Gyógyszertan

3. A SZÍV-ÉRRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK GYÓGYSZERES SZABÁLYOZÁSA

Szerzők:
Brassai Attila
Dóczi K. Zoltán
Bán Erika-Gyöngyi

2012

A SZÍV-ÉRRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK GYÓGYSZERES SZABÁLYOZÁSA 1
1. A hipertónia gyógyszerei 3
1.1. Diuretikumok 5
1.2. A szimpatikus rendszert gátló szerek 13
1.3. A renin-angiotenzin rendszer (RAAS) aktivitásának gátlói 14
1.4. Kalciumcsatorna-gátlók (CCB) 22
1.5. Direkt ható értágítók a hipertónia kezelésében 29
2. Az ichsémiás szívbetegség gyógyszerei 32
2.1. Nitritek és nitrátok 33
2.2. A nitrátokhoz hasonló szerkezetű anyagok 38
2.3. Anyagcsere-modulátorok 38
2.4. Új irányzatok az isémiás szívbetegség kezelésében 39
3. A szívelégtelenség gyógyszerei 40
3.1. Pozitív inotrop hatású szerek 41
3.2. Nem pozitív inotrop hatású szerek 52
4. A szívütem-zavarok gyógyszerei 53
4.1. Az aritmiák keletkezésének mechanizmusai 53
4.2. Farmakológiai vonatkozások a ritmuszavarok kezelésében 54
4.3. Az antiaritmiás gyógyszerek hatásmechanizmus szerinti osztályozása 55
4.4. I. Osztály – Depolarizációgátlók 58
4.5. II. Osztály – Antiadrenerg szerek 63
4.6. III. Osztály – Repolarizációt gátló szerek 63
4.7. IV. Osztály – Kalcium-csatorna gátlók 66
4.8. Egyéb antiaritmiás szerek 66
4.9. Az antiaritmiás kezelés általános szempontjai 66
5. A vér lipidszintjét csökkentő szerek 69
5.1. Fibrátok 74
5.2. Sztatinok 76
5.3. Epesvkötő gyanták 79
5.4. A koleszterin felszívódását csökkentő szerek 79
5.5. Nikotinsav (niacin) 80
5.6. Egyéb hatásmechanizmusú lipidcsökkentők 80
6. Verőérszűkületek gyógyszeres kezelése. A hajszálerek és vénák gyógyszerei 82

6.1. Neurotróp szerek (alfa-blokkolók) 83
6.2..Sima izomra ható (muszkulotróp) szerek....83
6.3.A hajszálerek és énák gyógyszerei....92
6.4.Plazma pótszerek 93
7. A VÉRALVADÁRA ÉS A VÉRKÉPZÉS GYÓGYSZERTANA....95
7.1. A véralvadást befolyásoló gyógyszerek....95
7.2.Trombocitagátlók (Trombocita Aggregáció Gátlók)....95
7.4. Orális antikoagulánsok 107
7.5. Fibrinolitikumok (trombolitikumok) 112
7.6. Vérzéscsillapítók 115
8. A vérképzére ható szerek....120
8.1. Az anémiák gyógyszeres kezelése....121

A szív és az érrendszer (cardiovascularis szisztéma, keringési rendszer) – alapvető jellemzői a verőeres vérnyomás (tenzió), amely a szív perctérfogatának és az össz-perifériás ellenállásnak az eredője valamint a perctérfogat, amely a szív frekvenciájától és a verőtérfogattól függ. A szívérrendszer szabályozása összetett, szerepe van ebben az szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszernek, az arteriális baroreceptoroknak, és a helyileg felszabaduló vazoaktív anyagoknak, mint amilyen a NO (nitrogén-oxid) és az adenozin. A szabályozó folyamatokban résztvevő neurotranszmitterekken kivül meg kell említeni az adrenalint, angiotenzin II-t, az opioidokat, az ANP-t (atriális natriuretikus peptidet).

1. A hipertónia gyógyszerei

A hipertónia a szisztémás artériás vérnyomás megemelkedése. A vérnyomás emelkedése kóros elváltozásokat okoz az érrendszerben. Kialakulhat, mint bizonyos betegségek kísérő tünete, illetve az esszenciális hipertóniában a betegség lényege maga a megemelkedett vérnyomás. Nagyon gyakran balkamra-hipertrófiához, infarktushoz és hirtelen szívhalálhoz, szívelégtelenséghez, agyvérzéshez, veseelégtelenséghez és disszekáló aortaaneurizmához vezet.

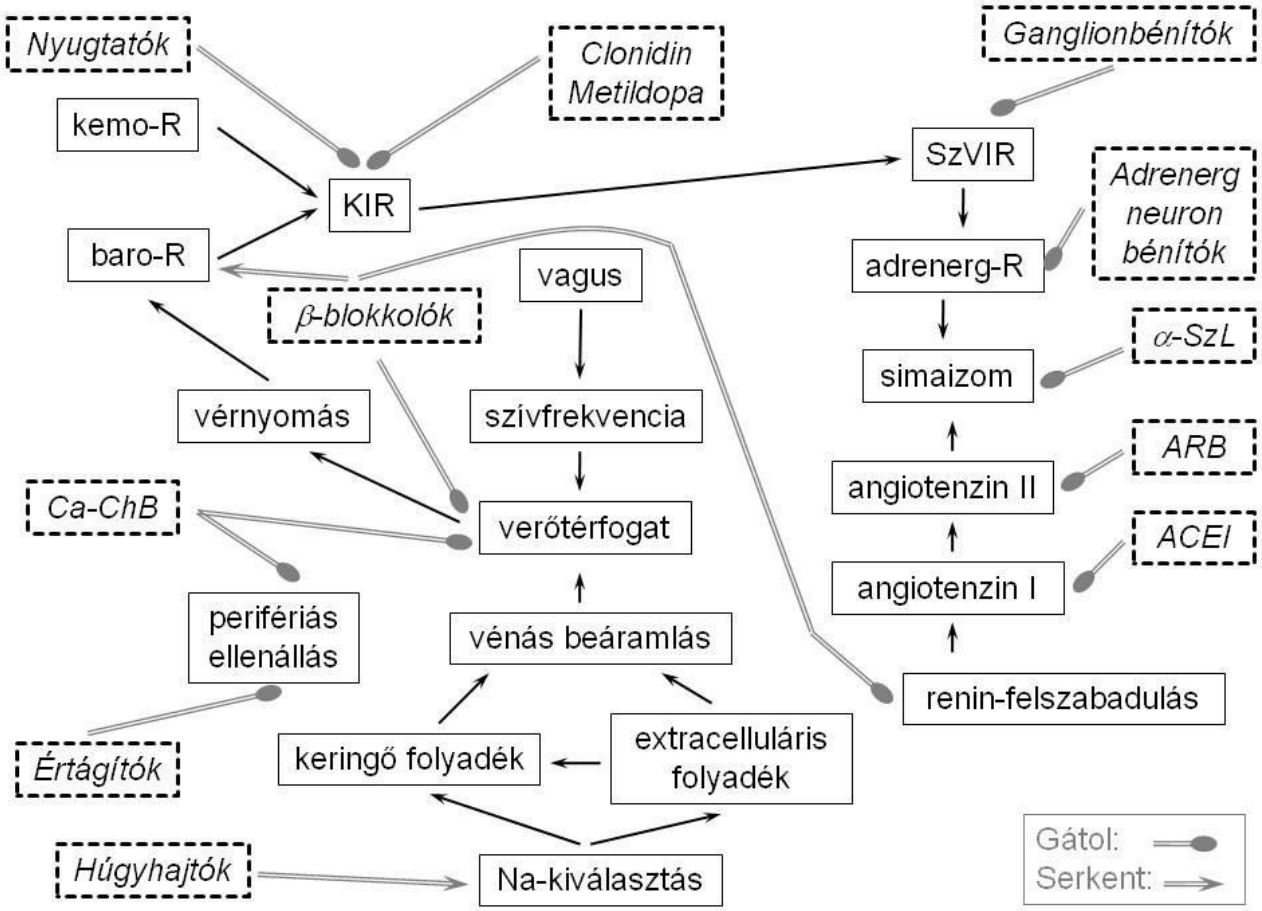
A magasvérnyomás-betegség kezelése hosszútávú (leggyakrabban egész életen át tartó), a beteg együttműködése alapvető fontosságú. A kezelés összetett, nem-farmakológiai és farmakológiai komponensből áll.

A nem-farmakológiai kezelés magában foglalja a sószegény diétát, a testmozgást, a dohányzás abbahagyását, az alkoholfogyasztás kerülését, a telített zsírsavak fogyasztásának csökkentését valamint a stresszmentes életmódot.

A terápia célja az optimális vérnyomásszint megtartása, a szervi szövődmények megjelenésének a kivédése illetve kezelése. A gyógyszeres kezelés beállítására számos készítmény áll rendelkezésünkre.

Antihipertenzív gyógyszerek (6.1 ábra)

1. Diuretikumok (vízelethajtók)
2. A szimpatikus idegrendszert gátló szerek
3. Kalciumantagonisták
4. A renin-angitenzin rendszerre ható szerek
5. Értágítók



1.1 ábra: Az Antihipertenzív szerek támadáspontjai

1.1. Diuretikumok

A diuretikumok – eredetileg az ödémás állapotok gyógyszerei – a magasvérnyomás betegség kezelésében is igen jelentősek. Ugyanis a hipertónia terápiájában az egyik elsődleges lehetőség a konyhasó és a víz ürítése, ami az extracelluláris folyadékvesztéshez, a vénás nyomás csökkenéséhez és ezáltal a perctérfogat csökkenéséhez vezet. A diuretikumok több támadásponton keresztül fejthetik ki só- és vízürítő hatásukat. Beavatkozhatnak a Na^+ tubuláris folyadékból a tubuláris epithelsejtbe történő transzportjába vagy a a víz és az oldott anyagok transzportfolyamataiba a nefron egyes szakaszaiban.

A Na^+ transzportja a tubuláris folyadékból a tubuláris epithelsejtbe több folyamat révén valósulhat meg (1.1 Táblázat).

1.1 Táblázat: A Na^+ transzportja

Elektrogén pumpa	- Na^+ passzív belépése a koncentrációgrádiens irányába - Na^+ belépése karriermolekula segítségével (glukóz, foszfát,

	tejsav) - Na^+ belépése kotranszport folyamat által, karriermolekula segítségével, amikor a Na^+, K^+ és a Cl^- együttesen vándorol - Na^+ belépése kotranszport folyamat által, karriermolekula segítségével, amikor a Na^+ és a Cl^- együttesen vándorol
Nem elektrogén pumpa	- Na^+ belépése kotranszport folyamat által, karriermolekula segítségével, amikor a Na^+ belépésével egy H^+ ellentétesen vándorol ki

A víz és az oldott anyagok transzportfolyamatai az egyes nefron szakaszokban különbözőképpen mennek végbe. A *glomerulus*okban az ultrafiltrátum képződik, a glomerulusfolyadék összetétele a kis molekulatömegű anyagok és az elektrolitok szempontjából azonos a vérplazma vizes fázisával de fehérjementes. A *proximális tubulus*ban a glomerulusfolyadék 70-80%-a reabszorbeálódik, és a Na^+ más anyagokkal együtt szívódik vissza, így a HCO_3 reabszorbeálódás során Na^+ is szívódik vissza Na/H cserefolyamat révén, miáltal Na^+ és HCO_3^- jut az extracelluláris térbe. A víz az ozmotikus nyomásnak megfelelően arányosan szívódik vissza, a K^+ teljesen reabszorbeálódik. A glukóz és az aminosavak a glomerulusokban filtrálódnak és a proximális tubulusban visszaszívódnak, normál körülmények között a vizeletben nem jelennek meg. A gyógyszermetabolitok ürítése Ugyanakkor a proximális tubulusokhoz kötött a gyógyszermetabolitok ürítése. A *Henle kacs* vékony leszálló szárában vízreabszorbció zajlik, de a nem visszaszívódó oldott anyagok gátolják a víz visszaszívódását, és emiatt több víz jut tovább (ez történik ozmotikus diurézisben). A vastag felszálló szárban aktív Na^+, Ca^{++} és a Cl^- vándorlás zajlik, minek következtében a nátrium és a klór szintje a tubuláris folyadékban folyamatosan csökken. A *disztális tubulus*ban folytatódik a nátrium és a klór reabszorbciója, a paratireoid hormon pedig itt fokozza a kalcium aktív visszaszívódását. A víz számára a membrán ezen a szakaszon átjárhatatlan és ADH (vazopresszin) iránt érzéketlen, így a vizlet higul. A gyűjtőcsatornák kezdetén tovább folytatódik a nátrium és a klór reabszorbciója, és ezen a szakaszon valósul meg az aldoszteron-érzékeny kálium szekréció, ugyanis aldoszteron hatására kálium ürül, hidrogén és nátrium szívódik vissza. A gyűjtőcsatornák későbbi szakaszán megnő az ADH iránti érzékenység és a membrán vízzel szembeni permeabilitása.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kiinduló pontja a Henle kacs vastag felszálló szakasza végződésénél található macula densa. A tubulus ezen a ponton érintkezik a glomerulussal, itt alakul ki a juxtaglomeruláris apparátus, amely a reninszekrécióért felel. A renin felszabadulást kiválthatja a vese perfúziós nyomásának a csökkenése, a megemelkedett klór szint és a szimpatikus

hatások. A felszabadult renin határozza meg az angiotenzin vérplazma szintjét. Angiotenzin hatására fokozódik az aldoszteron-elválasztás, amely erőteljes nátrium reabszorbciót és hipervolémiát eredményez.

(1.2 táblázat)

1.2 Táblázat: A különböző húgyhajtók támadáspontja és hatásmechanizmusaik az alábbi táblázatban láthatók:

Csoport	Képviselő	Támadáspont	Hatásmechanizmus
Ozmotikus húgyhajtók	Mannitol	proximális tubulus, leszálló Henle kacs, gyűjtőcsatorna	csökken a nátrium reabszorbció, nő a vérátáramlás
Karboanhidráz-bénítók	Acetazolamid	proximális tubulus	nő a HCO_3^- kiválasztás
Tiazidok	Hydrochlorothiazid Chorthalidon	felszálló Henle kacs, korai disztális tubulus	csökken a nátrium és a klór reabszorbció
Csúcshatású húgyhajtók	Etakrinsav Furosemid	felszálló Henle kacs	A Na^+-K^+-Cl^- kotranszport gátlása
K-megtakarító húgyhajtók	Spironolacton Triamteren	gyűjtőcsatorna	az aldosteron-receptor és a Na^+-K^+-csatorna blokkolása

1.1.1. Tiazidok és tiazidszerű diuretikumok

A csoport első képviselője az ötvenes években előállitott a chlorothiazid volt, ma származékai a leggyakrabban alkalmazott húgyhajtók. Kémiai szerkezetüket tekintve a benzotiazidok szulfonamid-vegyületek.

