös a mellékhatások szempontjából az ibuprofen.

Fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsökkentő hatásuk mellett néhány származék (naproxen) gátolja a fehérvérsejtek migrációját is. Köszvényben — gyulladásgátló hatásuk révén — szintén hatásosak. A vegyületcsalád több tagja átjut a placentán és bejut az anyatejbe, szoptatás alatt ezért adásuk nem javasolt (pl. naproxen, ibuprofen).

**Ibuprofen**

Lassan hatol be az ízületi és ott tartósan magas koncentrációt ér el, minek következtében hatása tartósabb, mint az rövid felezési ideje (2 óra) alapján várható volna. 90%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

*Mellékhatások:* a gastrointestinalis panaszok sokkal enyhébbek és ritkábbak az egyéb NSAID-hoz képest. Ritkán bőrkiütést, fülzúgást, aszeptikus meningitist okozhat.

*Javallat:* Gyulladáscsökkentőként (reumatoid arthritis, osteoarthritis) és analgetikumként (pl. dysmenorrhoea) alkalmazzák. A nyitott ductus arteriosus zárására is hatékonyabb és biztonságosabb mint az indometacin.

*Adagolás:* gyulladásgátlásra napi 2,5-3 g, fájdalomcsillapításra 200-600 mg.

*Kölcsönhatások:* aspirinnel való együtt adáskor csökken a gyulladásgátló hatása, valamint csökken az aspirin antiaggregációs hatása is, tehát az ibuprofen csökkenti az aspirin protektív hatását a tromboembóliás eseményekkel szemben.

### **Naproxen**

Az ibuprofennél jóval hosszabb felezési idővel rendelkezik (14 óra), időseknél akár a duplája is lehet.

*Mellékhatásai* közül a gasztrointesztinális és a központi idegrendszeri (fejfájás, szédülés, fülzúgás, depresszió stb.) tünetek, valamint a bőrkiütés a gyakoribbak.

*Terápiában* elsősorban gyulladásgátlóként használják ízületi gyulladással járó folyamatokban. Fájdalomcsillapítóként gyulladással járó fájdalmak (tendinitis, bursitis) és dysmenorrhoea kezelésére alkalmazzák.

*Adagolás:* gyulladásgátlásra 2 x 250-500 mg, köszvényben 3 x 250 mg.

### **Ketoprofen**

A ketoprofen gátolja a ciklooxygenáz mellett a lipoxigenáz enzimet is, stabilizálja a lizoszómamembránt és gátolja a bradikinin hatását. Ennek ellenére gyulladásgátló hatása nem nagyobb a többi NSAID-hoz képest. Mellékhatásai általában enyhék, dyspepsia, gyomorpanaszok, folyadékretenció előfordulhat. Terápiás alkalmazása megegyezik a vele rokon vegyületekével.

### **Fenoprofen**

A fenoprofen egy "prodrug", a szervezetben aktív metabolit képződik belőle, így a gyomornyálkahártyát kevésbé károsítja. Gyakrabban okoz intersticiális nephritist mint a többi NSAID.

## **Indolecetsav származékok**

### **Indometacin**

Az indometacin klinikailag nagyon erős gyulladáscsökkentő, mely állatkísérletekben 10-20-szor hatékonyabb, mint a phenylbutazon.

Erős gyulladáscsökkentő hatású vegyület, amely azzal magyarázható, hogy a ciklooxygenáz enzim kivül gátolja még a fopszfolipáz A-t és C-t valamint a fehérvérsejtek migrációját. Rendelkezik analgetikus, lázcsökkentő és köszvényellenes hatással is.

*Farmakokinetika:* Az indometacin felezési ideje 3-11 óra. Vizelettel és széklettel ürül.

*Mellékhatások:* igen gyakoriak (35-50%).

- A gyomor—bél rendszer nyálkahártyáját károsítja, egyik legerősebb fekélykeltő hatású gyulladásgátló vegyület, hasmenést okozhat.
- Központi idegrendszeri mellékhatásként súlyos fejfájás jelentkezik (a tartósan indometacint szedő betegek 25-50%-ában), továbbá szédülés, zavartság is előfordulhat.

- A vérképző rendszer szintén károsodhat (neutropenia, thrombocytopenia, aplasticus anaemia). Az indometacinkezelés elfedheti az interkurrens fertőző folyamatok jeleit, latens bakteriális folyamatok fellángolhatnak.
- Allergiás reakciók szintén jelentkezhetnek, ezért orrpolip, angiooedema, ill. asthmás anamnézis esetén ellenjavallt.

A mellékhatások gyakorisága és súlyossága miatt az indometacint analgetikumként nem célszerű alkalmazni és gyerekeknek sem szabad adni.

*Javallatok:*

Gyulladásgátló hatását használják ki elsősorban, alkalmazzák akut köszvényes roham, osteoarthritis, rheumatoid arthritis spondylitis ankylopoetica és egyéb gyulladásos ízületi megbetegedések kezelésére. Nem ízületi gyulladásban is használatos (pl. pericarditis, pleuritis). Lázcsillapítónak általában nem használjuk, kivéve a Hodgkin-kórban kialakuló lázat, amely ellen a többi lázcsillapító hatástalan.

*Adagolás:* 2-3 x 50 mg, max. 200 mg naponta !

