



Gyógyszer-eredetű magasvérnyomás I. (Központi és vegetatív idegrendszerre ható szerek)

Kun Imre Zoltán¹, Kun Ildikó², Kun Imre Zoltán jr.², Szántó Zsuzsanna³

¹Orvos- és Gyógyszerésztudományi Egyetem, Doktori Iskola, Marosvásárhely, Románia, ²Dentalin kft., Budapest, Magyarország,

³Orvos- és Gyógyszerésztudományi Egyetem, Endokrinológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

Hipertenziunea arterială indusă medicamentos I. (Medicamentele cu acțiune centrală și neurovegetativă)

Medicamentele cu efect hipertensiv au fost discutate și clasificate pe baza mecanismelor fiziologice care asigură tensiunea arterială (TA) normală. Majoritatea datelor se referă la medicamentele care acționează asupra sistemului nervos central și vegetativ, cu rol determinant în reglarea TA. În cadrul sistemului simpato-adrenergic, dintre simpatomimeticele directe se discută mai întâi catecolaminele, apoi celelalte substanțe cu acțiune directă predominant alfa-, respectiv alfa- și beta-stimulatoare, iar în fine simpatomimeticele indirecte (amfetaminele, tiramina, ephedrina etc.). Se pune un accent deosebit asupra derivaților amfetaminici cu efect anorexigen și hiper-catabolizant, utilizați în diferite țări pentru favorizarea curelor de slăbire, dar se atrage atenția și asupra pericolelor utilizării acestora. Se discută detaliat antidepressivul care, chiar dacă în sine provoacă rareori hipertensiune arterială, prin numeroasele lor interacțiuni duc frecvent la complicații hipertensive grave ce trebuie evitate. Consecințele cele mai serioase ale acestor interacțiuni nefaste se manifestă prin sindromul serotoninic, discutat pe larg, dar cunoscut deocamdată mai puțin în rândul clinicienilor în contextul menționat. Sunt trecute apoi în revistă, cu lux de amănunte, combinațiile medicamentoase contraindicate; în fine se rezumă principalele incompatibilități terapeutice ale medicamentelor care influențează mecanismele monoaminergice centrale. Prin discutarea cocainei și cafeinei se încheie lucrarea. Tematica această se va continua într-un studiu viitor, referitor la medicamentele care provoacă hipertensiune acționând asupra mecanismelor de reglare hormonală a TA și prin mecanisme renale.

Cuvinte cheie: simpatomimetice directe și indirecte, derivați amfetaminici, interacțiunile antidepressivelor, sindromul serotoninic

Drug-Induced Arterial Hypertension I (Drugs acting on central and autonomic nervous system)

The drugs inducing hypertensive effect were described and classified based on the physiological mechanisms that maintain normal blood pressure (BP). Most data refer to the substances acting on central and autonomic nervous system exerting predominant role in the regulation of BP. In the frame of sympatho-adrenergic system, among the direct sympathomimetic agents, there are first discussed the catecholamines, then the other direct acting predominantly alpha-, and alpha/beta-agonists, respectively, and finally the indirect sympathomimetics (amphetamines, tyramine, ephedrine etc.). We are focused on amphetamine-derivatives with anorectic and hypermetabolic actions, used in some countries to promote slimming diets, but we emphasize also the dangers of their use. There are discussed in detail the antidepressants which, although themselves rarely cause hypertension, through their many interactions often lead to serious hypertensive complications which must be prevented. The most serious consequence of these adverse interactions is the widely discussed serotonin syndrome, far less known among clinicians in this context. Are then described in detail the contraindicated drug combinations. Finally, there are summarized the most important therapeutic incompatibilities of the drugs that influence the central monoaminergic mechanisms. Description of cocaine and caffeine closes this paper. This theme will be continued in a further study regarding the medications that causes hypertension acting on the hormonal regulatory mechanisms of BP, and/or influencing the renal functions.

Keywords: direct and indirect sympathomimetics, amphetamine derivatives, antidepressants, interactions, serotonin syndrome

A normális vérnyomást 5 tényező határozza meg: a szív összehúzódási ereje, a keringő vérmennyiség (a systolés volumen vagy verőtérfogát, amit a kamrai kontrakció biztosít), a perifériás (systemás) vascularis resistentia, az osztóerek rugalmassága, valamint a vérviszkozitás.

A vérnyomás (Vny) az az erő, amely biztosítja a vér

Kun Imre Zoltán

540095 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Str. N.Grigorescu 29/8

E-mail: kunimre@gmail.com

keringését az osztóereken keresztül a hajszálerekbe, és vissza a szívhez a gyűjtőereken át. Kiszámítása úgy történik, hogy megszorozzuk a perctérfogatot a perifériás vascularis resistenciával.

A bal kamara systolés kontrakciója a vért az aortába továbbítja, pulzusnyomást okozva, ez a systolés vérnyomás. A systole során az osztóerekbe beáramlott vér egy része a tágult erekben marad a diastole idején, ez okozza a diastolés nyomást. A normális vérnyomás előfeltétele az élettani vérkeringés biztosításának, de önmagában nem biztosítja a keringés normalitását.

A magas vérnyomás meghatározása és osztályozása

Magas vérnyomásról akkor beszélünk, ha a systolés vérnyomás értéke meghaladja a 140 Hgmm-t, vagy a diastolés érték a 90 Hgmm-t, vagyis a vérnyomás konstans módon >140/90 Hgmm. *Cukorbeteg*eknél már a 130/80 Hgmm-t meghaladó értéket magas vérnyomásnak tekintik (náluk a normálérték < 120/80 Hgmm).

Osztályozás: primér, vagy essentialis hypertensio (HTA) és szekundér forma, ahová a gyógyszer-eredetű magasvérnyomás is tartozik.

A magas vérnyomás patológiai jelentősége

Fő kockázati tényezőt jelent szívbetegségek, agyi érkatasztrófák és veseelégtelenség irányába. A férfiak kb. egy-egyede és a nők 18%-a szenved magas vérnyomásban, és többségüknek erről nincs tudomása. Az ismert betegeknek kevesebb mint egyharmada kap megfelelő kezelést.

A normális vérnyomást fenntartó élettani mechanizmusok, amelyekre a magas vérnyomást okozó szerek hatásait kifejtik:

- I) Központi és vegetatív idegrendszer
- II) A folyadékcsere befolyásoló capillaris mechanizmusok
- III) Hormonális szabályozás
- IV) Az ion- és folyadékháztartást szabályozó renalis folyamatok (elsősorban RAAS).

I) A központi és a vegetatív idegrendszerre ható szerek

A sympatho-adrenerg rendszer

A sympathicus ingerlés hatásai. A sympathicus ingerlés kiváltotta hatások a szervezetben a *menekülési reakció* („fright or flight reaction”) okozta változásokkal jelle-

mezhetők. Ezek közül egyesek serkentő, mások gátló jellegűek:

- Pupillatágulat (több fény jut a retinára).
- Bronchustágulat (segíti a megnövekedett ventilációt).
- A szívritmus és a szívizom ereje fokozódik, a vérnyomás emelkedik (a megnövekedett aktivitású vázizomokba több vér jut – futás!).
- A bőrben és a zsigerekben érösszehúzódás és a vázizomokban értágulat (a vér megfelelő újraelosztása az izomzatban).
- Az energiatöbblet biztosításához fokozott glikogenolízis és megemelkedett vércukorszint.
- A gyomor–bél traktus és a húgyhólyag relaxált állapotú [17].

A sympathicus mediátorok a **katecholaminok**, elsősorban a **noradrenalin**, míg az **adrenalin** főleg a mellékvese velőállományából szabadul fel, kolinerger ingerületáttevődéssel.

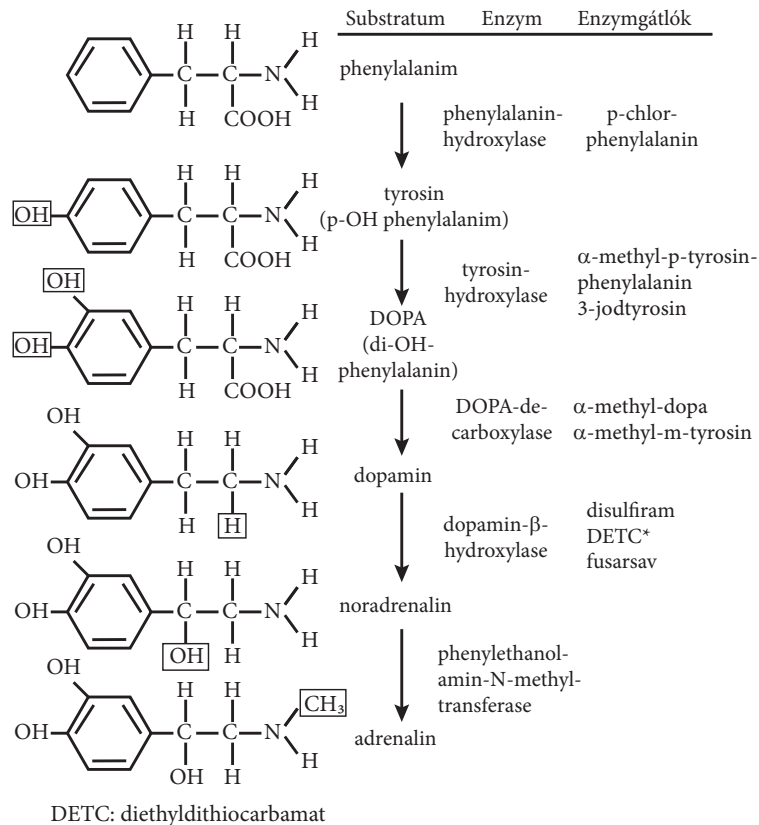
A katecholaminok szintézise (1. ábra)

Kezdeti lépésként *phenylalaninból* tyrosin keletkezik, phenylalanin-hydroxylase hatására. Ez a folyamat para-chlor-phenylalaninnal gátlható, ami az említett enzynt bénítja. Mivel ez az enzim katalizálja a serotonin előanyagának, a tryptophannak a hydroxylálását is, a para-chlor-phenylalanin nemcsak a katecholamin-synthesist, hanem az 5-HT keletkezését is gátolja [12].