Hatásmechanizmusukra jellemző, hogy a disztális kanyarulatos csatornában hatnak, kevésbé a proximálisban. A nátrium-klór transzportot gátolják, és jelentős kálium-vesztést eredményeznek, továbbá másodlagosan fokozzák az aldoszteron elválasztást. Krónikus alkalmazás során hiperurikémiát eredményeznek. Csökkentik a kalcium kiválasztást, és fokozzák a magnézium ürítését. A tiazidok hatására a filtrált Na^+ és víznek 3—5%-a kerülhet kiürítésre. Per os jól felszívódnak, hatásuk 1-2 óra alatt alakul ki, majd a vesében filtrálódnak és tubuláris szekrécióval ürülnek.

Javalltak kardiális dekompenzáció, krónikus vese- és májbetegségek által okozott ödémák, acidózis és hipertónia kezelésére. Osteoporosisban is jótékonyak, mivel hiperkalcémiát okoznak.
Mellékhatásaik közül a legfontosabb a hipokalémia, aminek következtében aritmia, izomgörcsök jelentkezhetnek. Diabetogén hatást is kimutattak, és növelik a plazma LDL és triglicerid szintjét, gyengeséget, szédülést, köszvényes rohamot eredményezhetnek. Diabetes insipidusban csökkentik a diurézist.
A tiazidok sok *gyógyszerinterakcióban* vesznek részt (antikoagulánsok, orális antidiabetikumok, inzulin, szívglikozidok, D-vitamin stb.). Kiemelkedő a digoxin hatásának a potencírozása és a lítium-ürítés fokozása. A szteroidok, ösztrogének (fogamzásgátlók) folyadékretenciót okoznak és így antagonizálják, a nem szteroid gyulladásgátlók pedig szintén mérséklik a tiazidok hatását. A lítium, probenicid gátolja a tiazidkiválasztást, de a tiazidok is gátolhatják a lítium-clearencet és így fokozhatják a lítium toxikus hatását. A tiazidok és antiaritmiás IA és III típusú szerek együttadásakor súlyos kamrai ritmuszavar léphet fel.

A tiazid készítmények közül leggyakrabban a **hydrochlorothiazid**-ot (Nefrix) alkalmazzák naponta egyszer 6,25-25 mg-os tablettákban. A K vesztesség ellensúlyozására létezik amiloriddal kombinált készítménye (Moduretic) is.
A **chlortalidon** (Hygroton) tartósabb hatású, felezési ideje 40-60 óra, hatástartama 72 óra. Javallatai hasonlóan kardiális dekompenzáció, májcirrózis, kortikoszteroid- és ösztrogén-kezelés által kiváltott ödémák, nephrosis szindróma, akut glomerulonephritis, krónikus veseelégtelenség és hipertónia. Veseelégtelenségben és májbetegségekben elővigyázatossággal kell adagolni. Több mellékhatása is van, így hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, intrahepatikus cholestasis, szédülés, fejfájás, bőrreakciók, ortosztatikus hipotónia.
Az **indapamid** (Impamid, Tertensif) orálisan adható diuretikum és antihipertenzív szer, amelyik figyelemre méltó értágító hatással is rendelkezik. Napi adagja 1,25 – 5 mg per os.
A **xipamid** egységnyi adagja 20 mg.
A **clopamid** (Brinaldix) mérsékelt hatású tiazidszerű vízhajtó, amelynek létezik egy pindolol-al képzett kombinációja is (Viskaldix). Szintén antihipertenzivumként használatos a rezerpint és dihidroergotoxint is tartalmaqzó készítménye (Neocrystepin, Brinerdin) is.

1.1.2. Karboanhidráz-bénító diuretikumok

A csoport képviselői húgyhajtóként ma már csak viszonylag ritkábban kerülnek felhasználásra.

A negyvenes évek végén előállított első képviselő, az **acetazolamid** (Ederen, Huma-Zolamid) a karboanhidráz-bénítók csoportjának a legismertebb tagja.

A karboanhidráz egy cink tartalmú enzim, amely előfordul a vese proximális tubulusaiban, a gyomornyálkahártyában, a vörösvértestekben, és a szem sugártestében. Gátlása bárhol megvalósítható. Az acetazolamid a karboanhidrázt nem kompetitíven, reverzibilisen gátolja. Hatására a nefronban csökken a hidrogénion ürítés, a vizelet pH-ja alkalikus lesz, és emelkedik a vizeletben a HCO_3^- koncentráció. A Na^+-H^+ ioncsere gátlás következtében a visszamaradt Na^+ fokozott diurézist eredményez. Az acetazolamid által kiváltott K^+ ürítés is jelentős. Per os jól felszívódik, hatása 1 óra múlva alakul ki és 6-8 órát tart. Kiválasztása a vesén keresztül valósul meg. Legjellemzőbb mellékhatása, hogy metabolikus hyperchloremiás acidózist, és jelentős kálium-vesztést eredményez.

Javallt kardiális ödéma, ciklikus (premenstruális) ödéma. Glaucomában a csarnokvíz-elválasztást gátolva csökkentik a szem belső nyomását. Az endolimfa termelését csökkentve a belső fülben enyhítik a szédülési rohamot Méniére szindróma esetén. Esetenként adható epilepsziában és hegyi betegségben. Ellenjavallt súlyos vese- és májbetegségekben. Adagja 125-250 mg/nap vagy kétnaponta, napi háromszori adagolással metabolikus acidózist okoz. Glaucomában a napi dózis 250-1000 mg.

1.1.3. Csúcshatású kacsdiuretikumok

A csoportba tartozó húgyhajtók erős, gyors és rövid ideig tartó diuretikus hatást fejtenek ki. A kiürített vízelet mennyisége elérheti vagy meghaladhatja a glomerulus filtrátum 10%-át, a szervezetben visszatartott ödémafolyadék nagyságától függően. Gátolják a Henle kacsban a nátrium visszaszívást és fokozzák a kálium kiválasztást. Fokozzák a vese vérátáramlását, a renin-termelést és a vénás rendszer kapacitását. Előnyös hatásuk, hogy csökkentik a tüdőödémát és a bal kamrai nyomást.

Legtöbbjük molekulájában szulfonamid-csoportot tartalmazó karboxisav-származék. Per os jól felszívódnak, hatásuk 30 perc alatt kialakul, (iv. adagolás esetén 5 perc alatt), hatástartamuk 6-8 óra. Erősen kötődnek a plazmafehérjékhez és a vesén meg a májon keresztül választódnak ki.

Terápiás felhasználásuk széleskörű (6.3 Táblázat).

1.3 Táblázat: A kacsdiuretikumok javallatai

Javallat	Megjegyzés
Akut tüdőödéma, agyödéma	intravénásan

Kardiális, hepatikus, renális ödémák	
Hipertónia	
Nephrosis, krónikus veseelégtelenség	nagy adagban
Akut veseelégtelenség kezdeti szakasza	anuriában azonban ellenjavallt
Szisztémás hypercalcemia	
Hiperurikémia	az etakrinsav származékai

A *mellékhatások* leggyakrabban az extracelluláris folyadéktérfogat csökkenése és az elektrolit-egyensúly megváltozása következtében jelentkeznek. Ezek a hipokalémia, hiponatrémia és hipomagnezémia, hiperurikémia, émelygés, hányinger. Süketséget és halláskárosodást is okozhatnak, ez a hatás fokozódik más halláskárosító gyógyszerekkel (aminoglokozid antibiotikumok) történő együttadás során. A warfarinnal és a clofibráttal interakcióba léphet, probenicid és NSAID együttes adásakor csökken a húgyhajtó hatás. Növelik a szívglikozidok okozta arrhythmia gyakoriságát. Emelik a propranolol és a lítium vérszintjét. Az amfotericin B és a cefaloridin okozta nefrotoxicitást a furosemid fokozza. Allergiás reakciót furosemidre ugyancsak megfigyeltek.

A leggyakrabban alkalmazott készítmény ebből a csoportból a **furosemid**, amely per os és parenterálisan is adható. Szokásos adagja napi 20 mg, ez akár 1000 mg-ig növelhető akut és krónikus veseelégtelenségben. A modernebb **torsemid** 2,5-5 mg-s adagban hatékony. Jelentősége főként abban nyilvánul meg, hogy terhességben sem ellenjavallt. A **bumetanid** már 1-mg-os adagban is hatékony.

Az **etakrinsav** napi 50-200 mg-s adagban használt nem szulfonamid származék.

1.1.4. K+ megtartó diuretikumok

A kálium visszatartása Na és víz ürítése mellett az epiteliális nátrium-csatorna gátlása útján és az aldoszteron hatásának az antagonizálása révén valósul meg.

Az epiteliális Na^+-csatorna gátlói

Gátolják a nátrium bejutását, a késői disztális tubulus és gyűjtőcsatorna luminális membránjának Na^+-csatornáján keresztül. Ezáltal potenciálkülönbséget hoznak létre, ami segíti az ellenirányú kálium transzportot, és a késői disztális szakaszon elősegíti a nátrium ürítését. Az idetartozó vegyületek per os jól felszívódnak, felezési idejük 2-4 óra.

Mellékhatásaik közül kiemelkedő fontosságú a hiperkalémia, ezért nem ajánlatos együtt adni más K^+-megtakarító diuretikummal, ACE-gátlókkal, angiotenzin receptor gátlókkal, β-receptor blokolókkal, nem

szteroid gyulladásgátlókkal, különösen indometacinnal. Továbbá még hányingert, fejfájást, szédülést is okozhatnak. Klinikai javallataik hipertóniában és ödémák kiürítésében van. A készítmények közül a **triamteren** (100-300mg/nap) és az **amilorid** (5-10mg/nap) bír terápiás jelentőséggel. Az utóbbi aerosol formájában hatékonynak bizonyul cisztás fibrózis kezelésében is. Célszerűen társithatók tiazid tipusú húgyhajtóval vagy csúcshatásu diuretikummal a K veszteség ellensulyozására.

1.1.5. Aldoszteronantagonisták

A **spironolakton** (Verospiron) szteroid vegyület, a mineralokortikoidok kompetitív antagonistája, ezért diuretikus hatása az aldoszteron-ürítéstől függ. Az aldoszteron receptoron kívül a többi szteroid (progeszteron, androgén, glukokortikoid) receptorra is hat. Nagy koncentrációban módosítja a szteroidok bioszintézisét is.

Per os jól felszívódik, szinte kizárólag a májban metabolizálódik, aktív metabolitja a canrenon. Erősen kötődik a plazmafehérjékhez, felezési ideje 1,4 óra. Vízoldékony, iv. befecskendezhető származéka a **Ca-canrenoát** (Aldacton). Mellékhatásként hasmenés, gastritis, ulcus, gyomorvérzés, letargia, zavartság jelentkezhet, de férfiakban gynecomastiát és impotenciát is okozhatnak. Legfontosabb javallatuk a tiazidokkal, vagy csúcshatású diuretikumokkal való kombináció ödémákban és hipertóniában. A spironolakton diuretikumként különösen jó hatású refrakter ödemákban, májcirrozisban, nefrosisban és a primer hiperaldoszteronizmus minden formájában. Napi adagja hipertóniában 50-100 mg/nap, hydrochlorothiaziddal kombinálva pedig 25 mg (Aldactazide). Furosemiddel kombinált készitménye a Diurex.

Ide tartozik még az **eplerenon** nevű epoxiszármazék.

1.1.6. Ozmotikus diuretikumkok

Ozmotikus diuretikumként hatnak azok az anyagok, amelyek szabadon filtrálódnak a glomerulusban, és nem szívódnak sissza vagy csak kismértékben reabszorbeálódnak a tubulusban. Számos elektrolitnak van ozmotikus húgyhajtó hatása, a terápiában leggyakrabban a nem elektrolit, hanem a cukor természetű anyagokat (mannitol, glycerin, isosorbitol, karbamid) használják. Ezeket az anyagokat általában megfelelő nagy adagban kell alkalmazni ahhoz, hogy a plazma és a tubuláris folyadék ozmolaritása megnőjön. Hatásukra a Henle kacs leszálló szárában csökken a nátrium és a víz visszaszívódása. A proximális tubulusban ozmotikusan megkötik a vizet, csökken a vér

viszkozitását, nő a vese vérátáramlása. Mellékhatásaik abból származnak, hogy expandálódik az extracelluláris víztér, minek következtében hányinger, hányás, fejfájás jönhet létre.

Legfontosabb klinikai javallatuk a fenyegető veseelégtelenség, emellett nem generalizált ödéma, intracranialis nyomásfokozódás esetén is adhatók. A készítmények közül terápiás szempontból legfontosabb a **mannitol**, ami intravénás infúzióban alkalmazható 10 és 20%-os koncentrációban, 50-200 g-s adagban. Hatására a vizelet mennyisége 30-50 ml/óra lesz, alkalmazásakor centrális vénás nyomás mérése szükséges. Nem szívódik fel a gyomor-bél csatornából. A **glycerint** 10%-os infúziós oldatban intravénásan főleg agyödemában alkalmazzák.

(1.4 táblázat)

1.4 Táblázat: A húgyhajtók terápiás alkalmazása

Készítmény	Diuretikus hatás, javallat	Nem-diuretikus hatás
Karbonanhidráz bénítók	csúcshatású diuretikummal társítva rezisztenciában	-glaukoma ellenes -metabolikus alkalózis
Ozmotikus húgyhajtók	akut veseelégtelenség	-agyödéma ellenes
Csúcshatású diuretikumok	ödémás állapotok, pulmonális ödéma akut veseelégtelenség	-hiperkalcémia -hiponatrémia -tubularis acidózis
Tiazidok	ödémák	-antihipertenziv -diabetes insipidus ellen
K^+-megtartó diuretikumok	ödéma, primer és szekunder hiperaldoszteronizmus	-hiperkalémia

A diuretikumok klinikai alkalmazása

Ödémás állapotokban a vízhajtás célja az ödéma felszámolása, hogy az extracelluláris folyadék közelítse meg a normál szintet.

Szívelégtelenségben a pulmonális pangás csökkentése mellett a myocardium előterhelését is csökkentik.

Cirrhosis hepatisban a diuretikus kezelés indoka az ascites-folyadék kiürítése a plazma onkotikus nyomásának a növelésével és a hidrosztatikus nyomás csökkentése által.