*Gyógyszerkölsönhatások:* az indometacin csökkenti az ACE-gátlók, béta-blokkolók és diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatását. A probenidicid növeli az indometacin vérszintjét.

## **Arilecetsav származékok**

### **Diclofenac**

Rendelkezik a NSAID-k klasszikus hármassal, így gyulladáscsökkentő, fájdalom- és lázcsillapító. A COX-2-t erősebben gátolja, mint a COX-1-et. A klasszikus NSAID-k közül az egyik leghatékonyabb gyulladásgátló, viszonylag kevés mellékhatással.

*Farmakokinetika:* jól felszívódik per os adagolást követően, felezési ideje rövid (12 óra), a synovialis folyadékban felhalmozódik, ezért terápiás hatása a felezési időhöz viszonyítva jóval hosszabb.

*Mellékhatások:* a gastrointestinalis panaszok, központi idegrendszeri tünetek, bőrkiütés és vízvisszatartás léphetnek fel, ezen kívül a májenzim-értékek is növekedhetnek. Terheseknél, gyerekeknél valamint szoptatás alatt ellenjavallt.

*Javallatok:* rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ill. spondylitis ankylopoetica kezelésére használják elsősorban. Alkalmazzák ezen kívül akut fájdalmas állapotokban, mint analgetikumot (pl. bursitis, posztoperatív fájdalmak, dysmenorrhoea). Szemészetben is alkalmazzák a műtétek utáni gyulladás csökkentésére, szemcsepp formájában.

*Adagolás:* 100-200 mg naponta

## **Oxicamszármazékok**

### **Piroxicam**

Gyulladásgátló hatása eléri az indometacin és az aspirin hatékonyságát, s bár a gyomorkárosító hatása kifejezett, a betegek jobban tolerálják, mint a szalicilátokat vagy az indometacint. Gátolja a leukocyták aktiválódását. Fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatása is van.

*Farmakokinetika:* Szájon keresztül adagolva teljes mértékben felszívódik, 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, felezési ideje kb. 50 óra.

*Javallatok:* Elsősorban mint gyulladáscsökkentőt alkalmazzák, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ill. spondylitis ankylopoetica kezelésére, néha analgetikumként is műtétek után vagy dysmenorrhoeában.

*Adagolás:* napi 1x20 mg, vagy 2x10 mg

### **Tenoxicam**

Hasonló a piroxicamhoz, tőle abban különbözik, hogy hosszabb a plazma felezési ideje ( 70 óra).

*Adagolás:* 20 mg naponta egyszer.

### **Meloxicam**

Szelektivitást mutat a COX-2 enzim iránt, különösen alacsony dózisokban, de a szelektivitása sokkal kisebb mint a coxiboké. Ennek megfelelően kevesebb a gasztrointesztinális mellékhatása és nagyobb adagok alkalmazása esetén sem gátolja a trombociták aktivitását.

### **Fenamátok (Antranilsav származékok)**

Ebbe a csoportba tartoznak a **mefenaminsav**, a **meclofenaminsav** és a **flufenaminsav**. Érdekes hatásuk, hogy a prosztaglandinszintézis gátlásán kívül a prosztaglandinok egyes hatásait is antagonizálják (főleg a meclofenaminsav).

*Mellékhatásaik* közül legsúlyosabb a hasmenés, ami esetenként súlyos lehet, ezenkívül dyspepsia, fekély szintén kialakulhat. A meclofenaminsav adása terheseknek, a mefenaminsav gyerekeknek ellenjavalt

*Terápiásan* a mefenaminsavat elsősorban mint analgetikumot alkalmazzák, ezen kívül hatékony még dysmenorrhoeában. A meclofenaminsav gyulladásgátló hatását rheumatoid arthritis, osteoarthritis kezelésére használják.

## **II. Szelktív COX-2 gátlók**

### **Nimesulid**

Gyenge sav. Forgalomba hozatala után derült ki, hogy erősebben gátolja a COX-2-t, mint a COX-1-et. Csökkenti a szabad oxigényökök keletkezését és gátolja a foszfolipáz-A<sub>2</sub> enzimet. Gátolja a porcdestrukciót. Orálisan adva jól felszívódik. 99%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.

*Mellékhatásként* ritkán súlyos májkárosodás léphet fel.

*Javallatok:* akut fájdalmak, dysmenorrhoea.

*Ellenjavallt* májbetegség esetén, gyerekeknél, terheseknél és szoptatás alatt.

*Adagolás: 2 x 100 mg.*

### **Meloxicam**

Kevésbé szelektív COX-2 gátló, lásd oxicam származékoknál.

### **Coxibok**

Az alábbi szerek tartoznak ide, a COX-2 enzim iránti szelektivitási sorrendje szerint felsorolva: **celecoxib < rofecoxib < etoricoxib < parecoxib < lumiracoxib** (legszelektívebb).

A fenti vegyületek közül celecoxib, rofecoxib és parecoxib került eddig a humán terápiába, közülük a rofecoxib a cardiovascularis kockázat növekedése miatt 2004 - 2005 folyamán kivonásra került, a celecoxib ma is forgalomban van.

Az etoricoxib és lumiracoxib bevezetése megfontolás alatt áll.

A thromboembóliás szövődmények kialakulásának veszélye miatt koronária ill. cerebrovasculáris megbetegedés esetén alkalmazásuk ellenjavalt.