A szintézis rendszerint *tyrosinból* indul ki. A tyrosin aktív transport során bekerül az idegsejtekbe (ill. a mellékvesével chromaffin sejtjeibe), majd egymás utáni hydroxyláláson és decarboxyláláson megy át.

A tyrosinból dopa (dihydroxy-phenylalanin) keletkezik, tyrosin-hydroxylase hatására. A *tyrosin-hydroxylase* határozza meg a synthesis mértékét (*rate-limiting enzyme*), így ennek gátlása (pl. α -methyl-p-tyrosinnal) hatékonyan csökkenti a katecholamin-synthesist.

A *dopa-decarboxylase* biztosítja a dopa decarboxilációját dopaminná. A dopamin aktív módon szállítódik a központi és a perifériás idegrendszer adrenerg neuronjaiban, ill. a mellékvesével chromaffin sejtjeinek szemcsés vesiculumaiba. Az idegrendszerben a *dopamin- β -hydroxylase* hatására noradrenalinná hydroxylálódik. Ez enzim szerkezete hasonlít a tyrosin-hydroxyláshoz, mindkettőt a glucocorticoidok stimulálják. A dopa-decarboxylasét α -methyl-dopával, a dopamin- β -hydroxylasét disulfirammal (illetve ennek aktív metabolitjaival, pl. diethylthiocarbammal) vagy fusarsavval lehet bénítani.



1. ábra. A catecholaminok bioszintézise

A noradrenalin a secretoros vesiculákból a cytoplasmába kerül, ahol adrenalinná alakul phenyletanolamin N-methyltransferase (PNMT) hatására, majd más vesiculákban raktározódik. A mellékvesevelő által termelt catecholaminok kb. 80–90%-a adrenalin. A cortisol fokozza a PNMT aktivitását, s így a mellékvesevelő adrenalin-secretióját, ami vasoconstrictiót és perctérfogat-emelkedést vált ki; ez a mechanismus fontos lehet pl. *Cushing-kórban* vagy a *glucocorticoid-kezelés* hatására fellépő *hypertonia* létrejöttében; a fokozott catecholamin-synthesis magyarázhatja a nem ritka *tachycardiát* is. *Cushing-kórban* a catecholaminok, főleg a NA perifériás catabolismusa szintén gátolt [22], s a RAS aktivitása fokozott, de a hypertonia pathogenesisének fő eleme a *magas cortisolszint*, amely meghaladhatja a vese *11 β OH-steroid-dehydrogenase-2* cortisol-inaktiváló kapacitását, s így a nagy töménységben keringő cortisol a *mineralocorticoid-receptorokat* is serkenti. Ez Na^+ - és vízretenciót okoz, s így megnöveli a plasma-volument, ill. fokozza az erek reaktivitását catecholaminok iránt. Az ACTH direkt értónust fokozó hatása, az *értágító rendszer* (NO-szintetáz, prosztaciklin és kinin-kallicrein) *gátlása*

is szerepet játszik a magas vérnyomás létrejöttében [12].

A catecholaminok a synapticus vesiculákban raktározódnak az ATP, Ca- és Mg-ionok, neuropeptidek és chromograninok (hydrosolubilis fehérjék) mellett, és pl. stressz, hypoglycaemia, vérzés, bizonyos narkotikumok, sebészeti beavatkozások, anorexia, fizikai megterhelés, myocardium infarctus vagy angina pectoris hatására szabadulnak fel onnan.

A catecholaminok szérumszintje. Az adrenalin szérumkoncentrációja 20–90 pg/mL (kifejezetten nő hypoglycaemiában), a noradrenaliné 10–450 pg/mL (a mellékvesevelő alapkörülmények között ehhez csak kissé magasabb járul hozzá, de izgalom hatására ez a hozzájárulás erősen megnő). A keringő catecholaminok felezési ideje nagyon rövid, 10–100 másodperc. A catecholaminok kb. fele albuminhoz vagy más fehérjéhez kötődik. A szállító molekulák nagy kötőkapacitással rendelkeznek, de kicsi az affinitásuk, ami magyarázza a plasma-catecholaminok szintjének nagymértékű fluktuációját.

A katecholaminok inaktíválása. Elsősorban a sympathicus idegvégződésekre történő *recaptatio* útján valósul meg (aminpumpa révén, energiabefektetés rovására), kisebb részük lebontódik. Az intraneuronális részt a MAO (monoaminoxidase), míg az extraneuronális a COMT (catechol-oxymethyltransferase) bontja le. A katecholaminok és metabolitjaik egy része a májban sulfo- és glucuroconjugatiót szenved, és ilyen formában ürül ki a veséken keresztül.

A katecholaminok hatásai. A katecholaminok befolyásolják az összes szövet és szerv működését. Fontos szerepük van a stresszreakcióban (adaptációban). A postganglionaris sympathicus neuronok neurotransmitterként noradrenalin szabadítanak fel, míg a mellékvesével elsősorban adrenalin termel. A katecholaminok biológiai hatásai a katecholamin-receptorokon valósulnak meg: α -adrenerg (α_1 , α_2)- és β -adrenerg (β_1 , β_2 , β_3)-receptorokon. Témánkból adódóan csak az α_1 és a β_1 -receptorokon át megvalósuló hatásokat taglaljuk [17].

A β_1 -receptorokon keresztül valósulnak meg a szívizgató (pozitív inotrop, chronotrop, dromotrop, bathmotrop) hatások, valamint a reninsecretio fokozása és egyes anyagcserehatások (pl. részben a lipolysis) is. A β_2 -receptorok közvetítik a simaizom-ellazító hatásokat, így értágulatot, hörgtágulatot és méhellazulást, valamint anyagcserehatásokat (a májban glycogenolysis és glyconeogenesis) váltanak ki. A két utóbb említett anyagcserefolyamatra az α_1 - és a β_3 -receptorok is serkentőleg hatnak; a zsírszövet lipolysisét fokozza a β_1 - és a β_3 -receptor izgatása, és gátolja az α_2 -é. β_3 -agonisták alkalmazása kezelési lehetőség lehetne elhízásban (a lipolysis serkentése révén), és talán II. típusú diabetesben is (fokozzák a szövetek insulin-érzékenységét) [12].

Újabb adatok ezt így nem támasztják alá, állítván, hogy a β_3 -adrenerg-receptorok szerepe sokáig tisztázatlan volt. Fokozott aktivitásuk növeli a szabadzsírsavkiáramlást a portális vénás rendszerbe, és ez a májban glucosetermelést, VLDL-lipoprotein-szekréciónál vált ki és interferál az insulin-clearance-szel; így a *dyslipidaemia* és az *insulinresistentia* elindítója [11]. Ugyanakkor döntő szerepe van a szimpatikus idegrendszer által aktivált fokozott *thermogenesis*-ben is [16, 23]. Mindez terápiás szemléletváltást okozott: kimutatták, hogy egy 3. generációs β -blokkoló, a *nebivolol* aktiválja a β_3 -receptorokat az adipocytákban [1], s ezáltal ellensúlyozza a β_1 -receptor blokkolása révén kialakuló adipocytá-

diszfunkciót. A *nebivolol* és a *carvedilol* fokozza a sejtek insulinérzékenységét, s így nemcsak lehetséges, hanem *hasznos* is a β -blokkoló diabetesben, metabolikus szindrómában [18, 10, 11, 13].

A tartósan magas katecholamin-koncentráció deszenzibilizálja a katecholaminerg receptorokat (down-regulation), így egyrészt a receptorok internalizálódnak, másrészt csökken az affinitásuk katecholaminok iránt. Ez a mechanizmus is magyarázhatja, hogy egyes phaeochromocytomás betegek klinikai megnyilvánulásai enyhék, habár magas a plasmakatecholamin-szintjük.