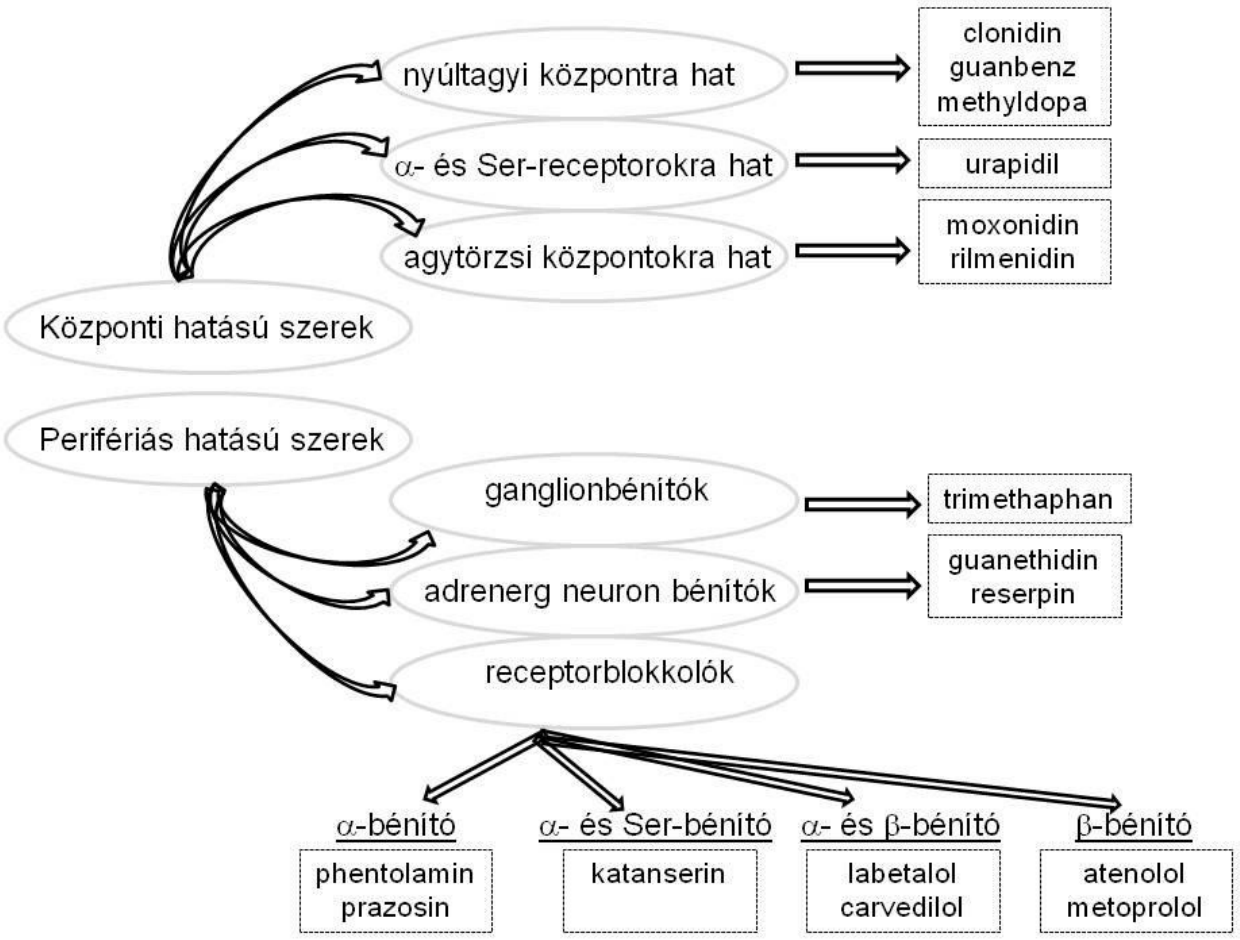
Hipertóniában a húgyhajtók jótékony hatása összetett: a Na-kiürítéssel csökkentik az arteriolák tónusát, a perifériás ellenállást és a plazmatérfogatot.

A diuretikus kezelésnek speciális szempontját képezi a terhesség, ugyanis egészséges terhes nőben helytelen adni, és terhességi toxémia megelőzésére nem javallt, de alkalmazható terhességi generalizált ödémában.

Más gyógyszerekkel való együttes adagolás esetén figyelni kell arra. Hogy az antihisztaminok, antikolinerg szerek, a fenotiazin-neuroleptikuok, a triciklikus antidepresszánsok társításakor fokozott szomjúságérzés jelentkezik, míg acetilkolin, barbiturátok, morfin hatására fokozott aldoszteron elválasztás figyelhető meg.

1.2. A szimpatikus rendszert gátló szerek

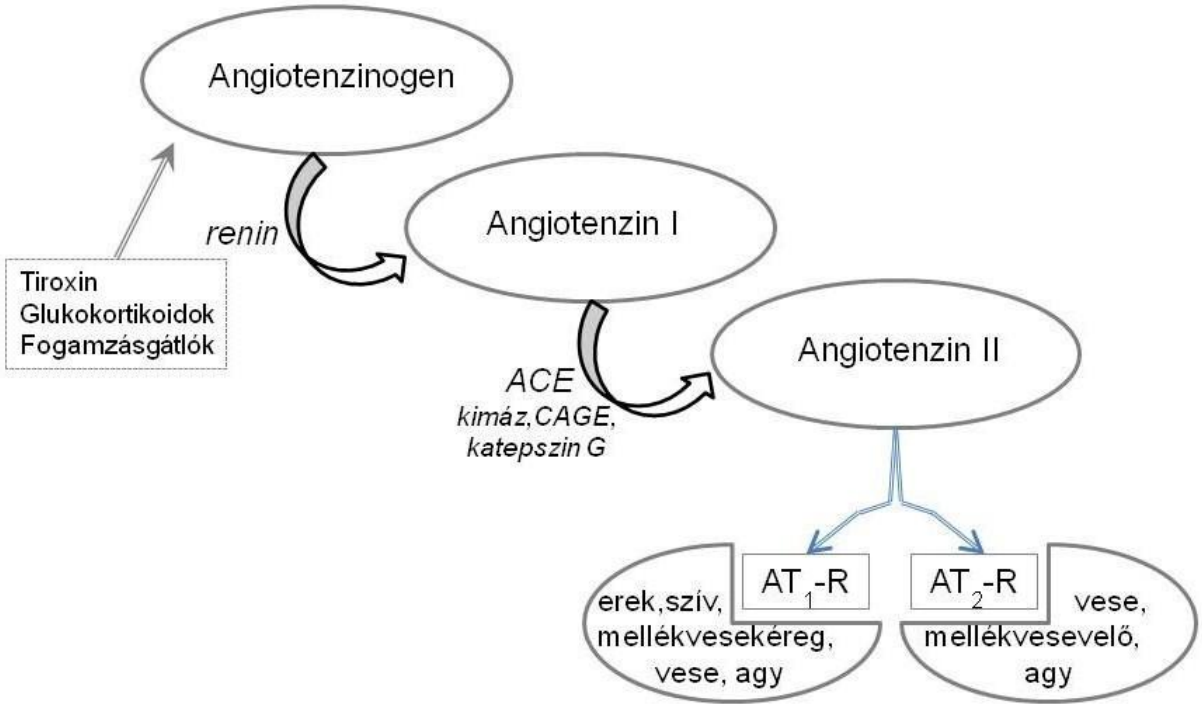
A szimpatikus idegrendszeren keresztül ható szerek (l. VIR) több támadásponton keresztül fejthetik ki hatásukat (6.2 ábra). Ismertetésüket lásd a vegetatív idegrendszer gyógyszertana fejezetben.



1.2 ábra: A szimpatikus idegrendszeren keresztül ható szerek

1.3. A renin-angiotenzin rendszer (RAAS) aktivitásának gátlói

A renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) rendszer résztvesz mind az endokrin mind az autokrin (helyi) szabályozásban. A renin egy proteolitikus enzim, amely főként a vese juxtaglomeruláris apparátusában képződik, de kimutatható más szervekben, szövetekben (szív, agy, nyálmirigyek, anyaméh) is. A reninfelszabadulást serkenti a vese vérátáramlásának a csökkenése, ischémia, a hipotenzió, a konyhasóhiány illetve fokozott ürítés, valamint a β-receptorok aktivitásának a fokozódása (6.3 ábra).



1.3 ábra: Az angiotenzin II keletkezése

A renin hatására az angiotenzinogén plazmafehérjéből képződött angiotenzin 1 et htásos angiotenzin 2-vé alakítja az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE). Ez kimutatható mind a vese ereiben és a tubuláris kefeszegély sejtjeiben, mind a gyomor-béltraktus, a here és az idegrendszer ereiben és parenchimájában. Az egyes ACE-k szerv- és szövetspecifikusak. A RAA rendszerben kifejtett fontos hatásuk mellett bontják a szervezet fontos értágító hatóanyagát a bradykinint is. Az angiotenzin II (AT-II) legnagyobb része angiotenzin I-ből keletkezik ACE hatására, de létezik egy ACE-től független mechanizmus is. Az AT-II hatását specifikus receptorokon fejti ki, amelyek közül klinikailag jelentős az AT-1 és az AT-2 receptor.

Az AT-1 receptor érszükítő hatást közvetít, a keringési rendszerben serkenti a sejtproliferációt és a mellékvesekéregben az aldoszteron szintézisét. Az ACE antagonistákon kivül e receptor specifikus antagonistáit is alkalmazzák már a (ARB-szerek).

Az AT-2 receptor funkcionális szerepe még nem teljesen tisztázott, embrionális receptorok, izgalmuk gátolja a sejtproliferációt és értágulatot is közvetíthet.

Az angiotenzin II (AT-II) a szervezetben termelődő egyik legerősebb vérnyomásemelő anyag, de hatása több szerven, szöveten is megnyilvánul (1.5 Táblázat).

1.5 Táblázat: Az AT-II hatásai

Szerv/szövet	Mechanizmus	Eredmény
Mellékvesekéreg	- aldoszteron termelés	Na- és vízvisszatartás
Érrendszer	- direkt érszűkület - a perifériás noradrenerg transzmisszió serkentése - megnövekedett szimpatikus tónus	Gyors presszor válasz
Veseműködés	- fokozott Na^+-reabszorbció a proximális tubulusban - fokozott aldoszteronfelszabadulás - megváltozott vesehemodinamika (direkt veseér-szűkület, szimpatikus túlsúly)	Lassú presszor válasz
Szív-érrendszer	- felszaporodott protoonkogének - növekedési faktor túltermelés - megnövekedett utóterhelés - fokozott érfaltónus	Szív- és érhipertrófia, remodeling

A renin-angiotenzin rendszer bizonyítottan szerepet játszik a különböző szívérrendszeri betegségek kialakulásában és evolúciójában. Ezekben a folyamatokban legfontosabb szerepe az angiotenzin II-nek van. Az AT-II hatását illetve vérszintjét több mechanizmus útján lehet csökkenteni (1.7 Táblázat).

1.7 Táblázat: Az AT-II hatás csökkentése

Hatóanyag	Hatás

β-blokkolók	Csökkentik a renin felszabadulását
Angiotenzinogén-analógok	Kipróbálás alatt levő gyógyszerek, melyek gátolják a renin hatását az angiotenzin I képződésre
ACE-gátlók	Gátolják az angiotenzin I – angiotenzin II átalakulást
Angiotenzin II-receptor antagonisták (ARB)	Kompetitív módon gátolják az angiotenzin II hatását az angiotenzin 1 receptorokon

1.3.1. Angitenzinkonvertáló enzim gátlók (ACEI)

A konvertáló enzim gátlói szelektíven hatnak a karboxipeptidáz-A-ra, kompetitíven kötődnek az enzimhez, azzal komplexet képezve. A képződött komplex jellemzői határozzák meg a szer hatékonyságát, hatástartamát.

Az ACEI szerek hatásai összetettek, több szerv és szövet szintjén megnyilvánulnak. A szív-érrendszerben hatásukra csökken a perifériás ellenállás, és ezáltal csökken a vérnyomás és a szív munkája. Ha a szív károsodott, ACEI alkalmazására javulhat a verőtérfogat és a pertérfogat. A szívfrekvenciát általában nem módosítják, mert nem okoznak szimpatikus tónusfokozódást, sőt gátolják a centrális szimpatikus tónust és vagusizgalmat váltanak ki. Csökkentik a hipertóniában kialakuló bal-kamra hipertrófiát, anélkül, hogy károsítanák a szív munkavégzését, ugyanakkor javítják a szív diasztolés funkcióját, ami kedvező hatás a koszorúserekre nézve. Gátolják a bradikinin lebontását. A bradikinin fokozza a coronaria-áramlást, a szívizom glükózfelvételét, a prosztaciklin termelődést, a NO (EDRF) felszabadulását és a plasminogén aktivátor (tPA) termelődését. Az ACEI szerek továbbá fokozzák a nagy- és a kis erek tágulékonyságát, compliance-ját, csökkentik az AT-II szintjét és az érszűkítő hatású endothelin képződését, az aldosteronszintézist, valamint a noradrenalin felszabadulást, és ezáltal a szimpatikus izgalmat. A vese szintjén javítják a károsodott vese vérátáramlását, és csökkentik a veseerek ellenállását. Hatásukra csökken a glomeruláris filtráció, emiatt arteria renalis stenosis esetén romolhat a vese filtrációs hatékonysága és azotémia keletkezhet. Ez a jelenség alapja egy fontos diagnosztikai tesztnek: az ACEI jelenlétében végzett veseszcintigráfiának. Fokozzák a nátrium ürítését és a kálium visszaszívódását. Az ACEI humorális hatásokkal is rendelkeznek: csökkentik az aldoszteron és a vasopressin szintjét, növelik a renin és a NO szintjét, fokozzák a PG-E_2 és a prosztaciklinek szintézise, és nő a plazma bradikinin szintje. Az agy és a KIR területén jelentős, hogy nem csökken az agyi vérátáramlás, és javul az autoregulációja.

Nem okoznak ortosztatikus hipotenziót és visszaállítják az agyi keringést alacsony vérnyomásban is, ezért javallt adásuk idős korban. Pangásos szívelégtelenségben a keringés javításával párhuzamosan javítják az agyi keringést. A metabolikus hatásaikat tekintve a lipid- és a húgysavanyagcserére nézve semlegesek, de az erősen lipofil szerek kedvezően befolyásolhatják a lipidháztartást, nem rontják a glükóz metabolizmusát és csökkentik az inzulin okozta hipokalémiát.

Az ACEI több vegyülettel adnak *gyógyszer interakciókat*. NSAID-al való együttes adagolás esetén mérséklődik az ACEI vérnyomás-csökkentő hatása. Ennek oka az, hogy a NSAID gátolják a ciklooxigenáz enzimet, amely részt vesz a prosztaglandin-szintézisben. Kivételt képez az aszpirin, amely nem vagy alig gátolja az ACEI hatást. A COX-2 gátlók (pld. meloxicam) ezirányú hatása még nem ismert. Az ACEI fokozhatják az inzulin-érzékenységet orális antidiabetikumokkal történő kezelés során, és fokozhatják a plazma digoxin- illetve lítiumszintjét is. Az antidepresszánsok és a trankvilánsok fokozzák az ACEI hatását, ugyanakkor az ACEI fokozzák az opioid fájdalomcsillapítók hatását.