### **Celecoxib**

Mivel szulfonamid csoportot tartalmaz, szulfonamidérzékenység esetében *ellenjavallt*.

*Farmakokinetika:* Szájon keresztül alkalmazva jól felszívódik, felezési ideje 11 óra.

*Javallat:* rheumatoid arthritis, osteoarthritis

*Adagolás:* 2 x 100-200 mg

### **Parecoxib**

A parecoxib pro-drug, aktív metabolitja a valdecoxib, első injekciós készítmény a szelektív COX-2 gátlók között

### **Etoricoxib**

Bipiridin származék, legszelektívebb COX-2 gátló vegyület. Indikációs területe hasonló a celecoxibéhoz.

## **Köszvény ellenes szerek**

A köszvény klinikailag mint hyperurikaemia és ízületi gyulladás jelentkezik. Ha a vérben a húgysavszint két-háromszorosára emelkedik, az ízületek környékén, a porc szövetben az igen rosszul oldódó húgysavas nátrium formájában válik ki. Így keletkeznek a tophusok.

A kivált húgysavas nátriumkristályokat a fehérvérsejtek fagocitálják és fagocitózis során degeneratív enzimek, kemotaktikus vegyületek és savas anyagok szabadulnak fel. Az így kialakuló savas pH kedvező miliót jelent az újabb kristályok kiválásához. A fokozott kristályképződés eredményeképp az ízületben

fokozódik a fagocitózis, így újabb destruktív és savas kémhatású anyagok szabadulnak fel, minek következtében a gyulladós folyamat tovább fokozódhat. Így egy önmagát erősítő folyamat alakul ki.

A magas húgysavszint és a köszvény oka lehet:

- a húgysav csökkent kiválasztása a vesében, ami vagy a vese valamilyen elváltozásának, vagy bizonyos gyógyszerek (diuretikumok, kis dózisú szalicilát, nikotinsav, alkohol) húgysavürítést gátló hatásának a következménye;

- a húgysav fokozott képződése, aminek oka lehet valamilyen enzimdefektus következtében létrejövő fokozott purinszintézis, vagy nagyfokú sejtpusztulás pl. citosztatikumokkal történő kezelés eredményeként.

A köszvény ellen alkalmazott vegyületek az alábbi csoportokra oszthatók:

1. A fehérvérsejtek migrációjának a gátlása: colchicin
2. A gyulladós reakciót gátló vegyületek: pl. indometacin, piroxicam, ibuprofen, naproxen, kortikoszteroidok
3. A húgysavszintézist gátló vegyületek: allopurinol;
4. A húgysav ürítését fokozó vegyületek: probenecid, sulfynpirazon.

Fehérvérsejt-migráció gátlók

### **Colchicin**

Láz-, fájdalomcsillapító, illetve antireumatikus hatással nem rendelkezik, nem fokozza a húgysavürítést sem, mégis hatékonyan gátolja a fájdalmas heveny köszvényrohamot, és annak kiújulását is megakadályozza. Hatása annyira specifikus a köszvényre, hogy hatékonysága esetén a kórt diagnosztizálni lehet. Adagolása nagy óvatosságot igényel, mert veszélyes mérreg.

Gátolja a leukocyták migrációját a gyulladós gócba, s ennek következtében nem jön létre fagocitózis, így a gyulladás önmagát erősítő folyamata megszakad.

*Mellékhatásai* súlyosak lehetnek: hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hajhullás, csontvelő-károsodás, vesekárosodás alakulhat ki. A tünetek megjelenésekor a kezelést abba kell hagyni a még súlyosabb mellékhatások elkerülése érdekében.

*Adagolás:* Akut köszvényes roham gátlására kezdetben óránként, majd két óránként 0,5-0,6 mg-os dózisban adjuk. Általában az összdózis 1,83 mg, a maximális tolerálható adag 6-7 mg naponta. Megelőzőként elég 0,5-1,5 mg naponta, ill. másodnaponta.

Húgysavszintézist gátló vegyületek

### **Allopurinol**

Az allopurinol és metabolitja az alloxantin (oxypurinol) nem kompetitíven gátolják a xantin-oxidázt, következésképp a húgysav képződését. A xantin-oxidáz katalizálja a hipoxantin átalakulását xantinná, majd húgysavvá.

Csökkenti a plazma urátkoncentrációját, az urátkoncentráció csökkenése pedig elősegíti a már kialakult tophusok feloldódását. Az allopurinol terápia évekig, esetleg egész életen át tart.



*Mellékhatások:* allergiás reakció, néha súlyos exfoliatív dermatitis. A kezelés első heteiben fokozódhat a köszvényes rohamok gyakorisága, ilyenkor colchicin vagy indometacin profilaktikus adására lehet szükség. Előfordulhat még hányinger, hányás, hasmenés, ritkábban csontvelő-károsodás, vasculitis és perifériás neuritis is kialakulhat.

*Adagolás:* kezdetben napi 100 mg, amit 3 hét alatt kell emelni a hatásos napi 300 mg-ig.

Húgysav-ürítést fokozó vegyületek

### **Probenicid**

Gátolja a húgysav visszaszívódását a proximális tubulusokban. Nem rendelkezik fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatással, ezért az akut rohamban hatástalan.

*Mellékhatások:* gastrointestinalis panaszokat, allergiás tüneteket okozhat.