A **noradrenalin (NA)** elsősorban az α_1 -receptorokat izgatva, a perifériás ereket szűkíti, növelvén a perifériás resistenciát. Az **adrenalin (A)** mind az α_1 -, mind a β_1 -receptorokat serkentve, fokozza az értónust, ill. stimulálja a szív minden tulajdonságát. Mindkét mechanizmus a vérnyomás emelkedésére vezet.

Az α_1 -receptorok izgatása:

- növeli a perifériás ellenállást, s így emeli a vérnyomást, az utóterhelést, és csökkenti a perctérfogatot,
- fokozza a szívizom O_2 -szükségletét;
- míg az életfontos szervek, így az agy és a coronariák keringése biztosított, addig a kevésbé fontos szervek perfúzió-csökkenése lép fel.

A β_1 -receptorok izgatása serkenti a szív minden tulajdonságát:

- pozitív inotrop hatás (fokozza a szívösszehúzódások erejét, emelve a perctérfogatot),
- pozitív chronotrop (növeli a szívfrekvenciát),
- pozitív dromotrop hatás (fokozza a szív ingerképző és ingervezető rendszerének ingervezetőképességét),
- pozitív luitrop (elősegíti a diastolés relaxációt),
- serkenti a renin-secretiót a juxtaglomerularis apparatusból, aktiválva a RAA-rendszert.

Megállapítást nyert, hogy szoros összefüggés áll fenn a *szívélegtelenység súlyossága és az adrenerg rendszer aktiválódási fokozata között*.

A sympathomimeticumok osztályozása:

- **receptor-hatások** alapján: α -, β - és $\alpha + \beta$ -stimulánsok
- **hatásmechanizmus** szerint: *direkt* hatású (katecholaminok: adrenalin, noradrenalin, dopamin, valamint az isoprenalin) és *indirekt* hatású sympathomimeticumok (klasszikus a tiramin); vegyes (de főleg indirekt): amfetaminok, ephedrin. Az *indirekt* sympathomimeticumok noradrenalin szabadítanak fel a synapticus

vesiculákból, ezért denervált szerveken hatástalanok, a cocain pedig csökkenti hatásait (viszont fokozza a direkt hatású sympathomimeticumokét, gátolva a catecholaminok neuronális recaptációját).

Főleg α -receptorstimuláló direkt sympathomimeticumok

Noradrenalin (norepinephrine)

- Döntő módon az α_1 -receptorokat izgatja, perifériás vasoconstrictiót okozva, és így mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást emeli.
- Fokozza a szív perctérfogatát, tágítja a koszorúereket, és növeli keringő volumenüket, egyrészt a miocardiumban képződő metabolitok, másrészt a perfúziós nyomás emelése révén.
- Enyhe (β -receptorokon át megvalósuló) szívstimuláló hatásait meghaladják a kiváltott cardioinhibitoricus reflexek, bradycardiát okozva.

Terápiás javallatok: perifériás keringési elégtelenség (*collapsus*), shockos állapotok, melyeket a kiserek atóniájával járó *súlyos hypotensio* jellemez; ilyenkor iv. perfusio formájában adjuk (rendszerint 4 mg/1000 ml oldatban), 10–50 cseppet percenként, az adás fokozatos leállításával; *helyi érszűkítő* hatás céljára is használatos (pl. a fogászatban, FOG-gyógyászatban).

Nemkívánatos hatások: vérnyomásemelkedés, fejfájás, szívritmus-zavarok, izzadás, szorongás.

Túladagolás: agyvérzés, acut tüdőoedema.

Az adás helyén necrosisok léphetnek fel.

Ellenjavallatok: – *társítása synergicus* hatású szerekkel: cocain, triciclicus antidepresszánsok, MAO-gátlók, reserpin, ganglioplegicumok (fokozódik az érszűkítő, vérnyomás-emelő hatás), olyan általános érzéstelenítők, amelyek növelik a miocardium érzékenységét aritmogén hatása iránt

- α -adrenolyticumokkal (pl. fentolaminnal), amelyek megszüntetik (de nem fordítják meg) hipertensív és érszűkítő hatását,
- hyperthyreosisban (thyreo-katecholos synergismus), esetleg nagy elővigyázatossággal,
- magas vérnyomás, érelmeszesedés esetén.

Egyéb általános hatású, főleg α -receptorstimuláló szerek

Metoxamin: általános, tartósabb hatású érszűkítő.

Metaraminol: ugyancsak *collapsus* kezelésére használják (vegyes hatásmechanizmusú).

Elsősorban localis célra használt, főleg α -receptorstimuláló sympathomimeticumok

Ilyen a phenylephrin (Bioflu nazal®), naphazolin (Rinofug®) – rendszerint helyi érszűkítő hatásra használják rinithisek, hüléses betegségek kezelésére; oximetazolin, xilometazolin (Bixtonim®): ugyanebből a csoportból.

Ezek **nem társíthatók:**

- egymással,
- *triciclicus antidepresszánsokkal*, MAO-gátlókkal (magas vérnyomás veszélye),
- csak óvatosan alkalmazhatók az adrenerg szerek iránt fokozottabban érzékenyeknél (álmatlanság, szédülés, remegés, szívritmus-zavarok, magas vérnyomás lehet).

Ellenjavallatok: *phaeochromocytomában* és más *magas vérnyomással* járó betegségekben.

$\alpha + \beta$ -receptorstimuláló direkt sympathomimeticumok

Adrenalin (epinephrine)

Mind az α -, mind a β -receptorokat izgatja: az α -receptorstimulálás érzékületet, s így a perifériás ellenállás fokozódását váltja ki, míg a β -izgatás serkenti a szív minden tulajdonságát (ino-, chrono-, dromo-, luisi- és bathmotrop pozitív hatás), és ellazítja a harántcsíktolt izmok ereit, ezen a szinten csökkentve a perifériás resistenciát. Mindezek eredményeként emeli a systolés nyomást és csökkenti a diastolést, vagyis megnöveli a pulzusnyomást. Ugyanakkor serkenti az ACTH- és a renin-termelést is.

Javallatai:

- *heveny allergiás és anaphylaxiás reakciók* (pl. *glottis oedema*): 0,1 mg i.v. vagy 0,3-0,5 mg s.c. vagy i.m. (ilyen célra speciális, előretöltött készítmények léteznek),
- *szív-resuscitatio* (szívmegállás esetén): 0,1-0,2 mg i.v., vagy *intracardialisan* – sokan vitatják hatékonyságát, sőt ellenjavallják adását,
- *helyi hatás érdekében a fogászatban, a helyi érzéstelenítők* (procain, lidocain stb.) *hatásának meghosszabbítására* nagy hígításokban (1/50.000 – 1/200.000); ilyen célra más érszűkítők is használhatók,
- *nyálkahártyákon gyulladáscsökkentő és localis vérzés-csillapító hatásra* (epistaxis, rinithis, aranyér) – ma már ritkábban, rendelkezvén megfelelőbb helyi érszűkítővel,

- régebben használták asthmás rohamok kezelésére is, ma már specifikusabb β -izgatókat alkalmaznak ilyen célra.

Elkerülendő társítások:

- α -adrenolyticumokkal: így *fentolaminnal*,
- α -blokkáló *phenothiazinokkal* (thioridazin, chlorpromazin, tiethylperazin, trifluopromazin, trifluoperazin), *butirophenonokkal*, *atipikus antipsychoticumokkal* (clozapin, zotepin) és *hidroxizinnel* – mindezek megfordítják az *adrenalin hypertensív és érszűkítő hatását*.

Hidroxizin, phenothiazinok, butirophenonok okozta súlyos hypotensio esetén *noradrenalin* alkalmazása szükséges. Ugyanakkor, az említett *psychotrop szerekekkel* kezelteknél el kell kerülnünk az *adrenalin* és *phenylephrin* alkalmazását.

Fontos megjegyeznünk, hogy *adrenalin* secretáló **phaeochromocytomában** szigorúan ellenjavallt nem-specifikus **β -blokkolók** alkalmazása **α -gátlók előtt**, mert szelektív módon felfüggesztve az *adrenalin* β -típusú hatásait, csak az α -hatások maradnak meg, s a perifériás ellenállás extrém fokú emelkedését okozva, súlyos, akár fatális magasvérnyomást idézhetnek elő.

Általánosítva az említett összefüggést, megállapítható, hogy az *adrenalin* (de a *noradrenalin* vagy MAO-gátlók társítása is) **β -blokkolókkal súlyos hypertensiót** okozhat; ezért el kell kerülni az ilyen társításokat.

Ellenjavallatok: *adrenalin* iránti fokozott érzékenység esetén:

- hyperthyreosisban (thyreo-katecholos synergismus),
- magas vérnyomás, érlemeszesedés,
- coronaria-elégtelenség,
- inhalációs narkotikumok esetén, amelyek érzékenyítik a miocardiumot az *adrenalin* aritmogén hatásai iránt.