Mellékhatásaikat tekintve az ACEI általában jól tolerált szerek, más antihipertenzív szerekkel való együttadás esetén hipotenzió, nagy adag esetén exsiccosis, dehidratáció jelentkezhet. A bradikinin lebomlás gátlása miatt száraz köhögést okozhatnak. Ritkán angioneurotikus ödéma jön létre, ami általában az első adag bevétele utáni 48 órán belül kialakul. Szintén ritka mellékhatás a rejtett anémia manifesztálódása.

Viszonylag kevés *ellenjavallattal* rendelkeznek, ezek közül legfontosabbak a kétoldali veseartéria-sztenózis, az alacsony vérnyomás és a terhesség. A captopril bizonyítottan teratogén hatású, magzati elhalást okoz, a többi ACEI is ellenjavallt terhességben, mivel hosszas adagolás során fejlődési rendellenességeket okoznak. A súlyos kardiális dekompenzáció és a súlyos aortasztenózis relatív ellenjavallatot képez.

Javallatok: magasvérnyomás, szívizom infarktus megelőzése koronáriabetegeken, krónikus szívelégtelenség. Újabban perifériás érszűkületekben és diabeteszes nefropátiában is az alkalmazást nyertek.

Ma már számos készítmény tartózik ebbe a csoportba. Osztályozásuk farmakológiai szempontból nem releváns. Farmakokinetikai szempontból jellemző, hogy két szer (captopril, lisinopril) kivételével mindegyik pro-drug. A tápcsatornából általában gyorsan felszívódnak, gyengébben csak a lisinopril, benazepril és a fosinopril. Az ACE aktív centrumában levő Zn atomhoz a captopril molekulája SH csoportjával, a fosinopril PO csoporttal, a többiek pedig karboxilgyökkel kötődnek.

A **captopril** (Tensiomin, Capoten) volt az első alkalmazott ACEI. Szerkezetében egy SH-csoport van, amely gátolja a nitrátokkal szembeni tolerancia kialakulását, és leköt bizonyos káros hatású gyököket. Kedvező hatású rheumatoid arthritis és scleroderma kapcsán kialakuló vesekrízisben is. Per os mintegy 75%-ban szívódik fel szublinguálisan és lenyelve is. A felszívódás gyors, a vérben már 15 perc múlva kimutatható, felezési ideje 2 óra, majd a vesén keresztül választódik ki, ezért vesebetegségben az adagot csökkenteni kell. A vér-agy gáton nem hatol át, de a placentán átjut, míg az anyatejjel csak kismértékben választódik ki. Idősekben, gyerekekben óvatos alkalmazás, csökkentett adag szükséges.

Az **enalapril** (Enap, Edynit, Renitec) nem tartalmaz SH-csoportot. Pro-drug a májban való metabolizáció során alakul ki az aktív metabolit, az enalaprilát, iv. adva az enalapril hatástalan. Szájon át adva gyorsan felszívódik, és kb. 40%-a alakul át aktív metabolittá. Az étkezés a gyógyszer felszívódását nem befolyásolja. Eliminációs féléletideje 11 óra. Jellemző, hogy az alkalmazott adag és a vérszint között lineáris kapcsolat van. Farmakodinámiás szempontból in vivo alkalmazás esetén a hatása 7-szer erősebb, mint a captopril hatása. A vérnyomáscsökkentő hatás 2-4 óra múlva kezdődik, 8 óra múlva éri el a maximumot, és a 10 mg-s adag hatása 24 óra múlva megszűnik, a nagyobb adag esetében tovább tart.

Javallt esszenciális hipertónia és renovaszkuláris hipertónia esetén is, dializált betegnek a dialízis közötti napokon adható, a gyermekgyógyászati alkalmazhatósága még nem tisztázott.

A **cilazapril** (Inhibace) szintén egy pro-drug, amely cilazaprilláttá alakul. Gyorsan, 98%-ban felszívódik, a májban aktív metabolitja képződik. Hatása már 90 perc után mutatkozik és majdnem 24 óráig fennmarad. Az esetleg hatékonynak bizonyuló adag növelésével érdemes néhány napot várni, mert a csúcshatás beállásáig ennyi idő szükséges. Terápiás indikációt képez az esszenciális hipertónia, a renális hipertónia, de ez utóbbi esetben a clearence követésével párhuzamosan kell az adagot módosítani. Bizonyított, hogy diabeteszes nefropátiában is javítja a vesefunkciót. Ez egyetlen szer, amely jótékonyan befolyásolja az alvási apnoét, és ez igen fontos tulajdonság, mivel az esszenciális hipertóniában szenvedők mintegy 30%-a szenved alvási apnoétól. Az enalaprilhoz hasonlóan, gyermekgyógyászati alkalmazhatóságáról nem áll elég adat a rendelkezésünkre.

A **perindopril** (Coverex) szintén egy pro-drug, lipoidoldékony szer, gyorsan felszívódik, és jól diffundál a szövetekbe, gátolja a hipertónia okozta vaszkuláris remodelinget is. Egyszeri 2 mg-s orális adagolás esetén a plazmában 80%-al csökken az ACE aktivitás, és ez még 24 óra múlva is 60%-s. Általában 4 mg-s adag szükséges a hatás eléréséhez, és ezt max. 8 mg-ig lehet növelni. Javallt minden típusú hipertóniában. Idős korban kisebb adaggal azonos hatást lehet elérni.

A **ramipril** (Ampril, Tritace) egyszeri napi adagban alkalmazható szer, különösen kifejezett a kardiovaszkuláris remodellinget gátló hatása.

A **benazepril** (Lotensin) is egy pro-drug, amely a májon át is eliminálódik, emiatt vesebetegségben sem kell az adagot csökkenteni. Felszívódása bifázisos, a gyomorból gyorsan, a belekből lassan szívódik fel. Az anyatejbe igen kis mértékben kerül, de szoptató anyák esetében történő alkalmazásra még nincs elegendő adat.

A **trandolapril** (Gopten) szintén pro-drug, amely a májban alakul aktív metabolittá, miután gyorsan és nagymértékben felszívódik. Főként a széklettel ürül, egyszeri beadott anyag 7 nap múlva ürül ki teljesen.

A **fosinopril** (Monopril) is egy pro-drug, amely a májban metabolizálódik. A vese és a máj közel azonos mértékben választja ki, ezért sem hepatikus- sem renális patológiában nem kell az adagot változtatni. Hatása már a bevételt követő 1 órán belül jelentkezik, és több mint 24 óráig fennmarad.

A **quinapril** (Accupro) a leggyorsabban ható ACEI, hatása már a bevételt követő 5 percen belül megjelenik és hatástartama 8-12 óra.

A **lisinopril** az egyetlen hosszú hatású ACEI, amely nem pro-drug és vízoldékony. Felszívódása lassú, táplálkozás nem befolyásolja. Nem metabolizálódik, hanem változatlan formában ürül, teljes mértékben a vesén választódik ki.

A **spirapril** és a **zofenopril** szintén e csoportba tartozó szerek.

A legfontosabb ACE-gátlók néhány fontosabb jellemzőjét és terápiás adagját az alábbi táblázat foglalja össze (1.8 Táblázat).

1.8 Táblázat: A legfontosabb farmakológiai jellemzők

Gyógyszer	Előanyag	Biodiszponibilitás (%)	$t_{1/2}$ (óra)	Hatástartam (óra)	Adag/nap (mg) hipertónia /szívelégtelenség
captopril		70%	2	4-8	2x25-50 / 3x10-50
enalapril	+	40%	11	24	5-20 / 2x5-10

cilazapril	+	47%	7,5	24	2,5-10
perindopril	+	70%	9	24	4-8 / 2-8
benazepril	+	17%	11	24	5-20 / 5-40
lisinopril		25%	12,5	24	10-20 / 2,5-40
fosinopril	+	27%	4	24	10-40
spirapril	+	50%	8	24	6-50
quinapril	+	30%	2	24	5-40
ramipril	+	60%	15	24	2,5-5 / 1-10

1.3.2. Angiotenzin II-receptor antagonisták (ARB)

Az ARB-k lehetnek szelektív AT-1 receptorra ható vagy AT-1 és AT-2 receptorra is ható szerek. Mivel az AT-2 receptor hatásai még nem teljesen tisztázottak, gyógyszertani szempontból főként az AT-1 szelektív blokkolóknak van jelentősége. Ezek a szerek hatás és mellékhatás szempontjából is különböznek az ACEI-tól. Az ACEI nem képesek az AT-II termelődést teljesen meggátolni, mert tartós kezeléskor a szervezet fokozottabban termeli az ACE-t és léteznek más enzimrendszerek, amely elősegítik az AT-II termelését. Az ARB-k in vitro és in vivo is minden területen meggátolják az AT-II hatását. Az AT1 receptort tizezerszer erősebben gátolják, mint az AT2-őt. Lassú disszociációjuk a receptorról magyarázza hosszú hatástartamukat.

Az AT-II hatásait fajlagos receptorokon fejti ki, az AT-1 receptorok felelősek a vérnyomásra és a szöveti szerkezetre kifejtett hatásokért Serkentésük arteriola szűkületet, fokozott aldoszteron felszabadulást, a noreadrenerg ingerületátvitel facilitációját, a renintermelés gátlását és az endothelin-felszabadulás serkentését eredményezi. Az AT-2 receptorok hatása még nem teljesen tisztázott, de szerepük van a magzati fejlődésben, a sejtproliferáció gátlásában, az értónus fenntartásában (értágítás) és a cerebrális autoregulációban. Az ARB-k szelektív AT-1 blokkolók, tehát csökkentik a vérnyomást, a balkamra-hipertrófiát és az érfal remodelinget. Ugyanakkor kedvezően befolyásolják az agyi keringés önszabályozását. Az ACEI szerekkel szemben nem emelik a bradykinin szintet, így nem okoznak száraz köhögést sem.

Az ARB-k adagolása során ritkán fellépő kellemetlen mellékhatások közül meg kell említeni a hiperkalémiát és a hipotóniát. Ellenjavallataik megegyeznek az ACEI-val.

A legfontosabb készítmények farmakológiai jellemzőit az alábbi táblázat foglalja össze (1.9 Táblázat).

1.9 Táblázat: Az ARB jellemzői

Gyógyszer	Pro-drug	Kompetitív antagonista	Mellékhatás / ellenjavallat	Adag/nap
Losartan	+	-	-kevés / teratogén	25-100 mg
Irbesartan	-	+	-teratogén	50-300 mg
Candesartan	+	-	-fejfájás / teratogén	4-16 mg
Valsartan	-	+	-teratogén	80-160 mg

A **valsartan** (Diovan) gyorsan felszívódik, de az étkezés befolyásolja ezt a folyamatot. Hatása egyszeri adag után majdnem 24 óráig fennmarad. A **losartan** (Cozaar) gyorsan felszívódik, aktív metabolitot képez. Csökkenti a vér koleszterinszintjét és erőteljesen üríti a húgysavat. A terápia abbahagyása bizonyos esetekben rebound-jelenség figyelhető meg. A **candesartan** esetében a hatás csúcsa a bevétel után 8 órával mérhető és több, mint 24 óráig fennmarad. Jellemző, hogy a vérnyomáscsökkenés ellenére javul az agyi vérátáramlás és egyes tanulmányok szerint idős betegekben a kognitív funkciókat is javítja. A csoport eddig említett tagjai közül az **irbesartan** rendelkezik a legjobb biodiszponibilitással. Újabb származékok az **olmesartan** és a már napi 20-mg-os adagban is hatékony **telmisartan**.

1.4. Kalciumcsatorna-gátlók (CCB)

A kalciumcsatorna-gátlók (Ca-csatone blokkoló szerek, CCB) azok a szerves vegyületek, amelyek szelektíven gátolják membrán kalcium-csatornáinak a működését és ezáltal a kalcium ionok sejtbe való beáramlását.

Jellemzi őket, hogy elsősorban az érfal simaizomzatában, valamint a sziv izmában és az ingerképző és ingerületvezető rostjaiban található feszültégfüggő L-tipusú Ca-csatornákra hatnak. Ezek jelentik terápiásan fő hatáshelyüket. Kisebb jelentőségű a befolyásuk más lokalizációjú simaizmokra (pl. a bélcsatornában) és az idegrendszer területén levő L-tipusú csatornákra. Az eddig használt szerek az N, P/Q és T tipusú Ca csatornákat nem befolyásolják. Egyes képviselőik viszont intracellulárisan a szarkoplazmás retikulum és a mitokondriumok membránjának a Ca-csatornáira is hatnak, gátolva a raktározott Ca ionok felszabadulását. A szűkebb értelemben vett szelektív CCB szereken kivül léteznek továbbá kevésbé specifikus hatású vegyületek is, amelyeknek számottevő befolyása van a Na csatornára, az alfa-adrenorecetptorokra és hisztamin receptorokra is.

A 60-as években felfedezett és azóta bevezetett számos CCB származék közé tartozó gyógyszereket kémiai szerkezetük és farmkodinámiai tulajdonságaik alapján lehet *osztályozni*. Kémiai szempontokat véve figyelembe hat csoportot különböztethetünk meg (1.10 Táblázat). A szűkebb értelemben vett szelektív CCB-k közé a fenilalkilamin, a benzotiazepin és a dihidropiridin származékok tartoznak. Az utóbbi csoportban található nagyszámú vegyület hatástartama szerint három alcsoportba sorolható: rövid, közepes és hosszú hatástartamuakra.

1.10 Táblázat: A CCB kémiai szerkezet szerinti osztályozása

Csoport	Készítmények
Fenilalkilaminok	verapamil, gallopamil, tiapamil, anipamil
Difenilalkilaminok	fendilin, bepridil
Dihidropiridinek (DHP)	nifedipin, nicardipin, nimodipin; nitrendipin, nisoldipin isradipin, felodipin; amlodipin, lacidipin, lercanidipin
Benzothiazepinek	diltiazem
Difenilpiperazinok	cinnarizin, flunarizin
Egyéb	pinaverin (kvaterner nitrogén tartalmú), lifarizin

Hatáshely szerint a kalcium-antagonistákat két nagy csoportba oszthatjuk. A legfontosabb csoportot a sejtmembrán kalcium-csatornáira ható szerek képezik, de vannak sejten belül hatók (6.11 Táblázat) is.

1.11. Táblázat: Farmakodinámián alapuló osztályozás

A. Sejtmembránon ható szerek	
1. Ca^{2+}-beáramlás-gátlók	
1.1. szelektív CCB	a gyógyszerként alkalmazott szerek nagy része
1.2. nem szelektív CCB, a Na^{+}-csatornára és más receptorra vagy enzimre is hatnak	bepridil, fendilin, prenylamin, cinnarizin, flunarizin, lidoflazin, pinaverin, fluspirilen
2. Na^{+}—Ca^{2+} cseremechanizmus gátlói	amilorid
B. Sejten belül hatók szerek	
1. Szarkoplazmatikus retikulumra ható szerek	gallopamil, anipamil, diltiazem, dantrolen
2. Mitokondriumokra hatók	gallopamil, anipamil, rutenium vörös
3. Kalmodulinantagonisták	fendilin, felodipin, trifluoperazin, dibucain, pimozid, haloperidol, calmidazolium

A kalcium ionoknak a simaizomzat és a szívizom működésében kulcsfontosságú szerepe van. A Ca-csatornák alapvető szerepet játszanak mind a szív ingerképző (pace maker) és ingerületvezető sejtjeiben, az akciós potenciál generálásában, mind a munkaizomzata kontrakciós mechanizmusának az aktiválásában, illetve a simaizmok összehúzódásában. is. A kalciumáram befele irányuló, idő- és feszültségfüggő ionáramlás, de a nátriumáramnál kisebb az amplitúdója, alacsonyabb membránpotenciálértéknél és lassabban aktiválódik és inaktiválódik.