*Adagolás:* az első héten 0,5 g, amit aztán napi 12 g-ra kell emelni. Kezdetben nagymértékben fokozódik az urátürítés, s a vizeletben urátkristályok jelenhetnek meg. Ezért a vizelet pH-értékét hatra vagy hat fölé kell emelni (pl. 510 g nátrium-bikarbonáttal) s bőséges folyadékbevitelt kell biztosítani a köképződés megelőzésére.

*Gyógyszerinterakció:* gátolja az indometacin, néhány cefalosporin, a tiazidok és a penicillinek tubularis szekrécióját, mely utóbbi kölcsönhatást terápiásan is kihasználják a penicillin vérszintjének emelésére. Aspirinnal nem szabad kombinálni, mivel antagonisták.

### **Sulfinpyrazon**

Egy oxphenylbutazon származék, mely a probenicidnél valamivel gyengébben gátolja a húgysav tubularis reabszorpcióját. Húgysavszintet csökkentő hatása mellett csökkenti a vérlemezkék aggregációját is. Ennek terápiás jelentősége az infarctusterápiában vizsgálat alatt áll. Gyulladásgátló hatása kisebb, mint a phenylbutazoné.

*Mellékhatások:* Gyomor—bélpanaszokat okozhat, csökkent vesefunkciónál óvatosan kell adagolni. A vesekövek megelőzése érdekében bő folyadékbevitelre van szükség.

*Kölcsönhatások:* Fokozza az orális antidiabetikumok hypoglykaemizáló hatását. Az aspirinnal kölcsönösen gátolják egymás hatását. Terápiás értékű a sulfinpyrazon és probenicid társítása, mivel húgysavürítő hatásaik összeadódnak.

## **A migrén kezelése**

A migrén egy olyan, nem tüneti jellegű, többnyire epizodikusan ismétlődő fejfájás, melyet az erős, lüktető féloldali fájdalom (az esetek mintegy 65%-ában) és egy sajátos menetrendű kísérő tünetegyüttes (pszichomotoros és neurológiai bevezető és utótünetek, hányinger, hányás, fény/hangkerülés, sápadt arc) tesz felismerhetővé.

A fejlett országokban igen gyakori, a megkérdezett nők mintegy 18 %-a, a férfiak 6 %-a szenvedett legalább egyszer a megelőző év során migrénben. Epilepsziásoknál gyakoribb. A klasszikus, teljes tünetsorú migrén fázisai az előfázis (prodróma), az aura (ez hiányozhat is), a

fájdalmi fázis és az utófázis. Mivel a fájdalmas szakaszban a vaszkuláris szerveződésű komponensek a legfeltűnőbbek, korábban, egyszerűsítő módon a migrén-jelenséget egészében vaszkuláris háttérűnek tekintették. Leggyakrabban 24 és 35 év között kezdődik, és bizonyított a genetikai háttér jelenléte is.

### **A. A MIGRÉN PATOMECHANIZMUSA**

A jelenlegi besorolás szerint a migrént az ún. neuropátiás fájdalomtipusok egyikének tartjuk. A ún. „vaszkuláris” és „neurális” teória a migrén patomechanizmus-elméleteiben jelenleg is vitában áll. Jobban elfogadható az az átmeneti közelítés, miszerint a migrénes fájdalom abban a neuronális hálózatban keletkezik, melynek receptív területe az agyburkokban és az extracerebrális craniális artériák falában található (trigeminus dominancia) és egy kóros centrális neurális háttér mellett az aktuális epizód kezdeményezése történhet a periféria felől is és egy központi generátor felől is. Centrális háttérre utal a féloldali lokalizáció és a migrénesek jelentős részére jellemző személyiségjegyek. A „migrénes személyiség” tökéletességre törő, ambiciózus, kompulzív és többnyire kiemelkedően intelligens. Emellett azonban feszült, érzékeny, frusztrációt erősen megélt és obszesszív magatartásformák kialakítására hajlamos.

Az *aura* háttérében szintén centrális neurális funkciózavar áll, amely szorosan összefügg a „kúszó kérgi depresszió” néven ismert jelenséggel: a kérgi egyensúlyi potenciál eltolódásai, átmeneti extracelluláris  $K^+$  szint-növekedés, szintén átmeneti módon fokozott glutamát- és nitrogén-monoxid felszabadulás és rövid ideig tartó hiperémiát követő tartósan csökkent kortikális vérátáramlás jellemzi.

A mediátoranyagok közül vitathatatlan a *szerootonin szerepe*. Erre utal a szerotonerg aktivitást fokozó szerek (pl. fenfluramin) rohamot provokáló hatása, a szerotonin receptorantagonisták profilaktikus hatása és az agonisták terápiás hatékonysága a rohamoldásban. Jelentős tényező a *nitrogénmonoxid is*, NO donor hatóanyagok (értágító nitrátok-nitrátok) vagy az endogén NO szintetikus út serkentői (pl. az endothelen is jelenlevő 5-HT<sub>2B</sub>-, H<sub>1</sub>- és m<sub>3</sub>ACh-receptorok agonistái) szintén kiválthatnak migrénes rohamot.

Bizonyított továbbá a *prosztanoidok* (főként a PGE<sub>2</sub>, kevésbé a PGI<sub>2</sub> (prosztacikilin)), a *leukotriének*, továbbá a *bradikinin* és a *szenzoros neuropeptid (CGRP)* szerepe. Provokáló ágensnek számít az *etanol* és az *ösztrogének* is.