Indirekt sympathomimeticumok

Klasszikus a *tiramin*, vegyes, de főleg indirekt hatásúak az *amphetamin* és származékai (dexamphetamin, metamphetamin, metilfenidat), valamint az *ephedrin* és hasonló szerkezetű vegyületei: pseudoephedrin (csak nagy adagokban), norephedrin (phenylpropanolamin).

Az amphetamin és származékai

Hatásmechanizmusuk vegyes, de az indirekt dominál: *noradrenalin*t és *dopamint* szabadítanak fel az idegvégződésekből, gátolják ezek recaptációját, de direkt a receptorokat is izgatják, sőt MAO-gátló hatásuk is

van; serkentik az agykérget és a *formatio reticularis ascendenst* – ezzel ébresztő hatást okoznak, álmatlanságot, kimerültséget váltanak ki:

- anorexigen hatásuk van (elsősorban a hypothalamus szintjén hatva, **2. ábra**), míg főleg a periférián, fokozzák a katabolizmust
- ugyanakkor psychostimuláns és psychozomimeticus hatást is kifejtenek
- euforizáló jellegük folytán, addictiót okoznak
- súlyosan károsítják a szív-érrendszert, főleg ha ilyen természetű elváltozások előzetesen fennálltak; ilyen esetekben szigorúan ellenjavalltak [17, 21].

Az amphetamin javallatai: ritkán, narcolepsiában, hypersomniákban.

Ellenjavallatok:

- hyperthyreosis,
- magas vérnyomás, érlemeszesedés,
- coronaria-elégtelenség.

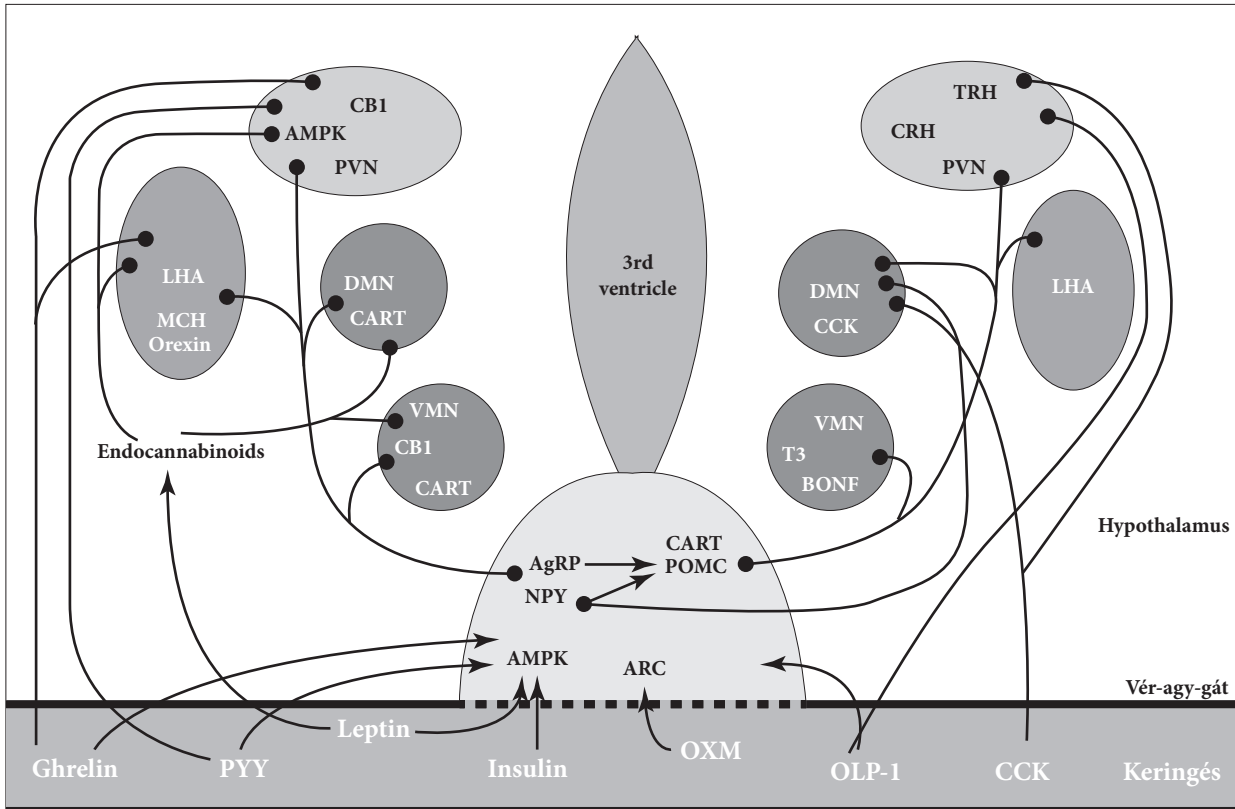
Az egyik amphetamin-származék, a **methylen-dioximetamphetamin (MDMA, „ecstasy”)** psychostimuláns és hallucinogen hatással rendelkezik, utóbbiakat valószínűleg 5-HT-felszabadulás magyarázza. Gyakran használják mint „felüdítő” drogot, annak ellenére, hogy **psychozomimeticus** hatású, s nem ritkán súlyos akut hyperthermiás reakciókat okoz, melyek halálos szövődményekre vezetnek [17, 21].

Az **amphetamin** számos közeli vagy távoli **származékát** használták és még használják egyes országokban *fogyókúrára*, anorexigen és sympathomimeticus, katabolizáló hatásaiak folytán. Legtöbbjüket azonban sorra kivonták a forgalmazásból, elsősorban szív-érrendszeri mellékhatásai miatt (melyek főleg szívbetegknél jelentősek), ill. az okozott súlyos központi idegrendszeri károsodások folytán. Ezt szemlélteti az **1. és 2. táblázat**.

A **3. táblázat** a fogyókúra támogatására alkalmazott **serotoninerg** szereket ismerteti. Ezek különböznek ugyan az amphetamin-származékoktól, de túladagolásuk vagy különböző gyógyszerekkel történő társításuk **serotonin-szindrómát okozhat**, ami magas vérnyomással is járhat.

Szerotonin-felszabadító szerek. Hasznosaknak bizonyultak alkohol- és drog-függőségben, *depressio* és *premenstrualis syndroma* kezelésében.

A **fenfluraminok** és **norfenfluraminok** 5-HT-transporter substratumok és hatékony 5-HT felszabadító szerek. Ilyen az antidepresszáns *trazodon* fő metabolitja, az *m-chlorphenyl-piperazin* (mCPP).



2. ábra. Az étvágy szabályozásban szereplő hypothalamicus magvak (Forrás: Expert Rev Endocrinol Metab © 2008 Expert Reviews Ltd)

Feltételezik, hogy a fenfluraminok és az mCPP okozta 5-HT felszabadulásban egy nem-exocytoticus, carrier-mediált cseremechanizmus szerepel, mely 5-HT transporterek révén valósul meg. E transporterek kötődése kényszeres evésben szenvedő nőbetegeknél csökkent.

A szelektív 5-HT rekaptáció-gátló (SSRI) antidepresszánsok, pl. a *sertralin* és a *fluoxetin* (Prozac®) 6 hóna-

pon át alkalmazva hatékonyan bizonyultak kényszeres evésben szenvedő betegek súlycsökkentésére [15]; az energialeadás is nőtt.

Az 5-HT hatása az étvágyra nagy mértékben függ attól, hogy milyen típusú receptorra hat: az 5-HT_{1A} és az 5-HT_{1B} receptorok **orexigen** jellegűek, míg az 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} és az 5-HT₃ **anorexigen** hatásúak.

1. Táblázat Testsúlycsökkentésre használt amfetamin-származékok I.

Gyógyszer	Tulajdonságok
Amfepramon (Dietilpropion, Silutin, bevonták)	Anorexigen: NA- és 5-HT-reuptake-gátló (SNRI) ↓ az étvágyat, kp.-i hypothalamicus mechanizmussal ↑ catabolismust; Ellenjavallt: szív és érrendszeri betegeknél.
Sibutramin (Reductil, bevonták)	Anorexigen: NA- és 5-HT-reuptake-gátló (SNRI) ↑ catabolismust; Ellenjavallt: szív és érrendszeri betegeknél.
Venlafaxina (Venlafaxin Actavis SR®)	Antidepresszív: NA- és 5-HT-reuptake-gátló (SNRI); BED-ben is Hatásmechanizmus és mhatások a sibutraminéihez hasonlítanak;
Bupropion (Wellbutrin SR®)	Antidepresszív: NA- és DA-reuptake-gátló (NDRI)
Bupropion + naltrexon (Contrave®)	NA- és DA-reuptake-gátló + opioid-antagonista A FDA nemrég hagyta jóvá.
Bupropion + zonisamid	NA- és DA-reuptake-gátló +GABA-erg (antiepilepticum).

2. táblázat. Testsúlycsökkentésre használt amfetamin-származékok II.