A kalcium-antagonisták *hatása*: az L típusú kalcium-csatornák gátlása függ a receptor-gyógyszer kapcsolat molekuláris mechanizmusától és a csatorna aktuális állapotától.

Az L típusú csatornák 5 alegységből épülnek fel, ezek közül a CCB legfontosabb receptorai az $alfa_1$-alegységben találhatók. Az egyes csoportok képviselői önálló kötőhellyel rendelkeznek: A verapamil a citoplazmához közelebbi részen, a DHP-k a csatorna külső nyilásához közelebb kötődnek. E kötőhelyek között szoros kapcsolat van, így ezek a szerek egymás hatását alloszterikusan befolyásolni tudják.

A Ca-csarornák aktuális állapota, működési módja három féle lehet: nyugalmi, zárt (0. mód), nyitott, aktivált (1. mód), inaktiv (2 mód). A DHP származékok affinitása az inaktiv csatornákhoz igen nagy, ezért a kötődésüket elősegiti az szívizomrostok részleges depolarizációja, illetve a simaizomrostok kisebb nyugalmi potenciálja. A verapamil és a diltiazem a csatorna nyitott állapotában kötődik, ezért gátló hatásuk az ingerlés szaporaságával arányosan nő (use dependence).

Egyéb tényezők is közrejátszanak abban, hogy a CCB-k hatása jelentős mértékben szövetspecifikus, ami a mellékhatások csökkenését vonja maga után. A szövetszelektivitás tekintetében a keringési rendszeren belül jellegzetes, hogy a dihidropiridinek szelektívebben hatnak az erekre, a verapamil pedig a szívre. Az érhatások közül jelentős az artériás és arteriolás tágítás, míg a vénás rendszerre kisebb mértékben hatnak a vérnyomáscsökkenés. Így elsősorban a rezisztenciaerek tágulásának következtében csökkentik a vérnyomást. Ez reflexes szimpatikus ellenregulációt vált ki, különösen, ha a vérnyomáscsökkenés erős és gyors. Ez a hipotenziv hatást részben ellensulyozza, a szíven pedig ütemszaporulatot és a kontraktilitás fokozódását okozza, ami teljesen elfedheti e szereknek a szívmüködést közvetlenül fékező hatását. Az utóbbiak közül a sinus és az AV csomón érvényesülő negatív cronotrop és dromotrop hatás hasznos lehet tachiaritmiák esetén, a negatív inotrop hatás pedig a balkamra utóterhelésének a csökkentésével együtt a szívizom oxigén szükségletét mérsékleleve a hipoxiás állapotokat enyhíti. Ebből következő jellegzetesség, hogy a nifedipin in vivo és in vitro hatásai eltérnek egymástól: míg in vitro valamelyes negatív inotrop és cronotrop hatású, in vivo alkalmazáskor rendszerint szívfrekvencia- és kontrakciófokozódást eredményez.

Mindebből érthető, hogy antiaritmikumként a verapamilt alkalmazzák leggyakrabban, vérnyomáscsökkentőként pedig az elhúzódó hatású DHP-ket használják, ischémiás kardiopátiában pedig szintén ez utóbbiakat és a diltiazemet.

Mellékhatások: Az értágító hatás következményeként főleg a DHP-ek kipirulást, szédülést, fejfájást, bokatáji ödémát, fáradtság-érzetet, gyengeséget, zsibbadást okozhatnak. Ritkábban jelentkezhet gingiva hiperplázia, ízérzészavar, hepatitis, katarakta, néha cerebrális ischémia, látásromlás, parotitisz, féloldali gynecomastia alakul ki. Terhesség első harmadában kerülendők, mert méhellazító, tokolitikus hatást fejtenek ki. Egyes vizsgálatok a hosszútávú terápia kapcsán a *szívérrendszeri elhalálozások gyakoriságának a növekedésére* és esetleges karcinogén hatására hívják fel a figyelmet. A verapamil és a diltiazem emellett még székrekedést és hányingert is előidézhetnek.

Együtthatások: Az alkoholfogyasztás a CCB-k okozta értágulatot fokozza. A verapamil és diltiazem tárítása beta receptor blokkolással veszélyes mértékű kardiodepresszív hatést eredményezhat.

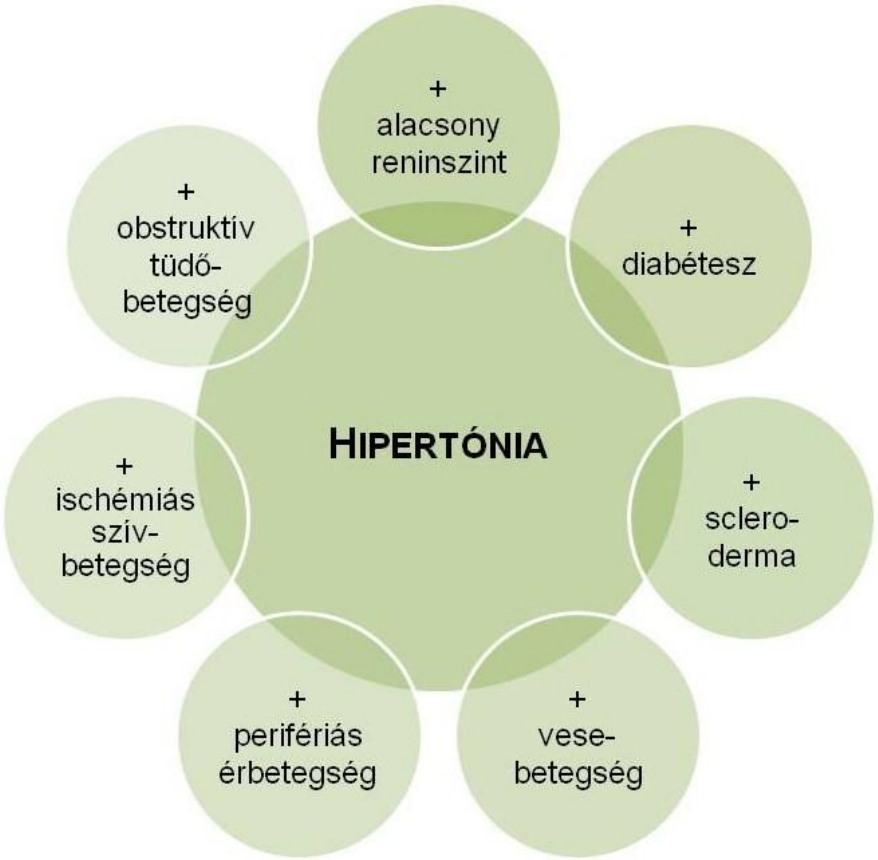
A CCB-k digoxin vérplazmaszintjét és toxicitását fokozzák.

A különböző szerkezetű CCB-k eltérő *farmakokinetikai* tulajdonságokkal rendelkeznek (l. 6.12 Táblázat). Általában elmondható, hogy per os jól felszívódnak, de sokuknak a biohasznosíthatósága csekély a first pass metabolizmusnak köszönhetően. A metabolizáció a májban történik, majd a legtöbb vegyület a vesén keresztül ürül. Egyes szerek tartósabb hatása a hosszabb eliminációs felezési időből és/vagy a receptorrol való lassúbb leválásból adódik (pl. amlodipin). A lacidipin, felhalmozódva a sejtmembránban, csak lassan hatol be a Ca csatornába.

A CCB szerek számos kórképben javalltak, terápiás felhasználásuk igen széleskörű, az egyes képviselőik differenciált alkalmazásával:

1. Hipertónia

Minden típusú hipertóniában hatékonyak, több esetben első vonalbeli szernek számítanak (6.4 ábra).



1.4 ábra: Szövődményes hipertónia típusok, ahol a CaChB az első választandó szer

A kalcium-antagonisták vérnyomáscsökkentő hatása általában 1-2 hét után jön létre, kivételt képez ez alól a szublinguálisan vagy spray formájában adagolt **nifedipin**. Az **amlodipin** és a **felodipin** intenzív

szellemi munkát végző, magas vérnyomásban szenvedőknél elsőként javallt gyógyszerek, de nagyon jó a hatásuk obstruktív légúti betegséggel illetve perifériás érbetegséggel szövődött hipertóniában is, mivel enyhe bronchus- és értágító hatást is kifejtenek. A képviselők közül az **isradipin** és a **lacidipin** az atherogén indexet kedvezően befolyásolják, ezért ateroszklerózishoz társuló hipertóniában elsősorban ezek javalltak. Kiemelt szerepük van a második és harmadik trimeszteri terhességi hipertónia kezelésében, és a terhességi hipertóniás krízis megelőzősében is.

2. Ischémiás szívbetegség

A kalcium-antagonisták több útton fejtik ki hatásukat szívizomischémia esetén. Az isémia patofiziológiája összetett és bonyolult. Megfigyelhető az intracelluláris kalcium-szint nagymértékű növekedése, a sejtintegritás és a membrán permeabilitásának a megváltozása, a reaktív szabad-gyökök felszaporodása és az ATP-szint csökkenése.

A CCB kedvező hatásai magukban foglalják az arteriolás rendszer perifériás ellenállásának a csökkentését, ami által csökken a szív utóterhelése, javul a szívmunka és csökken a miocardium oxigénigénye. Ugyanakkor tágítják a koszorúereket és megnyitják a kollaterálisokat, miáltal javul az isémiás terület vérellátása. Ezenkívül bizonyos szövetprotektív hatást is kifejtenek, a szabad gyökök szintjének a csökkentése, a trombocitaaggregáció fékezése és a tromboxán A_2 szintézisének a gátlása révén.

Az egyes vegyületek nem egyformán hatnak a különböző típusú isémiás szívbetegségekben, ami szövespecificitásukkal is magyarázható. Az elmúlt években nyilvánosságra hozott, multicentrikus tanulmányokból származó eredmények felhívták a figyelmet a gyors felszívódású, rövid hatású dihidropiridinek súlyos nemkívánatos mellékhatásaira, mint a szívérrendszeri elhalálozás gyakoriságának fokozása, és a carcinogenézis kockázatának a növelése. Ezért a gyakorlatban elsősorban a hosszú hatású származékok vagy a **retard készítmények** kerülnek alkalmazásra. A vazoszpasztikus un. Prinzmetal- és a stabil effort-angina kezelésére a legtöbb származék hatékony, azonban instabil angina kezelésére nem javalltak. β-blokkolókkal való együttadás esetén óvatosság szükséges a hasonló szívhatások egymásratevődése miatt.

3. Ritmuszavarok

A CCB-k közül elsősorban a **verapamil** és a **diltiazem** javallt szívritmuszavarok kezelésére. Ezek első vonalbeli gyógyszerek az AV-reentry típusú szupraventrikuláris tachikardiában. Mindkét szer frekvencia-függő módon gátolja a szív kalcium-csatornáinak a működését, és ezáltal gátolják a depolarizációt a „lassú-válasz” típusú akciós potenciál esetében. Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy a sinus-csomó, az AV-csomó és a sérült kamrai sejtek lesznek gátlás alatt. A következmény pedig a

sinus-frekvencia csökkenése és az AV-átvezetés lassulása. A jelentős negatív inotrop hatást a reflexes szimpatikus izgalom ellensúlyozza.

4. Perifériás érszűkületek

Elsősorban azokban az érszűkületekben van jótékony hatásuk, ahol a betegség oka érfalszpazmus, nem pedig atherogén elváltozás. A terápiás eredmény a reológiai hatások következkezénye, mivel javítják a vörösvértestek rugalmasságát, deformabilitását és gátolják a trombociták aggregációját, és ezáltal csökkentik a vérviszkozitást, javítják a vérátáramlást. A **cinnarizin** kifejezetten hatékony a spasztikus érszűkületek kezelésére.

5. Arterioszklerózis

Az arterioszklerózis lassítására az **isradipin** és a **lacidipin** bizonyult hatékonynak. Az isradipin előnyösen befolyásolja az atherogén indexet (csökkenti az LDL- és a VLDL-koleszterin szintjén és növeli a HDL-koleszterin koncentrációját), míg a lacidipin felszabadulása a membrán koleszterin-tartalmától függ.

6. Ischémiás agyi keringési zavarok

A subarachnoidális agyvérzés kezelésére a **nimodipin** javallt.

7. Vesebetegségek

A CCB-k nem csökkentik a vese vérátáramlását és nem okoznak nátrium és vízretenciót. Védő hatással rendelkeznek krónikus veseelégtelenségben, csökkenthetik a betegség progresszióját, illetve vesetranszplantáció esetén profilaktikusan alkalmazva, mérsékelik a kilökődési reakciókat.

8. Gyomor-bél betegségek

A vegyületek közül a **pinaverin** (Dicetel) jó hatású Conn-szindrómában és irritábilis colon-szindróma esetén, mert szelektív hatást fejt ki a belek simaizmaira.

9. Egyéb alkalmazási területek

Obstruktív cardiomyopathia. Egyes szerek migrén, epilepszia, szédülés, mánia és zajhatás okozta ártalom esetén is hatékonyak. Sclerodermában a nifedipinnel viszonylag jó eredményeket értek el

Sajátos tulajdonságaik alapján az egyes szerek különböző adagokban, eltérő javallatokkal rendelkeznek (1.12 Táblázat).