### **B. A MIGRÉN FÁZISAI**

Az előfázisra (prodróma) a *szerotonerg hiperaktivitás a jellemző*. A szerotonin forrása részben a vérlemezke és főleg a perivaszkuláris szerotonerg idegelemek fokozott aktivitása. A szerotonin az endotheliális 5-HT<sub>2B</sub> receptorok izgatásával NO felszabadulást indukál, ami a maga részéről neuropeptideket, CGRP-t, P-anyagot és neurokinin-A-t szabadít fel. Ekkor jön a következő, a fájdalmi fázis. Kialakul agy neurogén gyulladás, ahol a perivaszkuláris gyulladáshoz egyben a fenti mediátorok mellett prosztanoidok, bradikinin és hisztamin is jelen vannak a vazodilatáció, az extravazáció és a fájdalom okozóiként. A perifériás nociszenzoros up-reguláció mellett

centrális szenzitizáció (*wind-up*) okozza a *hiperalgészia* jellegű fájdalmat, melyhez *allodyniás komponens* is társul. Egy trigemino-paraszimpatikus reflexpálya pedig a migrén további kísérőtüneteiért felelős.

### C. A MIGRÉN TERÁPIÁJA

A rohamoldó kezelés szereit a **triptánok** (a **sumatriptán** és származékai) és két **ergot-származék** (**ergotamin és dihydroergotamin**). Hatásmechanizmusukban az 5-HT<sub>1B/D</sub> és részben az 5-HT<sub>1F</sub> szerotonin receptor altípusok agonistái (az 5-HT<sub>1D</sub> receptorok agyi idegsejteken és trigeminális idegvégződéseken találhatóak, az 5-HT<sub>1F</sub> receptorok pedig csak az utóbbikon). Ezen receptoroknak szerepe van az extracerebrális intracraniális erek összehúzásában, a trigeminális neuronok gátlásában, a plazma protein extravazáció akadályozásában.

*Farmakokinetikai* szempontból a **sumatriptánt** (Imigran) követő valamennyi újabb szer (**almotriptán, eleriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán**) jobb orális biodisponibilitással és penetrációs tulajdonságokkal rendelkezik, mint az alapvegyület (melyet a MAO-A is metabolizál).

A *mellékhatások* közül a legkiemelkedőbb a koszorúerek lehetséges szűkítése, mivel itt az értónus szabályozásában 5-HT<sub>1B</sub> receptorok is résztvesznek. A triptánok szelektivitása lényegesen kedvezőbb e tekintetben, mint az anyarozs alkaloidaké, de a kontraindikáció a triptánokra is érvényes.

Farmakodinámiai szempontból valamennyi triptán egyenértékű, mind a kitűzött terápiás cél elérése, mind a nemkívánatos hatások szempontjából, így a konkrét szer kiválasztása általában empirikus alapon történik.

*Kiegészítő kezelésként* leggyakrabban a **NSAID csoport** hatóanyagait (aszpirin, paracetamol, ibuprofen, naproxen vagy tolfenamát) alkalmazzuk, többnyire kombinációs készítmények (koffeinnel vagy anélkül) formájában. Szóba jöhet még kortikoszteroidok és hányáscsillapítók alkalmazása is.

A profilaktikus kezelés önmagában is alapos szakértői mérlegelést igényel (a társbetegségek, a tolerálhatóság, valamint a beteg életvezetése mind befolyásolják a kiválasztandó szert). E célra több gyógyszercsoport képviselői is alkalmasak lehetnek:

- Ca<sup>2+</sup> csatorna blokkolók (verapamil, flunarizin)
- beta blokkolók
- szerotonin-antagonisták (pizotifen, methysergid)
- antidepresszív szerek (MAOI, SSRI)
- antiepileptikumok (valproátok, gabapentin)
- nem szteroid gyulladáscsökkentők

A migrénterápia *eredményesen kiegészíthető riboflavinnal (B2 vitaminnal) és koenzim Q10-el is.*

Ami a migrénkezelés jövőjét illeti, az „A” típusú **botulinus toxin** kis dózisainak mikroinjektálása a glabelláris, frontális és temporális izomzatba klinikailag bizonyítottan kedvező profilaktikus eljárás, akut fázisban pedig a **CGRP receptorantagonisták** fejlesztése nyithat új perspektívákat.