Gyógyszer	Tulajdonságok
Fentermin + Topiramát (Qsymia) (Qsymia – FDA – 2012); (EMA: European Medicines Agency – 2013: nem hagyta jóvá)	Fentermin (anorexigen): NA, DA, 5-HT-t ↑, IMAO; Mhatások mint az amfetaminnál (HTA, szív) + + pulmonalis hypertensio Topiramát: GABA-A-rec. (antiepilepticum)
Clorfentermin (Desopimón, kivonták)	Hasonlít a fenterminhez ; Mhatások mint az amfetaminnál (HTA, szív) + pulmonalis hypertensio
Fenmetrazin (Gracidin, kivonták)	Anorexigen, mhatásai hasonlítanak az amfetaminéihez
Metilfenidát (Centredrin®)	Psychomotoros stimuláns, gyenge sympathomimeticum. Javallt: ADHD – Attention deficit, hyperactivity disorder, gyermekeknél. Mhatások: álmatlanság, anorexia, ritkán hallucinációk. Kezelés: egyévre szabva, követendő. Ellenjavallat: hyperthyreosis, anxietás, coronaropathia.
Mazindol (Teronac, kivonták)	Vegyileg nem amfetamin-származék, farmacodinamiája az. Indirect sympathomimeticum, ↓ a NA-recaptatiót. Mhatásai hasonlítanak az amfetaminéihez.

3. táblázat. Fogykúra támogatására alkalmazott szerotoninerg szerek

Gyógyszer	Tulajdonságok
Szerotonin-felszabadító szerek (fenfluraminok és norfenfluraminok)	5-HT-transporter substratumok és hatékony 5-HT-felszabadítók; ide tartozik az <i>m-chlorphenylpiperazin</i> (mCPP), az antidepresszáns <i>trazodon</i> fő metabolitja is.
SSRI (5-HT-recaptatio-gátló antidepresszánsok)	Citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralín – „binge eating”-ben is; rövid ideig (pár hónapig) hatnak.

Egy aktuális, 2014-ben végzett, prospectív, randomizált brazil tanulmány több anorexigen hatékonyságát és biztonságosságát hasonlította össze: a dietilpropion, a fenproporex, mazindol, fluoxetin és sibutramin *premenopauzás, elhízott nőknél* nemcsak *hatékonyak bizonyult*, hanem a kockázat/előny arány is kielégítő volt [20].

Az ephedrin és hasonló szerkezetű vegyületek

Ephedrin: vegyes hatásmechanizmusú, főleg központi indirekt sympathomimeticumként hat, off-label anorexigen célra használják különböző naturista gyógyszerkészítményekben. Direkt β-stimuláló hatásai is vannak, mindhárom típusú β-receptorra. Érszűkítő, vérnyomásemelő, a szívet is izgatja [17, 21]. *Javallt:* preventív célra *asthma bronchiale* kezelésében, *alacsony vérnyomás, allergia, enuresis nocturna* esetén, *helyi érszűkítés* céljából. *Ellenjavallatai:* megegyeznek az adrenalinéival.

Pseudoephedrin (csak nagy adagokban): hasonlít az előzőhöz, érszűkítő.

Norephedrin (phenylpropanolamin): *psychostimuláns* és *psychozomimeticus drog*, izgatottságot, izzárdást, álmatlanságot, agresszív viselkedést, vérnyomásemelkedést, acusticus és vizuális hallucinációkat, paranoid megnyilvánulásokat okoz. Anorexigen, NA-t és 5-HT-t

téve szabaddá. 25 mg-os adagig használták hüléses megbetegedésekben (**over-the-counter** készítmények formájában), de az Európai Bizottság javaslatára 2000-ben kivonták a használatból (fokozta a magasvérnyomás és a stroke kockázatát).

Központi idegrendszerre ható szerek

Antidepresszánsok

A depresszió kezelésére leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek, *gátolják a noradrenalin- (NA) és/vagy a szerotonin- (5-HT) felvételét*. Tekintve, hogy az antidepresszáns hatás csak több hét kezelés után jön létre, feltételezik, hogy ennek kialakulásában a centrális adrenoceptorok és 5-HT-receptorok érzékenységének megváltozása (alulszabályozottsága) állna. Erre utaló eredményeket észleltek krónikusan kezelt rágcásalókban, kimutatva, hogy az antidepresszánsok fokozatosan csökkentik a centrális β1- és α2-adrenoceptorok, valamint az 5-HT₂-receptorok érzékenységét [17].

Önmagukban ugyan ritkán okoznak magas vérnyomást (jelentős részük inkább hypotonizál), mégis foglalkoz-

nunk kell velük, mert számos gyógyszerrel **interakcióba** lépve, súlyos, akár életet veszélyeztető **vérvomás-emelkedést** okozhatnak.

1. A „**tricyclikus antidepresszáns**” elnevezés eredetileg a dibenzazepin (pl. **imipramin**) és dibenzocikloheptadin (pl. **amitriptylin**) szerkezetű gyűrűs vegyületekre vonatkozott. Ez a terminológia ma már megtévesztő, mivel számos második generációs antidepresszáns, mely az eredeti tricyclikus antidepresszánsokhoz hasonló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik, egy, kettő vagy négy gyűrűből áll [17].

E csoport képviselői (*imipramin, desipramin, chlomidipramin, amitriptylin, nortriptylin*) régóta használatosak és hatékonyságuk is bizonyított, de gyakran szedatív hatásúak, és vegetatív mellékhatásaik korlátozhatják alkalmazásukat. Túladagolásuk a legveszélyesebb, elsősorban **kardiotoxicitásuk** következtében, de a konvulzió is gyakori.

A szedatív hatású *amitriptylin* és *dothiepin* az agitált és szorongó betegeknek a legmegfelelőbb, lefekvéskor adva, az elalvást is elősegítik. A tricyclikus antidepresszánsok receptorális hatásokban hasonlítanak a fenotiazinokra, és ezekhez hasonlóan gátolják a kolinerg *muszkarinreceptorokat*, az *α-adrenoceptorokat* és a *hisztaminreceptorokat*, gyakran szájszárazságot, homályos látást, székrekedést, vizeletretenciót, tachycardiát és orthostaticus hypotóniát okozva. Túladagolás esetén, a tricyclikus antidepresszánsok kolinerg- és chinidinszerű hatása aritmiákat és hirtelen halált is okozhat. *Szívbetegségben ellenjavalltak* [17, 21].

2. A **szelektív szerotonin-felvétel-gátlók** (SSRI) újabb gyógyszerek (*fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralín, citalopram*, l. előbb is), terápiás-indexük széles, nincsenek kellemetlen vegetatív mellékhatásaik (csupán hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés), nem fokozzák az étvágyat (mint a tricyclikusok). Első választásos szerek, különösen a kardiovaszkuláris betegségekben szenvedőknél, vagy azoknál, akiknél a szedációt el kell kerülni, vagy akik a tricyclikus szerek antikolinerg hatásait nem tolerálják [17]. Túladagolásuk 14–16%-ban okozhat szerotonin-szindrómát [8].

Egyes gyógyszerekkel, főleg **triptanokkal** együtt adva, **szerotonin-szindrómát** okozhatnak, melyet súlyos **vérvomásemelkedés**, izgatottság, hyperthermia, delirium, hasmenés jellemez. E szindróma magyarázata az additív 5-HT-stimuláció; el kell kerülni ezt a társítást, vagy a triptánok adagját kell lényegesen csökkenteni. A **triptanok** szerotoninerger agonisták, melyeket a *mig-*

rén kezelésére alkalmaznak: *sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, frovatriptan, eletriptan, rizatriptan, naratriptan*; nemkívánatos hatásai: hányinger, szédülés, izomerő-csökkenés; enyhén fokozzák a myocardium infarctusra és a stroke-ra való hajlamot. *Almotriptant lítiummal társítani szigorúan tilos* [24].

A SSRI *sotalollal* vagy *amiodaronnal* társítva ugyancsak hypertóniás krízist okoz, ezért az ilyen együttadások is ellenjavalltak [24].

3. Sokkal ritkábban alkalmazott szerek a **monoaminoxidáz-gátlók** (MAOI). Közülük a *phenelzín, pargylin, clorgylin, tranylcypromin*, klasszikus, irreverzibilis és nem-szelektív gátlószerek, leghatékonyabbak az atípiás depressio és a szorongásos-fóbiás állapotok kezelésében.

Használatukat nemkívánat mellékhatásaik (orthostaticus hypotensio, szédülés, antikolinerg hatások és májkárosodás) és sympathomimeticus aminokkal (pl. **ephedrin**, köhögéscsillapító készítményekben és decongestivumokban), valamint **tiramint** tartalmazó ételekkel (pl. sajt, vadhús, alkoholos italok) fellépő, **súlyos hypertóniát** okozó hatásai korlátozzák. Normális körülmények között a tiramint a bélfalban és a májban található MAO elbontja, de ha ez gátolt, a tiramin bejut az általános keringésbe, s mint indirekt sympathomimeticum, NA-t szabadít fel a sympathicus idegvégződésekből, **hypertóniás krízist** okozva.