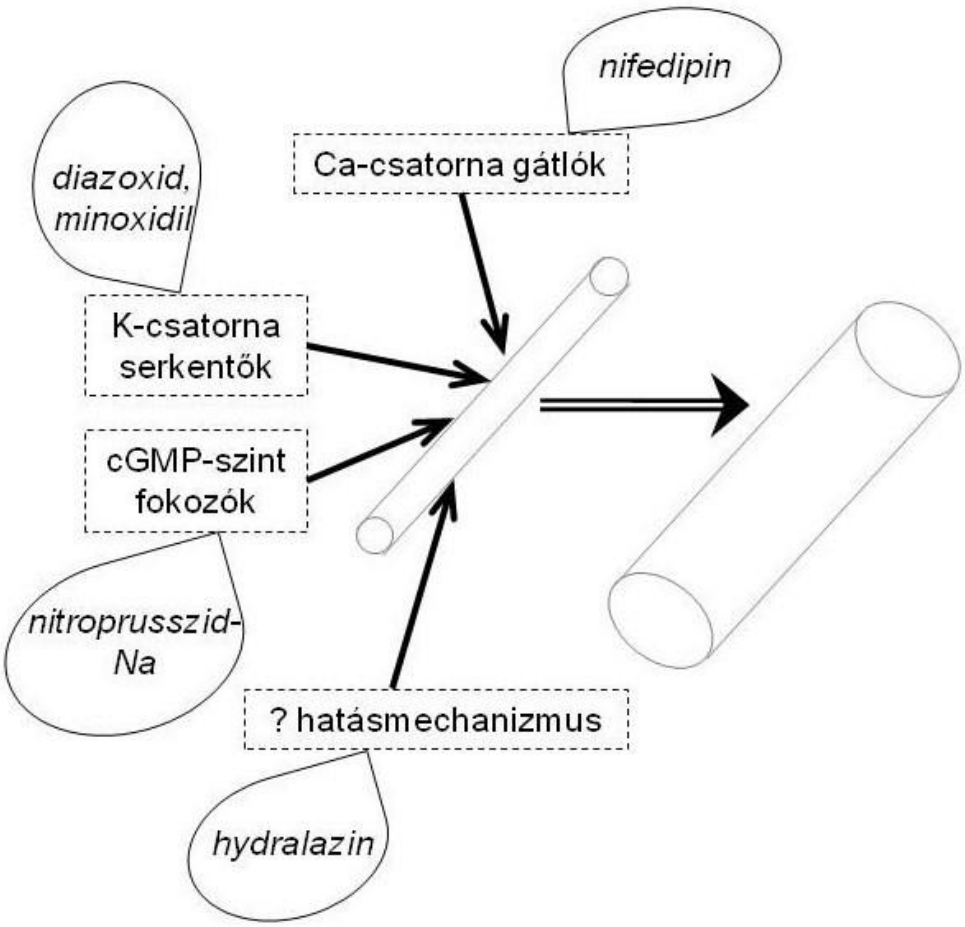
1.12 Táblázat: Az egyes CaChB farmakokinetikai jellemzői, javallatai és speciális tulajdonságai

Név	**$t_{1/2}$ (óra)**	**Adag (mg) /nap**	**Javallat**	**Speciális tulajdonság**

Fenilalkilaminok és diltiazem				
Verapamil (Isoptin)	3-7	3-4x80-120	ritmuszavar hipertónia érszűkület	- a digoxin plazmaszintjét növeli - gyógyszerkölcsönhatás kinidinnel, β-blokkolóval
Diltiazem (Dilzem)	4-7	4x30-90	ritmuszavar hipertónia érszűkület	- a digoxin plazmaszintjét növeli - gyógyszerkölcsönhatás nitrátokkal
Rövid hatástartamú DHP				
Nifedipin (Corinfar, Adalat)	6	2-4x10-20	hipertónia isémia érszűkület	- szublinguálisan adható hipertóniás krízisben, hirtelen megszüntetésnél rebound hatás lép fel
Nicardipin	4	3x 20-40	hipertónia isémia	- nagy coronaria-szelektivitással rendelkező, vízoldékony szer
Nimodipin (Nimotop)	5	6x60 mg 1 mg/óra iv.	agyvérzés	- cerebrovaszkuláris szelektivitás
Közepes hatástartamú DHP				
Isradipin	8	2-3x5-7	hipertónia isémia ateroszklerózis	- interakció antikoagulánsokkal
Felodipin (Plendil)	8	2-3x5-10	hipertónia isémia	- a digoxin szintjét növeli
Nisoldipin	8-11	1-2x 5-10	hipertónia isémia	- nagy érszelektivitás
Nitrendipin	7-8	1-2x10-20 mg	hipertónia isémia	- a digoxin szintjét növeli
Hosszú hatástartamú DHP				
Amlodipin (Norvasc)	35-50	2,5-10	hipertónia isémia	- hatása 24 óráig tarthat
Lacidipin	7-8	4-6 mg	hipertónia isémia ateroszklerózis	- hatása lassan, fokozatosan alakul ki, sokáig tart

1.5. Direkt ható értágítók a hipertónia kezelésében

A hipertónia patomechanizmusából következik, hogy egy terápiásan kihasználható lehetőség az erek falának a tágítása. A direkt értágító hatást kiváltó gyógyszerek több hatásmechanizmus által (1.5 ábra) fejthetik ki hatásukat.



1.5 ábra: Direkt ható értágítók

1.5.1. Ftalazinszármazékok

A csoport képviselői a hidrazinoftalazin (**hydralazin)** és főleg dihidrazin származéka, a **dihydralazin.** Az 1950-s évek óta vannak használatban, pontos hatásmechanizmusuk még ma sem tisztázott. Hatásukat főként az arteriolák simaizmára fejtik ki, a vénás rendszerre nem vagy alig hatnak. Hatásukra csökken a perifériás ellenállás, ez a diasztolés értékek jelentős csökkenésében nyilvánul meg. Mivel a perifériás ellenállás csökkenése gyorsan bekövetkezik, kompenzáló mechanizmusok lépnek fel: a szívfrekvencia és kontraktilitás fokozódik, a szívizom oxigénigénye nő, a plazma renin

aktivitása nő és folyadékretenció jön létre. Emiatt a ftalazinszármazékokat főként diuretikumokkal és béta-blokkolókkal kombinálva javallt alkalmazni, kedvelt kombinált készitmény a hipazin, tablettánként 10 mg dyhidralazin és 0.1 mg rezerpin tartalommal.

Per os jól felszívódnak, de jelentős „first pass" metabolizmuson esnek át. Hipertóniás krízisben intramuszkuláris és intravénás injekcióban is adhatók. A napi adag általában 40-200 mg, két dózisban adagolva. Amennyiben tolerancia alakul ki, ezt akár ötszörösére is meg lehet emelni.

Javalltak közepes és súlyos hipertóniákban, különösen terheseknél eklampsziában, de hipertóniával járó szívhipertrófiában, mitrális regurgitáció és szinus-bradikardia esetében is hatékonyan alkalmazhatóak. Ellenjavallatot képez a 40 év feletti életkor, a disszekáló aortaaneurizma, az isémiás szívbetegség valamint a stroke utáni állapot. Számos mellékhatással rendelkeznek - fejfájás, könnyezés, nyálkahártya-duzzadás, tahikardia, hányás, allergiás reakciók, ritkábban reumatoid artritisz-szerű állapot és disszeminált lupus erythematosus -, ezekkel szemben krónikus kezelés során gyakran tolerancia alakul ki.

1.5.2.Kálium-csatorna serkentők

A Ca-csatornákhoz hasonlóan a K^+-csatornák is jelentős szerepet játszanak a sejtműködésben. Többféle K-csatorna létezik, fontosabbak a feszültségfüggő, a sejtmembrán depolarizációjától megnyíló csatornák, és az ATP függő, az intracelluláris ATP-szint csökkenésekkor megnyíló csatornák. Az egyenlőtlen ionmegoszlás révén a nyugalmi membránpotenciál értéékét, azaz az ingerlékenységet határozzák meg, valamint az akciós potenciál tartamát befolyásolják. A szív- és simaizomroston a K^+-csatornák aktiválása hiperpolarizációt eredményez, mely a Ca^{2+}-csatornák gátlásához és elernyedéshez vezet.

A K-csatornákon keresztül fejti ki hatását a **diazoxid** és a **minoxidil**.

A **minoxidil** egy pro drug, amely a májban alakul át aktív szulfatált metabolittá. Hatását az ATP-függő K-csatornák aktiválása által fejti ki, kizárólag az arteriolákra hat. Az erős vérnyomáscsökkenés miatt másodlagos reflex mechanizmussal növeli a szív frekvenciáját, kontraktilitását és oxigén fogyasztását, valamint a renin szekréciót. Per orálisan adagolható, felezési ideje 4 óra, de a szövetekben jelentősen kötődik, ezért hatása hosszabb ideig, 1-3 napig fennmarad. Elsősorban más szerekre nem reagáló, különösen vesebetegséghez kapcsolódó súlyos magas vérnyomás kezelésére javallt. Számos mellékhatása van: reflexes tachikardia, a szív perctérfogatának és az oxigénigényének növelésén kivült pericarditist eredményezhet, és az értágulat ellenére rontja a vese vérátáramlását. Ezek a

mellékhatások kompenzálhatók béta-blokkolóval és diuretikummal történő együttadás esetén. Szőrzetnövekedést-fokozó hatású, e célból lokálisan is alkalmazható.

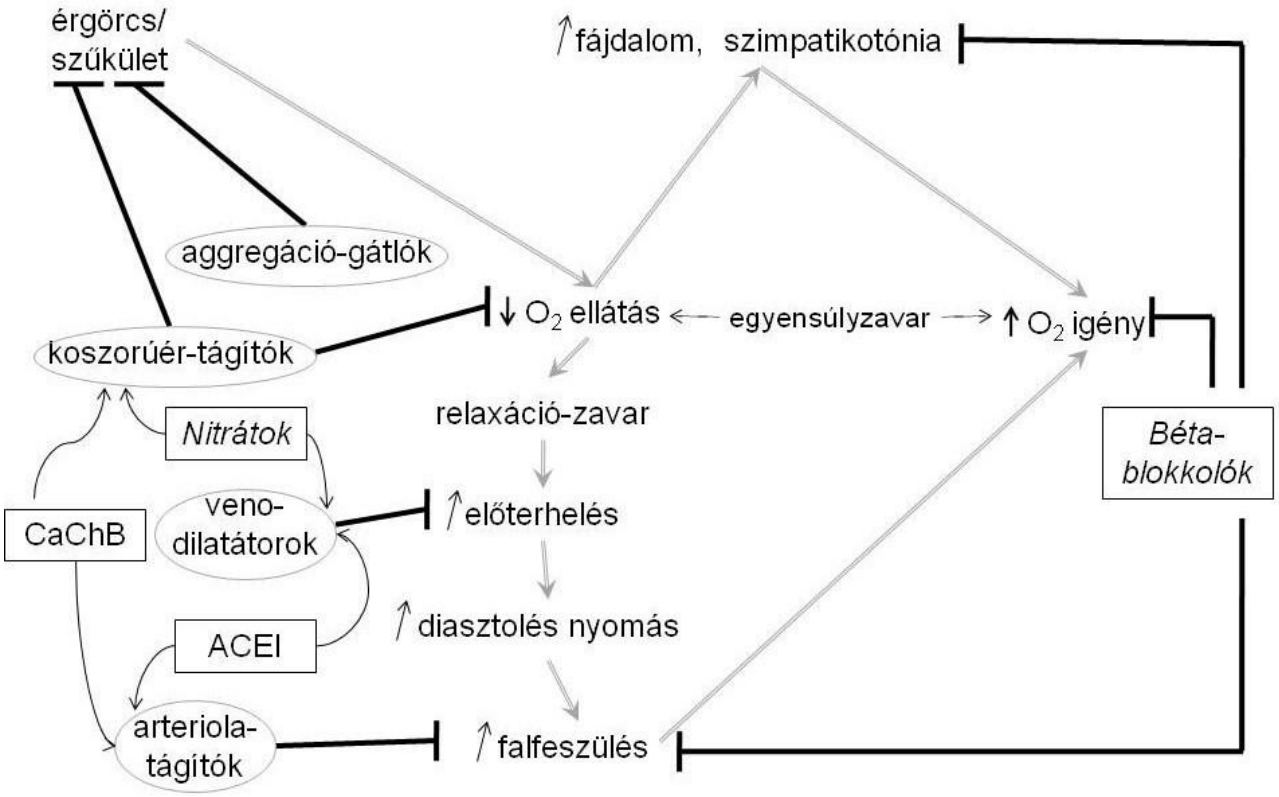
A **diazoxid** a tiazidokhoz hasonló szerkezetű vegyület, viszont nem rendelkezik diuretikus hatással. Hatását az ATP-függő K-csatornák serkentése által fejti ki, aminek következtében elsősorban az arteriolákra hat, a vénákra nincs hatással. Az értágulat gyorsan létrejön az intravénás adagolást követően, és a hatás 3-14 órán keresztül fennmarad az erős plazmafehérje-kötődésnek köszönhetően. Legfontosabb javallata a hipertóniás krízis, de ma már ilyenkor is ritkán alkalmazzák. Számos mellékhatása van: só- és vízretenciót, gasztroenterális panaszokat, nyálfolyást, íz- és szagérzési zavarokat okoz, növeli a vércukor- és a húgysavszintet tahikardizál, a méhet ellazítja, hatására a szülés leállhat. Ritka mellékhatása, hogy a szőrzet növekedését fokozza. Ellenjavallt hipertóniás encephalopathiában, disszekáló aneurizmában és agyvérzésben. A hasnyálmirigy beta sejtjeiben az ATP szint emelkedése az ATP-érzékeny K-csatorna záródásával depolarizációt és inzulin kiáramlást eredményez. Az e csatornát aktiváló diazoxid viszont gátolja az inzulin elválasztást, növelve a vércukorszintet, különösen per os adva. Ezen az úton jól felszívódik, és felhasználható hipoglikémia leküzdésére inzulinszekretáló tumorok esetén.

1.5.3. Nitrodilatátorok

A **nitroprusszid-nátrium** igen bomlékony, vizben oldodó vegyület. Mind az artériák, mind a vénák simaizomzatát elernyeszti, a vérnyomást gyorsan csökkenti, hatása már 30 másodperc alatt kialakul. Az érfal simaizmában metabolizálódik, így NO keletkezik mely a guanil-ciklázt aktiválja, és az így keletkező cGMP eredményezi az elernyedést. Hatástartama rövid, mindössze 3 perc, de vele szemben nem alakul ki tolerancia, ami arra utal, hogy az NO keletkezési mechanizmusa eltér a nitroglicerinétől. Nem okoz reflexes tahikardiát és nem növeli a szív oxigénigényét. Intravénás infúzióban adagolható, 0,5-10 μg/min, amely 10 percenként növelhető 75 μg/min adagra. Javallt hipertóniás krízisben, különösen, ha ez disszekáló aneurizmával vagy hipertóniás encephalopathiával jár együtt. Bal kamrai elégtelenséghez vezető infarktus, súlyos, krónikus dekompenzáció, regurgitáló billentyűzavarral, coronaria bypass-műtétet követő reaktív hipertónia képezik a további indikációs területeket. Alkalmazása ellenjavallt minden típusú hipotónia és súlyos obstruktív szívbillentyű-betegség esetén. Mellékhatásként megemlítendő a kezelés abbahagyásakor fellépő rebound hipertónia, illetve hosszú (2 nap) alkalmazás során fellépő fáradtság, hányás, dezorientációs zavar.