**Táblázat A migrén kezelésére alkalmas gyógyszerek**

| <b>Akut migrén</b>                                       | <b>Kontraindikáció</b>  | <b>Indikáció</b>  |
|--|---|---|
| <i>Specifikus szerek</i>                                 |   |   |
| Dihidroergotamin (DHE)                                   | Koszorúsér-betegség, perifériás artériás keringési zavar, nem beállított hipertónia | Erős nausea, hányás                                     |
| Ergotamin  |   |   |
|  | Erős nausea, hányás   |   |
|  | Ugyanaz mint DHE  |   |
| Triptánok  | Ugyanaz mint DHE  |   |
| <i>Általános szerek</i>                                  |   |   |
| Paracetamol  | Májbetegség   | Terhesség   |
| Aszpirin   | Vesebetegség, GI fekély, gasztritisz, (<15 éves kor)                                | Koszorúsér-betegség, TIA                                |
| Egyéb NSAID  | lásd megfelelő fejezet  | Arthritis   |
| NSAID, koffein, barbiturát kombinációk                   | lásd megfelelő fejezet  |   |
| Neuroleptikumok  | lásd megfelelő fejezet  | Nausea, hányás, terhesség, „menekítő” kezelés           |
| <b>Migrén profilaxis</b>                                 | <b>Kontraindikáció</b>  | <b>Indikáció</b>  |
|  |   |   |
| <i>β-adrenoceptor antagonisták</i><br><i>propranolol</i> | L. tankönyv   | Hipertónia, angina                                      |
| <i>Szerotonin antagonisták</i>                           |   |   |
| Pizotifen  | Elhízás   |   |
| Methysergid  | Angina, perifériás artériás keringési zavar   |   |
| <i>Ca<sup>2+</sup>-csatorna gátlók</i>                   |   |   |
| Verapamil  | Obstipatio, hipotenzio  | Klasszikus migrén (aurával), hipertónia, angina, asthma |
| Flunarizin   | Parkinson-kór   | Hipertónia, FHM   |

|                          |                        |   |
|--------------------------|------------------------|---|
| <i>Antidepresszánsok</i> |                        |   |
| Triciklusosak            | lásd megfelelő fejezet | Mástipusú, együttesen jelenlevő fájdalmak, depresszió, szorongás, álmatlanság |
| SSRI-k                   | lásd megfelelő fejezet | Depresszió, kényszeres kórképek   |
| MAO inhibitorok          | lásd megfelelő fejezet | Refrakter depresszió  |
| <i>Antiepileptikumok</i> |                        |   |
| Valproát                 | lásd megfelelő fejezet | Mania, epilepszia, szorongás  |
| Gabapentin               | lásd megfelelő fejezet | Mint fent   |
| <i>NSAID-ok</i>          | lásd megfelelő fejezet | Arthritis, egyéb fájdalmak  |

## Pszihomotoros stimulánsok

Ebbe a csoportba tartoznak azok a vegyületek, amelyek fokozák a KIR aktivitását úgy mentális mint motoros szinten. Fokozzák teljesítőképességet a fáradtság csökkentése által. Központi izgalmat és motilitás fokozódást váltanak ki, oly módon, hogy a koordináció még nagyobb adagok esetében is változatlan marad. A teljesítőképesség növekedés átmeneti, ugyanis a fokozott neuronális aktivitás elfogyasztja az energiatartalékokat és metabolikus végtermékek felhalmozódásához vezet, amely rontja a neuronális funkciókat.

A csoport legismertebb tagjai az **amfetamin** és származékai: **metanfetamin, methilendioxi-metamfetamin, valamint a metilphenidat és az amfepramon.**

Fő centrális hatásaik :

- motoros aktivitás fokozódása
- eufória, centrális izgalom, hallucináció
- sztereotíp viselkedés
- anorexia

Az amfetaminok, köztük a fogyasztószerként alkalmazott amfepramon (Regenon) is függőséget okozó, kábítószerként nyilvántartott szerek.

### Amfetaminok

Az amfetamint 1920-ban szintetizálták és 1930-ban használták először orvosi célokra.

Az amfetaminabúzus 1940-ben kezdődött. A brit és amerikai pilóták a II. világháború alatt energiáik és figyelmük növelésére szedtek amfetamint, főleg hosszú időtartamú éjszakai bevetések idején. A Japán hadiiparban dolgozók és pilóták körében kötelezővé tették fogyasztását. A háború után Japánban a nagy mennyiségben felhalmozott amfetamin készleteket kiárusították a polgári lakosságnak, így az 1950-es évek elejére félmillióra rúgott metamfetamin-függő egyének száma. A kamionsofőrök között máig is igen elterjedt az amfetaminok használata. A dózisosk

nagyságát városnevekkel adják meg, ami arra utal, hogy ekkora távolságot lehet pihenés nélkül megtenni.

Az amfetaminok közé a **metamphetamint** (Methedrin, „speed”) valamint a **methilendioxi-metamphetamint** (MDMA, „ecstasy”) sorolják. Hasonló szerkezetű vegyületek a **methylphenidát** és az **amfepramon**, amelyek szintén függőséget okozó kábítószer.

Hatásmechanizmus: a KIR szintjén serkentik a katekolaminok felszabadulását a preszinaptikus idegvégződésekből, csökkentik a rekaptációt, és gátolják a monoaminooxidázt a szinaptikus részben.

Használatuk közepes dózisban hiperaktivitást, a fizikai és mentális teljesítőképesség növekedésének érzését, a munkabírás fokozódását okozza. Az étvágy és az alvásigény csökken. Nagy adagban: hallucinációt okoznak (nem LSD-szerű), csökkentik a veszélyérzetet, rontják a saját képességek megítélésének realitását, a villogó fények és a dübörgő zene fokozzák a hatásukat (szórakozóhelyeken elterjedt), az agresszivitást az alkoholtól eltérően nem fokozzák.

Kezdő adagja 75-100 mg, gyors hozzászokás jellemzi. Az amfetaminabúzus, az iv. önadagolás az un. „rush”-hoz vezet, amely érzést az orgasmushoz szokták hasonlítani. Ezt szellemi élénkség, eufória követi. Perifériás hatásai közül a szimpatikus aktivitás fokozódása (vérnyomás-emelkedés) és a gastrointestinalis motilitás csökkenése jellemző.