Az említett MAOI-k nem-specifikusak, csökkentik a barbiturátok, opioidok és az alkohol metabolizációját. A **pethidin** társítása MAO-gátlót (főleg phenelzint) kapó betegeknél különösen veszélyes, mivel (még nem tisztázott mechanizmussal) hyperpyrexiát, hypotóniát és comát okoz [24].

A *moclobemid* (*selegilin*) viszont reverzibilis és szelektív MAO-A gátlószert. Jól tolerálható, fő mellékhatása az álmatlanság és hányinger. A moclobemid ugyanazokkal a gyógyszerekkel lép kölcsönhatásba, mint a többi MAO-gátló, de mivel reverzibilis gátló, a kölcsönhatás okozta mellékhatások gyorsan csökkennek. A moclobemidet második választásként alkalmazzák depresszióban a tricyclikus szerek és az SSRI-ok után [17].

4. Egyes „**atípusos**” **antidepresszánsok** nem MAO-gátlók, és az amin-felvételt sem gátolják. A *mianserin* és a *trazodon* szedatív antidepresszánsok. A mianserin α2-adrenoceptor-antagonista és a központi idegrendszer noradrenerg idegvégződéseinek lévő gátló

típusú α_2 -autoreceptorok blokkolása révén *fokozhatja a szinaptikus rés NA-tartalmát*. A mianserin agranulocitosiszt és aplasticus anaemiát (főleg időseknel) okozhat [17].

A szerotonin-szindróma

Fogalma és pathomechanizmusa. Ebben a kontextusban 1991 óta használják, amikor Sternbach [19] egy sorozat hasonló esetről számolt be. **5-hydroxitriptamin (5-HT)-agonisták** okozta nemkívánatos hatások determinálják. Jelentkezhet szokványos terápiás alkalmazás során vagy intoxicatio formájában vagy pedig gyógyszeregyütthatások kapcsán [5]. A központi és perifériás **5-HT-erg receptorok excessív stimulációjának** eredményeként jön létre.

- A *klinikai kép nagyon változatos*, enyhe formáktól (tremor), heveny, életet veszélyeztető kórképig [2].
- *Aluldiagnosztizált*, mert a klinikusok alig ismerik ezt a szindrómát; ezért gyakran súlyosabb formák felé evolúál [2]. A tünetek *psichiatriai kórképeket* utánozhatnak.
- Elsősorban az **5-HT_{2A}** típusú receptorok aktiválása felelős kialakulásáért (súlyos formákban ez áll fenn), kevésbé az 5-HT_{1A} receptoroké [3].
- A *SSRI-ok túladagolása* okozta, *súlyos*, halállal végződő formák rendszerint más gyógyszerekkel történt *társítás* vagy *tiltott anyagok* használata kapcsán következnek be.
- A szindrómát kiválthatja egyetlen, *nagy adagban* alkalmazott drog, *túladagolás* vagy *gyógyszer-kombináció*, pl.
 - antidepresszánsok: SSRI, SNRI, TCA, IMAO, litium, orbáncfű (*Hypericum perforatum*),
 - fájdalomcsillapítók: tramadol, pethidin, fentanyl, dextrometofan (OTC-fomulákban),
 - hányáscsillapítók: ondansetron, metoclopramid,
 - „reconfortánsok”, „felüdítők”: cocain, MDMA, amphetaminok,
 - egyéb anyagok: linezolid, triptophan, buspiron, metylenkék [6].

Klinikai megnyilvánulásai. *Tünetek: triász* jellemzi, azaz neurovegetatív hyperactivitás, neuromuscularis zavarok, psychés elváltozások [19]. A tünetek rendszerint a gyógyszer bevétele utáni *első 6 órában* jelentkeznek: kezdetben *tremor, akathisia és hasmenés*; lehet izgatottság, hypervigilencia, erőltetett beszéd. Súlyos formákban *acut delirium* észlelhető.

Objektív vizsgálat:

1. *Neurovegetatív hyperaktivitás: magasvérnyomás, tachycardia, hyperthermia, bél-borborygmus, mydriasis, profuz izzadás.*

2. *Neuromuscularis zavarok:* tremor, spontán vagy kiváltott clonus, szem-clonus, fokozott izomtónus, hyperreflectivitas (ezt eltakarhatja a súlyos izomrigiditás).

3. *Psychés elváltozások:* szorongás, izgatottság, confuzio, coma.

A bőr normális aspectusú, ami segíthet az elkülönítő kórismében hasonló szindrómáktól.

A fokozott izomtónus, a clonusos görcsök és a hyperthermia (41°C-ig) súlyos formára utal.

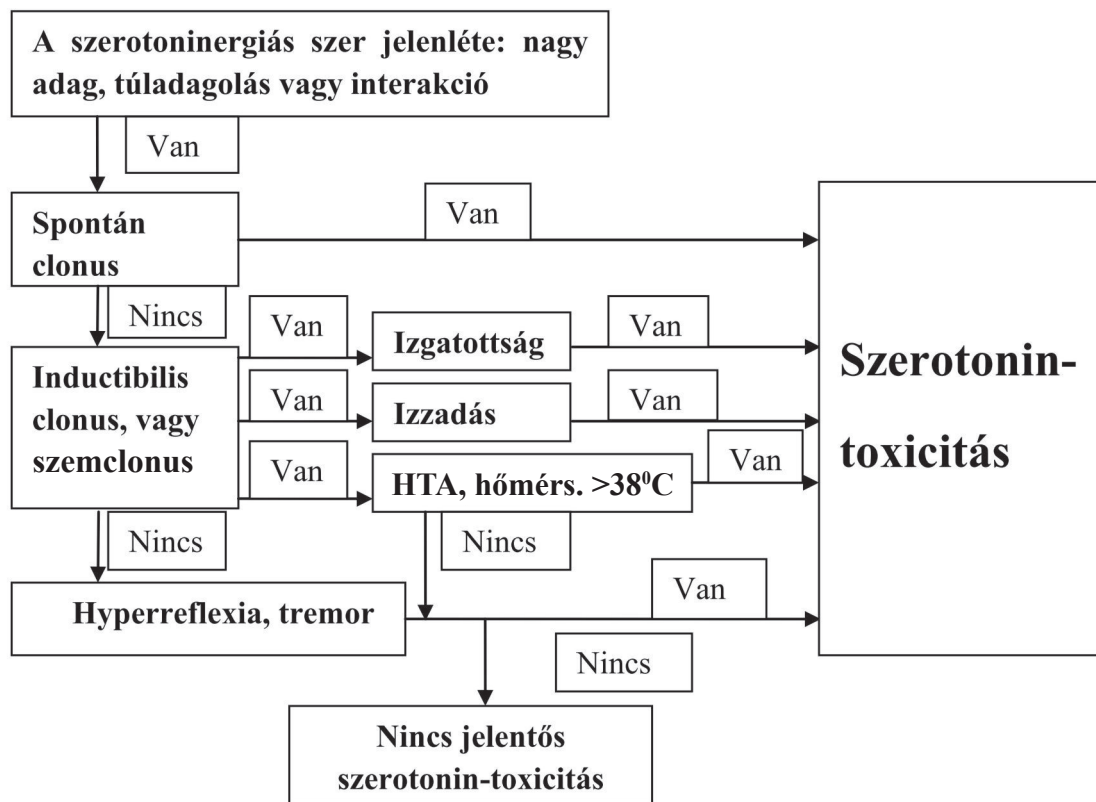
Feltételeznek egy újszülöttkori SSRI-okozta szindrómát olyan anyák esetében, akik a terhesség utolsó trimeszterében ilyen gyógyszereket használtak. *Hunter* írta le a szerotonin-toxicitás kritériumait [4, 14] (**3. ábra**).

Differential diagnosis

- anticolinerg szerekkel történt mérgezés,
- malignus hyperthermia (inhalációs narcoticum után),
- malignus neurolepticus szindróma (antiDA-erg szerek után): bradykinesis, izomrigiditás,
- egyéb mérgezések,
- katatonia,
- dystoniák,
- a „reconfortáns”, „felüdítő” drogok: cocain, MDMA, amphetaminok (több toxicus hatásuk szerotoninerg mechanizmusú),
- hyperthyreosis,
- tetanus,
- delirium tremens,
- encephalitiszek, meningitiszek,
- rabdomyolysis,
- abstinenciás szindrómák,
- Wernicke-encephalopathia.