2. Az ichsémiás szívbetegség gyógyszerei

A szívizom ischémia a modern kor népbetegségének számít. Lényege leegyszerűsítve a szív oxigénszükséglete és oxigénellátása között az egyensúly megbomlása. Az oka rendszerint az, hogy a szívizom megnövekedett oxigénigényéhez képest elmarad a kínálat élettani alkalmazkodása a koszorúerek vlrátáramlásának korlátozott volta (az un. koronária-tartalék) miatt. Az O_2 igény fokozó tényezők: ütemszaporulat, fokozott kontraktilitás, hipertrófia, tágulás, a falfeszülés fokozódása, a megnövekedett telődés (előterhelés), a megnövekedett perifériás ellenállás (utóterhelés), a diasztolés volumen és a végdiasztolés nyomás (LVEDP) fokozódása. A koszorúerek átáramlását korlátozza a perfuziós nyomás csökkenése, a hosszabb diasztolés időtartam, az áramási ellenállás növekedése, az érfal organikus elváltozása (ateroszklerózis) vagy funkcionális szűkülete (spazmus), igen fontos továbbá az extravazális tőnyező: az intramurális nyomás növekedése (különösen a szubendokardiális rétegben). Mindez a kontrakció és a relaxáció zavarához, az anyagcsere anaerob irányba történő eltolódásához, fájdalomérzetet keltő anyagcseretermékek felszaporodásához, és súlyos esetben sejtelhaláshoz vezet. Klinikailag legtöbbször az angina pectoris képében nyilvánul meg. (6.6 ábra)



1.6 ábra: Az ischémia kórélettana

Az ischémiás szívbetegség megelőzésére és kezelésére számos gyógyszer alkalmazható. Ezek hatástani szempontból négy nagy csoportba sorolhatók (1.13 Táblázat). Jelen fejezetben a nitritek, nitrátok és hasonló szerkezetű szereket ismertetjük, továbbá az anyagcsere-modulátorok, valamint az ischémiás szívbetegség kezelésében alkalmazott új irányok kerülnek bemutatásra. A CCB-król, a beta-blokkolókról és az ACEI-ról az előző fejezetben volt szó. A táblázatban szereplő további gyógyszercsoportokat a megfelelő fejezetekben tárgyaljuk..

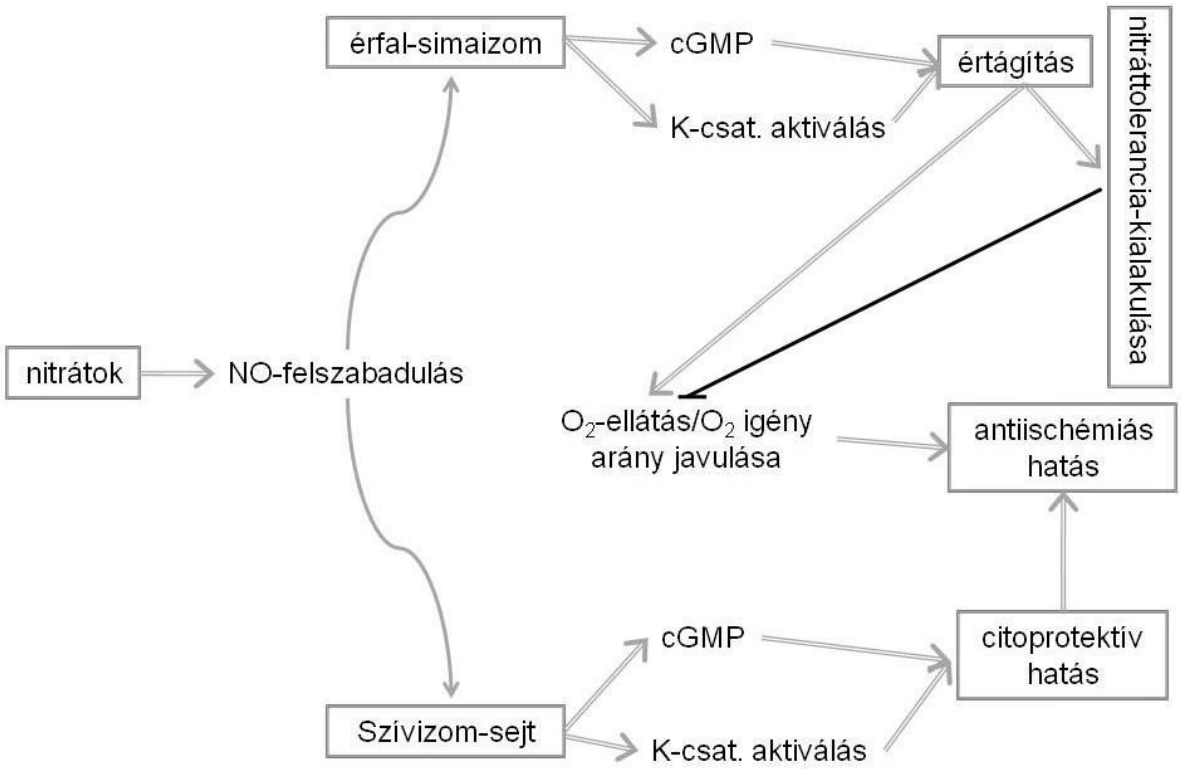
1.13 Táblázat: Az ischémiás szívbetegség kezelésére használt gyógyszerek

O_2-ellátást növelő és O_2-igényt csökkentő szerek	- Nitrátok - Ca^{2+} csatorna gátlók - β-blokkolók - ACE gátlók
Az ateroszklerózist és a trombusképződést gátló szerek	- Vérlemezke aggregáció gátlók - Antikoagulánsok - Antihiperlipidémiás szerek
Citoprotektív készítmények	- Nitrátok, nitritek - Ca^{2+} antagonisták - ATP-szenzitív K^+-csatorna aktivátorok - Anyagcsere modulátorok - Antioxidánsok - Gyulladáscsökkentők
Vitaminok és táplálékkiegészítők	- Omega 3 zsírsav - Koenzim Q10 - B-vitaminok - Folsav

2.1. Nitritek és nitrátok

Az ischémiás szívbetegség kezelésében a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a nitroglicerin, a pentaeritritil-tetranitrát, az izoszorbid dinitrát és az izoszorbid mononitrát. Mindezen szerek hatását az a molekuláról lehasadó NO fejti ki (6.7 ábra). Akárcsak az érendothelből élettanilag felszabaduló NO,

ugyanúgy a simaizomrostban a gyógyszermolekulákból képződött NO serkenti a szolubilis guanilát-cikláz enzimet, és ezzel emeli a cGMP szintjét, ami a foszforilált miozin könnyű lánc defoszforilálását és az aktinnal való kapcsolat megszünését okozva izomellazulást idéz elő. A simaizomrostokban a nitroglicerinből a mitokondriális aldehid-reduktáz szabadítja fel az aktív NO-t. Ennek hatásához a citoplazmában levő tiol (SH) csoportok jelenléte szükséges.



1.7 ábra: A nitrátok hatásmechanizmusa

Farmakodinamikájukat tekintve a nitritek és a nitrátok közvetlen citoprotektív hatással is rendelkező, szelektív, erős hatású értágítók. Ezen hatásuk megnyilvánul a koszorúserek, a vénák és a 100 mikrométernél nagyobb arteriák esetében is (1.8 ábra).

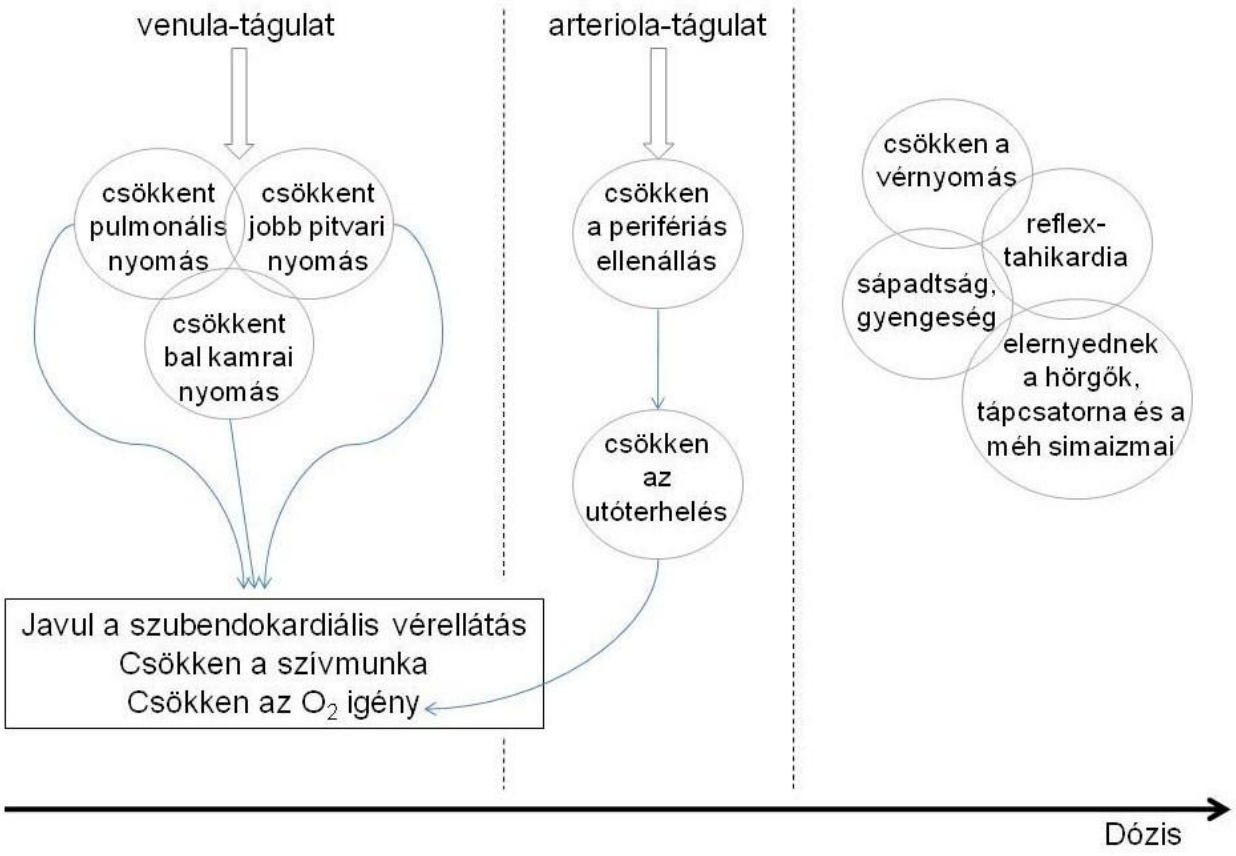
Koszorúér-tágító hatás ép koronára-rendszerben egyaránt kifejtenek a nagy epikardiális és a kis intramurális erek szintjén is. Patológiás körülmények között fokozzák a kollaterális keringést, és javítják az ischémiás zónák, különösen a szubendokardiális terület vérellátását. Terápiás adagokban jobban tágítják a vénás rendszer ereit, mint az osztóereket. E vénadilatáció következtében csökken a jobb pitvari nyomás, a pulmonális vénás és a bal kamrai diasztolés nyomás. Mindezen hatások a szubendokardiális régióban javítják a vérellátást, csökkentik a szívmunkát és a szív oxigén-igényét.

Az arteriolákat a nitrátok csak nagyobb dózisokban tágítják, ennek következményeként csökken a perifériás ellenállás, és ezáltal az utóterhelés, ami a szív oxigén-igényének a további csökkenéséhez vezet.

Az adag emelésével további hatások figyelhetők meg, így a vérnyomás csökkenése, reflexes tachikardia, a méh, a hörgők és a tápcsatorna simaizmainak az ellazulása, sápadtság és gyengeség jelentkezik.

Farmakokinetikai szempontból a különböző nitritek és nitrátok igen eltérőek. Általában per orálisan alkalmazva is jól felszívódnak, de jelentős first pass metabolizmusuk miatt az egyes készítményeket célszerű más bejutatási módokon is adagolni.

A nitrátszármazékok legnagyobb része a májban illetve kisebb százalékban a simaizmokban metabolizálódik. A nitroglicerinből a máj glutation-S-transzferáza hasít le nitritet. A nitrátésztereket a nitrát-reduktáz enzim fokozatosan bontja, részlegesen denitrálva. Ezalól kivételt képez az izoszorbid-mononitrát, , amely változatlanul vagy glukuroniddal konjugált formában ürül.



1.8 ábra: A nitrátok és nitritek dózisfüggő hatásai

A nitritek és nitrátok *mellékhatásai* gyakoriak, de az adagok mérséklésével általában megszüntethetők. Meg kell említeni a fejfájást, szédülést, arckipirulást, hányingert, sőt esetenként a vérnyomáscsökkenés ájuláshoz, reflexes ritmuszavarhoz vezethet. Speciális mellékhatás a nitráttolerancia kialakulása.

A nitrátok alkalmazásának legjelentősebb korlátja a tartós és/vagy nagy dózisú nitrát kezelés során a gyógyszerhatás csökkenése, illetve megszűnése. A nitráttolerancia leggyakrabban az anginás rohamok megelőzésére használt, tartós vérszintet biztosító orális és transzdermális készítmények alkalmazásakor figyelhető meg. A nitráttolerancia kivédése ma elsősorban az adagolási séma megváltoztatásával, illetve az adagolási szünetekben egyéb antianginás szer alkalmazásával valósul meg. A tolerancia kialakulásának mechanizmusa nem ismert pontosan. Feltehetően egy összetett folyamat következménye melyben szerepet játszik az SH csoportok depléciója. Mivel az SH-csoportok szükségesek ahhoz, hogy az NO velük kapcsolódva a cGMP falhalmozódásához vezessen, ezek hiányában nem következik be a kapcsolat létrejötte, így a guanilát cikláz aktivitása is csökken. Továbbá megfigyelhető a reaktív oxigén intermedierek fokozott képződése a kardiovaszkuláris rendszerben. Ez utóbbi fontosságát bizonyítja, hogy antioxidáns kezeléssel humán vizsgálatokban sikerült a nitrát toleranciát megszüntetni. A nitrát tolerancia kivédésére SH- csoport tartalmú készítmények, ACEI-k, diuretikumok, és antioxidánsok alkalmazása javallt.

A *nitritek és nitrátok terápiás javallatát* elsősorban a különböző típusú anginás rohamok megelőzése és kezelése képezi. Alkalmazhatók továbbá a posztinfarktusos anginás rohamok és a bal szívfél elégtelenség kivédésére is. Nagyszámú betegen végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták ki, hogy krónikus kezelés során a nitrátok nem csökkentették a szívérrendszeri-elhalálozások számarányát, és ennek oka elsősorban a nitráttolerancia kialakulása.

A *nitrátkezelés ellenjavallt* hipertrófiás obstruktív kardiomiopátia, kardiogén shock, akut hipotóniás állapotok, pericarditis, agyvérzés esetén. Fokozott óvatosság szükséges cor pulmonale, glaukóma, mitrális sztenozis, migrén esetén.