Az amfetaminok krónikus alkalmazása — akár étvágycsökkentésre is — esetenként túlérzékenységet, tartós viselkedési zavart idéz elő, amely az egyént sebezhetővé teszi újabb pszichotikus epizódok kialakulására. Ezek a pszichotikus epizódok amfetaminadás nélkül is visszatérhetnek, spontán vagy alkoholiváshoz társultan.

Ma az amfetamin abúzus meglehetősen elterjedt, a szereket akár önmagukban, akár egyéb szerekkel kombinálva használják.

Étvágycsökkentőként régebben az **amfepramont** (Regenon) alkalmazták amely hatékony étvágycsökkentő, közepes pszichomotoros stimuláló és szimpatomimetikus hatású szer. Ma már a kevesebb mellékhatással rendelkező **sibutramint** (Reductil) használják, amely szerkezetileg az amfetaminnal rokonítható és eredetileg antidepresszáns vegyületnek fejlesztettek ki.

Az *akut túladagolás* klinikai jelei a verejtékezés, tachikardia, magas vérnyomás, midriázis, hiperaktivitás és akut organikus pszichoszindróma — tudatzavarral és dezorientációval.

Ha az amfetamint néhány napon belül ismételten alkalmazzák az eufória fenntartása céljából, az „amfetamin pszichózis”-nak nevezett állapot léphet fel, amely erősen emlékeztet az akut skizofréniás rohamra, hallucinációkkal, paranoid tünetekkel és agresszív magatartással. Ugyanakkor ismétlődő sztereotíp viselkedés is jelentkezhet. (pl. cipőtisztítás, rózsafüzérmorzsolás).

A *krónikus* amfetamin iv. abúzus jellegzetes tünete a nekrotizáló arteritis, amely fatális agyi vérzéshez vagy veselézióhoz vezethet.

A megvonáskor fáradtság, depresszió, hyperphagia, EEG-elváltozások alakulhatnak ki. Előfordul 10-18 óráig tartó alvás („crashing”) is.

Személyiségváltozás, üldözési hallucinációk, befelé fordulás, ellenséges magatartás, gyanakvás nem ritkák. Súlyos abúzusnál toxikus pszichózis is felléphet, amelyet nehéz elkülöníteni a

paranoid pszichózistól. A dózis növekedésével jellegzetes paranoid tünetek jelentkezhetnek (gyakran az a kényszerképzet támad, mintha bogarak mászkálnának a bőr alatt: „mikroba-téboly”; a vakarózás miatt a bőrön kórjelző hámlások láthatók).

## Koffein

A koffein egy metilxantin származék, amely a kávébabban (*Coffea arabica*), tealevelekben (*Thea sinensis*), a kakaóban (*Theobroma cacao*), az afrikai kóladióban (*Cola acuminata*) fordul elő. A világon legelterjedtebb közepes hatású pszichostimuláns szer. Számos üdítőital, valamint a kávé, kakaó, tea illetve, több, recept nélkül is kapható gyógyszerkombináció — pl. enyhe fájdalomcsillapítók (Fasconal, Quarelin, Saridon, Coldrex stb.) — alkotórésze.

Így viszonylag nagy mennyiségek kerülhetnek ellenőrzés nélkül fogyasztásra.

Egy átlagos csésze kávé 0,085-0,150 g, egy erős kávé 0,20 g koffeint is tartalmazhat.

Az orális koffeinbevitel éberséget okoz, csökkenti a fáradtságot és fokozott figyelemösszpontosítást idéz elő. Növeli a szellemi és fizikai teljesítőképességet, de gátolja a magas koordinációt igénylő mozgások kivitelezését. Akut alkoholmérgezésben csökkenti a légzésdeprimációt. Növeli a szívfrekvenciát, fokozva ezáltal a miocardium oxigénfogyasztását. Enyhe vérnyomásemelő és diuretikus hatása is van. Az agyi erek szintjén szűkületet okoz. Növeli a gyomorsav termelést.

Lefekvés előtti fogyasztás álmatlanságot, szorongást válthat ki. 0,15 g-nál nagyobb dózisok idegességet, nyugtalanságot, tremort, még nagyobb dózisok pedig görcsöket okozhatnak. Fontosak a megbízható ismeretek a teljes metilxantin-bevitelről, amikor a páciens álmatlanságról, nyugtalanságról panaszkodik. Napi 1 g koffeinbevitel — különösen olyan asthmás betegeknél, akik theophyllint szednek bronchodilatátorként (lásd asztma kezelése) — már komoly tüneteket okozhat.

A koffein, akár csak a metilxantinok gátolják a foszfodiészterázt, ami a cAMP koncentrációjának növekedéséhez, ez pedig a katecholaminok szintjének emelkedéséhez, egyes agyi régiók aktivitásának fokozódásához vezet. Az adozin gátolja az adozin-ciklást, a koffein pedig antagonizálja az adozint, ami szintén a cAMP képződését növeli.

A koffeint akut alkoholmérgezésben injektábilis formában alkalmazzák. Migrén és egyéb vasculáris eredetű fejfájás kezelésében **ergotaminnal** (lásd anyarozs alkaloidák) társítják. Alacsony vérnyomás okozta tünetek (fejfájás, szédülés) kezelésében is kézenfekvő szer.