Kezelés

- a legfontosabb a kiváltó szer vagy gyógyszerkombináció *eltávolítása*: lenyelés esetén és friss mérgezésben az *aktív szén* csökkentheti a felszívódást,
- **iv folyadékbevitel**, az izgatottság csillapítása **benzodiazepinnel**,
- a *könnyű esetek* rendszerint megoldódnak az adagolás felfüggesztése utáni 24 órában csupán szupportív beavatkozással,
- a hosszú T_{1/2} szerek esetén s amikor aktív metabolitok keletkeznek (pl. a fluoxetinnél), a normális állapot elérésére több idő lehet szükséges,
- a *közepes súlyosságú esetek* szív- és érrendszeri, valamint thermoregulációs zavarokkal járnak, amelyeket korrigálni kell; **cyproheptadint**, egy 5-HT_{2A}-antagonistát



3. ábra. A szerotonin-toxicitás Hunter-féle kritériumai

alkalmaznak (jelenleg nincsenek végleges bizonyítékok hatékonyságára nézve),

- a *súlyos esetek* agresszív kezelést igényelnek intenzív terápiás osztályon, korai *nyugtatót, izomellazítást és mesterséges lélegeztetést.*

Szövődmények

- *izomgörcsök, aspirációs pneumonia, légzési elégtelenség,*
- a **hyperthermia metabolicus acidosis, rhabdomyolysis, heveny veselaesiókat és disszeminált intravasculáris coagulopathiát (CID)** okozhat.

A **hyperthermiát** agresszív módon kell kezelni: 40,5°C-on túl izomrelaxáció és mesterséges lélegeztetés szükséges. Jeges vízbemérités vagy jeges borogatás nem képes megelőzni a CID-t és a szervi elégtelenségeket. A lázcsillapítószeres nem hatnak, mert a hyperthermiát főleg az izmok hyperaktivitása okozza, és csak kisebb mértékben a hypothalamicus mechanizmusok. A **chlorpromazin** csökkenti az izgalmi állapotot és a hyperthermiát.

Prognosis

Ha a beteg helyrejön a heveny állapotból, és elkerüli a kiváltó okokat, a prognózis jó. Az elhalálozások többsége az első 24 órában következnek be.

Megelőzés

Nagy körültekintéssel kell felírni a szerotoninerg szereket, és társításaikra is figyelni kell (főleg a migrén kezelésére használt triptanokra).

SSRI-kezelés alatt álló betegeket fel kell világosítani ezek potenciális együtt hatásait illetően (beleértve az OTC-t és a természetgyógyászati készítményeket); ismerniük kell a szerotoninerg szerek túladagolása okozta mérgezési tüneteket és a szerotonin-syndromát.

Ezeket az új ismereteket el kell sajátítsa az orvosi testület is. **Sohsem szabad társítani SSRI-t MAO-gátlóval.** SSRI-gyógyszerek cseréjét óvatosan kell végezni, és több antidepresszáns együttadása is nagy körültekintést igényel.

Ajánlatos a farmacogenetikai ismeretek elmélyítése a fokozott kockázatú betegek felismerésére.

Alkalmazni kell a farmacovigilencia elveit az új szerotoninerg szerek terápiás bevezetésekor és követése során.

Főleg az idegrendszerre ható gyógyszerek ellenjavallt kombinációi I [24].

Ergot-származékok (ergotamin, dihydroergotamin, methysergid) + **triptan** vagy **katecholamin**

Ergot-származékok + β -blokkolók és tetraciclincel (esetleírások alapján) → additív hatás: **súlyos perifériás vasoconstrictio** (akár necrosis: ergotismus), ritkán: **hypertóniás (HTA)-krízis**, myocardium infarctus, agyi apoplexia. Súlyos acut formákban értágítókat kell adni: nitroprussid Na, dihydralazin, calcium-csatorna blokkolók.

Triptanok + SSRI (vannak, akik nem értenek egyet azzal, hogy súlyos szerotonin-syndroma alakul így ki [5]).

Almotriptan + litium, rizatriptan + propranolol

Triptanok + CYP 3A4-gátlók (pl. ketoconazol, itraconazol, macrolid antibiotikumok, HIV-protease-gátlók, graip fruit-lé – a triptanok májbeli lebontását gátolják) → **súlyos perifériás vasoconstrictio** veszélye (l. előbb).

Ergot-származékok + CYP 3A4-gátlók (graip fruit-levet is beleértve).

Triptanok + MAO-gátlók (tranylcypromin, moclobemid) – a MAO-gátlás a triptanok metabolizációját csökkenti; a suma- és rizatriptan csak 2 héttel a MAO-gátló kezelés abbahagyása után alkalmazható; különben → **súlyos perifériás vasoconstrictio** léphet fel (myocardium infarctus, agyi apoplexia).

Sertralin (SSRI) + macrolid antibiotikumok (utóbbiak bénítják a CYP 3A4-et, gátolva a sertralin lebontását) → **szerotonin-syndroma** veszélye.

SSRI + MAO-gátlók: → **szerotonin-syndroma** veszélye. Elkerülés: MAO-gátló kezelésről SSRI-kezelésre áttérni csak 2 hét szünet beiktatásával szabad; fluoxetinről MAO-gátlóra csak 5 hét szünet után (aktív metabolit, a norfluoxetin képződése miatt); + **veszély:** orbáncfű (Hypericum perforatum) és/vagy sajt (tiramin-tartalma miatt) használata.

Főleg az idegrendszerre ható gyógyszerek ellenjavallt kombinációi II [24].

SSRI/MAO-gátlók + szerotoninerg szerek (triptophan, triptanok), vagy + carbamazepin, vagy + antidepresszánsok (trazodon, orbáncfű – Hypericum

perforatum), vagy + **antipsychoticum (risperidon):** → **szerotonin-syndroma** veszélye.

MAO-gátlók + triciclicus antidepresszánsok: **oscilláló HTA, hyperpyrexia, izgatottság, hányás, görcsök, delirium, coma** (hasonlít a szerotonin-syndromához); **MAO-gátlók + reserpin:** → **HTA-krízis és láz.**

Triciclicus antidepresszánsok + clonidin, α -methyldopa, guanetidín, guanfacin → **HTA, súlyos, rebound típusú HTA** (főleg clonidinnel).

SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin) több cytochrom-enzim (CYP 2D6, CYP 1A2, CYP2C19, stb.) működését gátolja, ezek szubsztrátumainak metabolizációjával interferálva.

MAO-gátlók + reboxetin, viloxazin (IRN-NA-recaptációt gátló szerek), venlafaxin, duloxetin (SNRI), mirtazapin (noradrenerg és szerotoninerg specifikus antidepresszáns - NaSSA), **tianeptin (SSRE: selective serotonin reuptake enhancer, szelektíven fokozza az 5-HT-recaptációt)** → **szerotonin-syndroma** veszélye; + **veszély:** orbáncfű (H. perforatum) és/vagy sajt (tiramin, triptamin) használata.

NA-recaptációt gátló szerek (IRN):

Reboxetin + ergotamin (és származékai): **súlyos HTA**
Viloxazin + clonidin vagy **α -methyldopa** vagy **guanetidín** → **súlyos, rebound típusú HTA** (főleg clonidinnel) - nem tisztázott mechanizmusok.

NA- és szerotonin-recaptációt gátló szerek:

Venlafaxin + haloperidol, vagy **clozapin,** vagy **oralis anticoagulánsok:** competitio a máj metabolizáló enzimek szintjén → a gyógyszerek farmakodinámiás hatásai **felerősödnek.**

Duloxetin + CYP 1A2 enzim-gátlók (pl. fluvoxamin): competitio a máj metabolizáló enzimeivel → **duloxetin mellékhatásai felerősödnek.**

NA-erg- és szerotoninerg-specifikus antidepresszáns:

Mirtazapin + CYP 3A4 enzim gátlói, főleg a **cimetidin, HIV-protease-gátlók** (ritonavir, saquinavir), ketoconazol, itraconazol, fluconazol, macrolid antibiotikumok, graip fruit-lé → a **mirtazapin** adverz hatásai fokozódnak.

Lorcaserin (Belviq®) az 5-HT_{2C}-receptorokat stimulálja, étvágycsökkentőként hagyták jóvá alkalmazását nemrég; **szerotonin-syndromát** okozhat, vagy malignus neurolepticus syndromához hasonló állapotot, valvulopathiát, eufóriát, priapismust; **nem társítható más szerotoninerg és katecholaminerg szerekkel.**

Adrenalin, noradrenalin, IMAO-gátló + β -blokkoló → **súlyos HTA-t** okoz; megelőzés: e társítások elkerülésével.

L-Dopa + **nem-szelektív MAO-gátlók** (pl. tranlycypromin) vagy **sympathomimeticumok** (A, NA, amphetaminok) vagy **tricyclikus antidepresszánsok** → HTA-krízisek fokozott kockázata.

Sulpirid (atipicus antipsychoticum) + **vérnyomás-csökkentők**: *hypertensív krízisek*, de vérnyomáscsökkenés is lehet; *ellenjavallt phaeochromocytomában*.

Buspiron (ADHD-ben használt anxiolyticum) + **MAO-gátlók**: ismeretlen mechanizmusú *hypertensív krízisek* veszélye.

Moclobemid (vagy selegilin, egy szelektív MAO- β -gátló) + **sympathomimeticumok** → *hypertensív krízisek* veszélye; + **pethidin** → *hypertensív krízisek* és előreláthatatlan reakciók. Csak részben tisztázott potenciózás áll fenn; + **más MAO-gátlók** vagy **SSRI** (a citalopram kivételnek látszik), vagy **tricyclikus antidepresszánsok**: **szerootonin-szindróma** veszélye.

COMT-gátlók: **entacapone** és **tolcapone** → **gátolja a l-dopa, adrenalin, NA, DA, α -metil-dopa, isoprenalin, rimiterol és az apomorfin metabolizációját**, ezek hatását potenciózva.

Clonidin (és a moxonidin, rilmenidin, guanfacin) + **β -blokkolók**: → adásuk leállítása után súlyos, **rebound** típusú HTA léphet fel; megelőzés: *előbb* lassan, fokozatosan a **β -blokkoló** adagolását szüntetjük meg, csak azután az **α 2-stimulálót**.

Chloralhydrat + **furosemid**; chloralhydrat után adva furosemidet, felléphet flush, vérnyomás-emelkedés, izzadás, tachycardia; a furosemid trichloreetsavat szabadít fel, amely a chloralhydratból keletkező trichloretanolból képződik; ugyanakkor a trichloreetsav plasmafehérjéhez kötött thyroxint is felszabadíthat.

Központi monoaminerg mechanizmusokat befolyásoló gyógyszerek fő terápiás incompatibilitásai (ellenjavallt társítások [24]).

Különböző alcsoportokba tartozó **antidepresszánsok társítása egymással**: **tricyclikus antidepresszánsok** kombinálása olyan **antidepresszáns**sal, mely gátolja az amin-típusú neuromediátorok recaptációját (**SSRI, IRN** - NA-recaptációt gátló szerek, **IRD** dopamin-recaptációt gátló szerek, **IRSN** - noradrenalin- és serotonin-recaptációt gátlók, **NaSSA** - noradrenerg és serotoninerg specifikus antidepresszáns), **MAO-gátlóval** vagy **COMT-gátlóval**.

Szerotoninerg szereket (triptanok, szerotonin-precursorok, 5-HT) bármely más **antidepresszáns**sal vagy **CYP 3A4-gátlókkal**;

Ergot-származékokat (ergotamin, dihydroergotamin, methysergid) **triptanokkal, catecholaminokkal, β -blokkolókkal**, több **antidepresszáns**sal, és **CYP 3A4-gátlókkal** (grape fruit-levet is beleértve);

Catecholaminokat egymással, **l-dopával, α -methyl-dopával, β -blokkolókkal, MAO-gátlókkal, COMT-gátlókkal, tricyclikus antidepresszánsokkal, recaptációt gátlókkal;**

α 2-stimulálót (clonidin) β -blokkolókkal;

Phaeochromocytomában: β -blokkolót csak α -blokkoló után adhatunk.

A cocain

Helyi érzéstelenítő hatása mellett rendelkezik indirekt sympathomimeticus hatással is, meggátolva a **NA és DA** recaptációját az idegvégződésekre, az amphetaminéhoz hasonló megnyilvánulásokat okozva. Erős központi psychostimuláns, kedvelt **drog**, amellyel gyakran visszaélnek.

A cocaint *clorhydrat* formájában alkalmazzák, rendszerint por alakban, amit az orrnyílásokba szippantanak fel, míg a szabad *bázist* („*crack*”), mely sokkal illékonyabb, füstölteni lehet, s így gyorsan felszívódik a tüdőn keresztül, rövid tartamú, de ellenállhatatlan eufóriát okozva (egy „rohamot”). A „roham”-hoz hasonló állapotot képes kiváltani az i.v. adott **amphetamin** is, és a cocainomániások a két hatást nem tudják megkülönböztetni [17, 21].

A psychostimulánsok psychotoxicus hatásokat fejtenek ki, és kifejezett dependentiát okoznak. Ismételt adagolásuk **acut schizofreniás rohamhoz** hasonló állapotot vált ki.

A coffein

Gyakorlatilag nem befolyásolja a normális vérnyomást, de a nyúltvelői vitalis központokra kifejtett analepticus hatása révén, hypotensio esetén emelni képes a vérnyomást.

Methylxantin-származék (1,3,7 trimethylxantin), egy ártalmatlan központi psychostimuláns, melyet a társadalom elfogad és gyakran használ, főleg feketekávé, ill. orosz és kínai tea formájában [17, 21].

Serkenti a kognitív folyamatokat, csökkenti a fáradtságérzést, ébresztő hatása van.

Tachycardiát okoz, fokozza a gyomorsecretiót, enyhe diureticus hatást fejt ki.

A NSAID hatásait potenciózva, gyakran szerepel láz-, fájdalom- és gyulladáscsökkentő kombinációk összetételében. A sympathomimeticumok és a pajzsmirigyhor-

monok hatásait potenciózva, fokozza ezek szív-hatásait (*tachycardia*).

Irodalom

- Bordicchia M., Pocognoli A., D'Anzeo M., et al. - *Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes, J Hypertens*, 2013 Nov 17. [Epub ahead of print].
- Boyer E.W., Shannon M. - *The serotonin syndrome*, N Engl J Med., 2005 Mar 17, 352(11): 1112-1120.
- Buckley N.A., Dawson A.H., Isbister G.K. - *Serotonin syndrome*, BMJ, 2014 Feb 19, 348: g1626, doi: 10.1136/bmj.g1626.
- Dunkley E.J., Isbister G.K., Sibbritt D, et al. - *The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity*, QJM, 2003 Sep, 96(9): 635-642.
- Dvir Y., Smallwood P. - *Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition*, Gen Hosp Psychiatry, 2008 May-Jun; 30(3): 284-287.
- Houlihan D.J. - Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine, *Ann Pharmacother*. 2004 Mar, 38(3): 411-413. Epub 2004 Jan 23.
- Hulisz D., Lagzdins M. - *Drug-Induced Hypertension*. US Pharm. 2008, 33(9):HS11-HS20.
- Isbister G.K., Buckley N.A. - The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment, *Clin Neuropharmacol*, 2005 Sep-Oct, 28(5): 205-214.
- Ken Gillman P. - Triptans, Serotonin Agonists, and Serotonin Syndrome (Serotonin Toxicity): *A Headache*, 2009 Nov 17.
- Kékes E. - *Beszéljünk őszintén a hypertoniabetegség béta-blokkolóval történő kezeléséről. Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció*, 2010, 3: 21-30.
- Kékes E., Kiss I. - *A metabolikus szindróma értelmezése, Hypertonia és nephrologia*, 2012, 16 (5): 193-199.
- Kun I.Z., Szántó Zs. - *Neuroendocrinologia*. Erdélyi Múzeum-Egyesület, Kolozsvár, 2012, 220, 459-462.
- Kun I.Z., Szántó Zs. - Mi változott a metabolikus szindróma értelmezésében, diagnosztikájában és kórtanában az utóbbi huszonöt évben? *OrvTudErt*, 2013, 86 (2):53-68.
- Kun I.Z., Szántó Zs. - Hipertenziunea arterială indusă medicamentos, In: Preda C. (szerk.): *Hipertenziunea endocrină* (Syllabus), Ed. "Gr. T. Popa", UMF, Iași, 2014,15-22.
- Leombruni P, Piero A., Lavagnino L., et al. - *A randomized, double-blind trial comparing sertraline and fluoxetine 6-month treatment in obese patients with Binge Eating Disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(6): 1599-1605.
- Liu Y.L., Stock M.J. - *Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans*, Internat J Obes Rel Metab Disord, 1995, 19: 678-685.
- Neal M. J. - Rövid farmakológia. B+V Lap- és Könyvkiadó kft., Bp., 2000, 20-21, 24-26 62-63, 69.
- Poirier L., Cleroux J., Nadeau A., et al. - *Effect of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and hemodynamics in hypertensive patients*, J Hypertens, 2001,19:1429-1435.
- Sternbach H. - *The serotonin syndrome*, Am J Psychiatry, 1991 Jun, 148(6): 705-713.
- Suplicy H., Boguszewski C. L., dos Santos C.M.C. et al. - A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity, *International Journal of Obesity*, 2014, 38: 1097-1103; doi: 10.1038/ijo.2013.225.
- Vizi E.Sz. - *Humán farmakológia*. Medicina Kiadó, Bp., 1997, 298-308, 436-441, 442, 492.
- Whitworth J.A., Mngos J, Kelly J.J. - *Cushing, cortisol and cardiovascular disease*. Hypertension, 2000, 36:912-916.
- Yanovsky J.A., Yanovsky S.Z. - *Recent advances in basic obesity research*, JAMA, 1999, 282: 1504-1506.
- Zieglmeier M., Hein T. - *Gyógyszerkölcsonhatások az orvosi gyakorlatban*, Zafir Press, 2007, 13-15, 36-37, 46-47, 68-70, 72-73, 76-79, 94-95, 102, 113-115, 138, 156-157, 174, 207-208, 231, 240, 242-243, 258-259.