Ellenjavallt isémiás kardiopátiában, szívritmus zavarokban, fekélybetegségben, alvászavarokban és gyerekeknél.

A tolerancia viszonylag gyorsan kialakul. Elvonási tünetek már akár 1-2 csésze kávé rendszeres napi fogyasztása esetén is előfordulhatnak. Nagy kávéivóknál a reggeli kávé elmaradása fáradtságot, ingerlékenységet, munkaképtelenséget, levertséget, nyugtalanságot, fejfájást idézhet elő. A tünetek megjelenésének kezdete 12-24, csúcsa 20-48 óra, időtartama 1 hét is lehet.

## Nootrop szerek

A nootrop, vagy másnéven neurotrop szerek az agyi metabolizmus serkentői, ugyanakkor védik az agyszövetet az esetleges agressziókkal szemben, mint pl. trauma, hipoxia stb. Egyes szerek elősegítik a tanulási, memorizációs funkciókat, javulást eredményeznek a figyelem és a motoros teljesítmény zavaraiiban, valamint affektuszavarokban, javítják az agyi vérátáramlást.

A nootropikumokra vonatkozó széles körű bizonyítékokon alapuló klinikai vizsgálatok még nem állnak elegendő számban rendelkezésre, ezért hatékonyságuk inkább feltételezésen alapul, amelynek alapját valamely kísérletes kutatás eredményei képezik.

### Piracetam

Serkenti a neuronok oxidatív glukózlebontását, emeli az ATP, valamint cAMP szintet, serkenti a dopamin anyagcserét és az acetilkolin szintet. Fokozza a kolinerg és adrenerg neuronok működését, hatással van a dopaminerg és szerotoninerg rendszerre és gátolja a glutamát receptorokat. Ugyanakkor javítja az agyi vérátáramlást és csökkenti a vörösvértestek valamint a trombociták összecsapódását.

Neuroprotektív hatása van a hipoxiás, isémiás és intoxikációs eredetű agyi károsodásokkal szemben. Serkenti a tanulási és memorizációs funkciókat. Gyerekeknél javulást eredményezett egyes viselkedési zavarok, adaptációs zavarok és pszichomotoros fejlődési zavarok esetében.

Jól felszívódik a gyomorbéltraktusból, 95%-ban átjut a vér-agy gáton. Közel 100%-ban változatlan formában ürül a vizelettel.

Adagolás: per os: 3-4 g/nap, stroke állapotokban 12 g/nap i.v.

Mellékhatások: hiperaktivitás, gyerekeknél, fiataloknál, ezen kívül alvászavar, szorongás, de előfordult már aluszékonyság is.

### Piritinol

Szerkezetileg a piridoxinhoz (B6 vitamin) hasonló, a pszichomotoros koordinációt javító, figyelmet és koncentrációképeséget növelő szer. Hatékonyak bizonyult különböző kórképekben: cerebrális aterosclerosis, pszichés astenia, traumás eredetű agyszövetkárosodás stb. Gyerekeknél pszichomotoros instabilitás, viselkedési zavarok, pszichomotoros fejlődési zavarok kezelésére használható.

Hatékonyan képes növelni a neuronok glukóz felhasználó képességét.

### Vinpocetin (Cavinton)

Erőteljesen és szelektíven fokozza az agyi vérátáramlást. Javítja a mikrocirkulációt, gátolja a trombociták összecsapódását. Neuroprotektív hatása mellett javítja a szellemi teljesítményt (memória, figyelem).

Javallatok: akut és krónikus cerebrovasculáris tünetcsoport, vascularis demencia, organikus pszichoszindróma. A kúraszerű, perfúzió formájában történő alkalmazás bizonyult a leghatékonyabbnak.

Adag: 3x2 tableta/nap per os, vagy 6-8 fioła naponta perfúzió formájában. Szívritmuszavar esetén a parenterális adagolás ellenjavallt.

### Meclofenoxat



Fokozza az agyi vérátáramlást, javítja a neuronok metabolizmusát, fokozza az acetilkolin szintézist, különböző monoaminok anyagcseréjét valamint a fehérjeanyagcserét a károsodott neuronokban. Ezen kívül fokozza a vörösvértestek élettartamát, stabilizálja a membránjukat. Javallatai megegyeznek a vinpocetinével.

### **Lecitin**

Pozitívan befolyásolja a neuronok metabolizmusát, növeli az acetilkolin szintet. Serkenti a tanulási illetve memorizációs folyamatokat. Mellékhatásai közül az alvászavarok és az étvágy módosulás említendő.

### **Ginkgo biloba** kivonat (Tanakan, Bilobil)

A figyelem, összpontosítóképesség, valamint a memorizációs folyamatokat egyaránt serkenti. Növeli az ATP szintet, a glukóz és oxigén felvételt, befolyásolja az egyes mediátorok felszabadulását, rekaptációját illetve metabolizmusát és csökkenti az oxidatív szabadgyökök képződését. Mellékhatásként fejfájást, emésztési zavarokat, bőrkiütést is leírtak.

## **IRODALOM**

- 1) Fürst Zs.: Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999, pp. 185-429
- 2) Gyíres K, Fürst Zs.: Farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007, pp. 341-547, 629-691
- 3) Vizi Esz.: Humán farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest 2002, pp. 154-481