A nitritek és nitrátok jelentősebb *interakciói* a Ca-csatorna gátlókkal, beta-blokkolókkal, RAAS-inhibitorokkal, más vérnyomáscsökkentőkkel, a triciklikus antidepresszánsokkal számottevőek. Nitrátkezelés allatt kerülendő az erektilis diszfunkció javítására alkalmazott sildenafil (Viagra), mert a foszfodieszteráz-5 enzimet gátolva a cGMP emelkedése veszélyes vérnyomássülyedést okoz.

Készítmények

A **nitroglycerin** (vegyileg glicerin-trinitrát) régóta alkalmazott szer, először Sobrero szintetizálta és észlelte, hogy fejfájást okoz. 1857-ben Brunton amilnitritet alkalmazott antianginás szerként, majd 1879-ben Murrel vezette be az amilnitrithez hasonlóan hatású nitrogilicerint.

Az anginás roham kezelésére, illetve a megfelelő adagolási formákban annak megelőzésére is használható. Hatásai a coronariakeringés fokozása, egyaránt csökkenti a szív elő- és utóterhelését, és az oxigén-fogyasztást. Csökkenti a koszorúerek-ellenállását is, megnyitja a kollaterálisokat, ezáltal biztosítva az ischémiás területek vérellátását (különösen a szubendokardiális rétegben). Különböző beviteli utakon keresztül alkalmazható, így adható szublinguális és retard tabletta, elrágható kapszula, aeroszol (spray) kenőcs, tapasz és injekció formájában (lásd 6. 14 táblázat). Jól felszívódik a száj nyálkahártyájáról, a gyomorból és a bőrről. A májban intenzíven metabolizálódik, és az inaktív metabolitok a vesén keresztül ürülnek. Szájnyálkahártyára alkalmazott spay (Nitromint), illetve szublinguális tabletta 2-3 percen belül kifejti erős, fél órán át tartó értágító hatását. A lenyelt kapszula vagy tabletta a hatása később kezdődik és kb. 3-5 óráig tart, retard készítmény esetében 6-9 óráig. Kenőcs formájában alkalmazva a hatás lassan alakul ki és kb. 6-7 óráig tart. Tapasz (Nitroderm TTS) esetében a hatás szintén lassan fejlődik ki, de 2-24 óráig tartó egyenletes vérszintet biztosít. Az adagok a beviteli úttól függnek: szublinguális tabletta esetén 0,3-1 mg, spray, aeroszol esetében 0,4 mg-os adagban, intravénás injekció során 5-200 μg/perc, roham alatt. A retard tabletták, kapszulák napi adagja 2,5-13 mg.

1.14 Táblázat: Beviteli utak nitroglicerin esetében

Beviteli út	First pass hatás	Hatásidő	Hatástartam
inhalációs	nincs	gyorsan	rövid
intravénás szublinguális orális spray	nincs	gyorsan (12 perc)	rövid (3-30 perc)
per os	van	lassabban	elhúzódó
transzdermális	van	lassú	hosszú hatás

Az **isosorbid dinitrát** (Cordil, Isoket, Isodinit) a simaizomzat ellazításán keresztül ható értágító és antianginás szer. Prodrug, a májban részlegesen denitrálódik aktív metabolittá. Számos javallata van: a krónikus angina pectoris, az infarktus szekunder prevenciója, pangásos szívelégtelenségben adjuváns szer, portális hipertónia, pulmonális hipertónia és az achalasia. A száj nyálkahártyájáról, a gyomorból lassabban szívódik fel, mint a nitroglycerin. A májban aktív mononitráttá metabolizálódik és a vesén keresztül ürül. Per os a hatás lassan alakul ki (2-4 óra) és kb. 6-8 óráig tart. Szublinguális

tabletta és spray formájában a hatás 10 perc alatt fellép és kb. 1 óráig tart. Adagja szublinguálisan 2.5-10 mg, míg per os 10-60 mg napi két részletben.

Az **isosorbid mononitrát** (Mononitron, Olicard) a dinitrát aktív metabolitja, hasonló javallatokkal rendelkezik, azonban gyakran rendelik önmagában, biodiszponibilitása 100 %-os, mert nem metabolizálódva rögtön mononitrát formájában a célsejtre jut. Hatása ½-2 óra alatt alakul ki és tartós (8-14 óra). Per os tabletta és kapszula formájában alkalmazzák. Adagja 20-40 mg naponta egyszer-kétszer.

A **pentaeritritil-tetranitrát** (Pentalong, Nitropector) tabletta hatástartama 4-8 óra, adagja 20-50 mg naponta 2-3 szor.

2.2. A nitrátokhoz hasonló szerkezetű anyagok

Ebben a csoportban meg kell említeni a molsidomint és a viszonylag újabb nicorandilt. A **molsidomin** hatása szintén az NO-n keresztül valósul meg, amely a májban képződő aktív metabolitjából szabadul fel. Ritkábban alakul ki vele szemben tolerancia, tabletta formájában napi 2-4 mg-s adagban, háromszor adható.

A **nicorandil** nikotinamid-nitrát szerkezetű vegyület, hatását mint NO-donor és mint az ATP-függő K-csatornák serkentője fejti ki. Csökkenti a szív elő- és utóterhelését, tágítja a coronariákat. Napi adagja 20-40 mg.

2.3. Anyagcsere-modulátorok

Az anyagcsere-modulátorok hatása abban nyilvánul meg, hogy növelik a szívizom munkájának a hatékonyságát anélkül hogy növelnék az oxigénigényt. A hipoxiás szívizom oxigénigényét nagyobb arányban fedezi zsirsavak oxidációjával, ami kevesebb ATP képződést biztosít. Az újabban kifejlesztett anyagcseremodulátor ischémia-ellenes szereknek jelenleg két nagy csoportja különül el, a zsírsav-oxidációt gátlók és a glükóz-oxidációt serkentők (például adi-klór-acetát). Az előbbi csoportba tartózik a trimetazidin és a ranolazin, mindekettő hatására az energiatermelés a glükóz-oxidáció irányába terelődik, és így egységnyi oxigén-fogyasztás mellett több ATP keletkezik.

A **trimetazidin** (Preductal) egy piperazin-származék, hatására az intracelluláris acidózis mértéke csökken és mérséklődik a reaktív szabad gyökök képződése. Per os gyorsan felszívódik. A maximális vérszint 2 óra múlva alakul ki. Bomlatlanul a vesén keresztül ürül. Féléletideje 45 óra. Jól kombinálható egyéb szerekkel. Ritkán tápcsatornai mellékhatásokat (émelygés, hányás) okoz. Elsősorban stabil angina pectoris esetén az anginás rohamok megelőzésére javasolható, de a rohamok megszüntetésére nem alkalmas. Ellenjavallatai nem ismertek.

2.4. Új irányzatok az isémiás szívbetegség kezelésében

Citoprotektív szerek

Az ischémiás-folyamat során a sejtek pusztulnak, de ugyanakkor egy adaptációs reakció is elindul, amely ellenállóbbá teszi a sejteket és a szöveteket. A kutatások során felismerésre került ischémiás stressz csökkentésével az ischémia súlyossága is csökken, az infarktus pedig kivédhető (prekondicionálás). A kutatások számos endogén anyag citoprotektív jellegének a felismeréséhez vezettek, ilyenek az adenozin, a B típusú natriuretikus peptid, a bradikinin, egyes endogén opioidok, a nitrogén monoxid és egyes neurotranszmitterek. A fejlesztés alatt álló, citoprotektív szerekkel szemben támasztott elvárás a sejtek túlélésének az elősegítése, a kóros biokémiai folyamatok elleni hatás, a sejtekben létrejövő kálcium-overload és az oxidatív stressz csökkentése, illetve egységnyi oxigénfogyasztás mellett a szív-munka hatékonyságának a fokozása.

Vitaminok és táplálékkiegészítők

Közismert tény, hogy az ischémiás szívbetegség létrejöttét számos kockázati tényező befolyásolja. Ezek megelőzése illetve kezelése bizonyítottan csökkenti a szövődmények kialakulását. Klinikai tanulmányok igazolják, hogy a vitaminoknak és táplálék kiegészítőknek jelentős szerepe van a rizikótényezők csökkentésében. Széles körben alkalmazott ilyen jellegű szerek az omega-3 zsírsavak, a koenzim Q10, vagy a homocisztein szintet csökkentő B vitaminok és a folsav.

Gén- és őssejtterápia

A farmakogenomika vívmányai közé tartózik újabban a gén- és őssejtterápia bevezetése az ischémiás szívbetegség kezelésébe. Jelentős eredménynek tünik, hogy ma már klinikai fázisba jutott az elhalt szövet regenerációjára alkalmazott őssejtterápia.

3. A szívelégtelenség gyógyszerei

A szívelégtelenség sok szívbetegség végső stádiuma: ischémiás szívbetegség, hipertónia, billentyűhibák, toxikus és más eredetű miopathiák, egyes ritmuszavarok, stb. A krónikus szívelégtelenség (pangásos keringési elégtelenség) egy olyan perctérfogat csökkenéssel járó állapot, amelyben elégtelen a szövetek oxigénellátása, és a keringő vérmennyiség inkább a vénás rendszerbe tolódik el. Fő klinikai tünetei a légszomj, a szederjesség és a vizenyőképződés. Megjegyzendő, hogy létezik magas perctérfogattal járó szívelégtelenség is, amely ritkán fordul elő, éspedig olyan betegségekben mint pl. a hipertireózis, beriberi, súlyos anémiák, vagy arteriovenózus söntök. Ezekben a betegségekben a vérellátási igény annyira magassá válik, hogy azt még az emelkedett perctérfogat sem képes kielégíteni. Terápia szempontjából a perctérfogatot négy fontos tényező határozza meg: szívfrekvencia, előterhelés (preload), utóterhelés (afterload) és a szívizom kontraktilitása. A szív gyengülése, kontraktilis erejének csökkenése nyomán fellépő kardiális és extrakardiális neurohumorális kompenzáló mechanizmusok a perctérfogatot a szív fokozott terhelésével tartják fent egy ideig. A circulus vitiosus szerűen progrediáló folyamat végül (kellő beavatkozás nélkül) visszafordithatatlan állapothoz vezet.

A szívelégtelenség klinikai megnyilvánulásai részben a csökkent perctérfogat miatt alakulnak ki (csökkent munkavégzőképesség, izomgyengeség), részben pedig az említett kompenzatorikus mechanizmusok révén. A neuro-humorális renszerek aktiválása közül legfontosabbak a szimpatikus tónus növekedése és a renin – angiotenzin – aldosteron (RAA) rendszer serkentése. A szimpatikotónia érszűkületet (artériás és vénás) okoz, fokozva ezáltal a szív elő és utóterhelését, tachikardiát vált ki, ami növeli az oxigénfogyasztást. Ezért a *frekvencia* növelés ugyan a leggyorsabb módja a perctérfogat emelésének, hatékonysága viszont rendkívül rossz. A RAA rendszer fokozott működése során nő a só és vízvisszatartás (aldoszteron), fokozva ezáltal a keringő vérmennyiséget, az angiotenzin hatására pedig fokozódik az érszűkület, a fibrózis és a kamrafal remodeling (az elnevezés a szívizom kontraktilis és rugalmas szöveteinek fibrózus, rugalmatlan szövetekké történő átalakulására utal). A keringő vérmennyiségtől és a vénás tónustól függő *előterhelés* (a diasztolés telődés miatti kamrai feszülés), amelyhez a kamrafal merevsége (csökkent tágulékonysága) is hozzájárul. Az *utóterhelés* részben az erek ellenállásától függ (melyet a kamrának le kell győznie a szisztolé során), másrészt a kamrafa megnövekedett végdiasztolés nyomásánakés térfogatának értékétől.

A leggyakrabban előforduló szivelégtelenség, az alacsony perctérfogattal járó típus, érintheti a jobb, a bal kamrát, vagy mindkettőt egyszerre. Befolyásolása szempontjából fontos elkülöníteni a primer szisztolés elégtelenséget, amely során a kamra nem képes kellő erőt biztosítani a vér megfelelő kilökéséhez és ez valójában a perctérfogat csökkenéséhez vezet, valamint a primer diasztolés kamrai elégtelenséget, amely a kamrafal elégtelen tágulékonyságán alapszik. A legtöbb diasztolés típusú szívelégtelenség gyógyszeresen nem kezelhető, sőt kamrai hipertrófia estén a pozitív inotrop szerek jelentősen rontják a perctérfogatot.

Az elmondottak alapján érthetővé válik, hogy a kezdetben hatékony kompenzatorikus mechanizmusok a szív terhelésével önmaguk is hozzájárulnak a betegség irreverzibilis voltához. Éppen ezért a kezelés szempontjából a szív kontraktilitásának növelése mellet legalább annyira fontos a szív tehermentesítése: mint a szívfrekvencia csökkentése, az értágítás, a keringő volumen csökkentése és a remodeling gátlása.

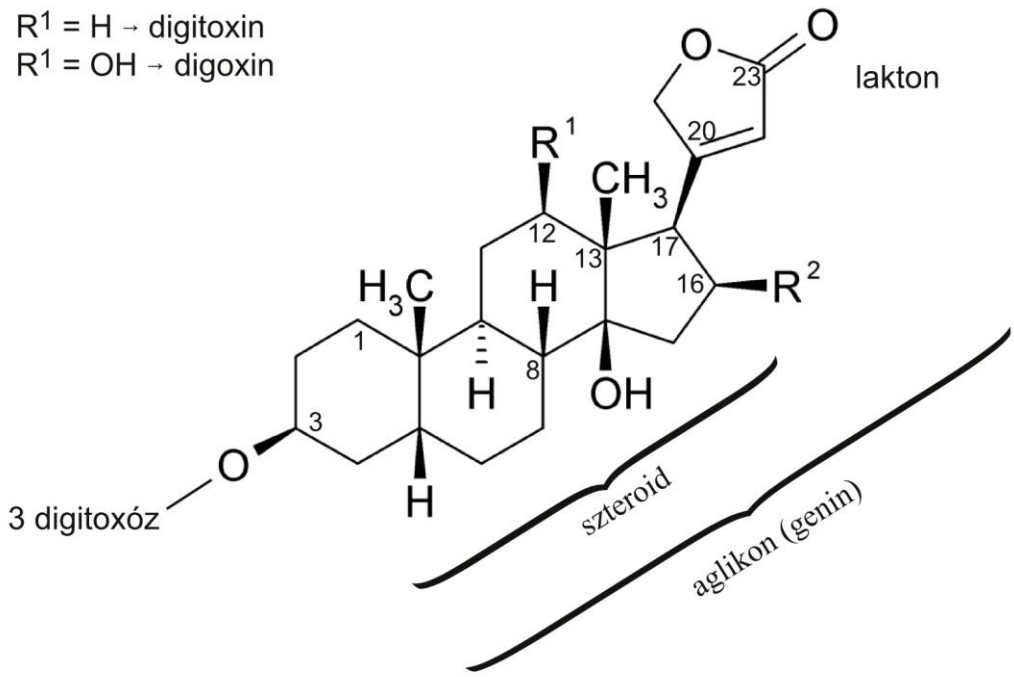
A szívelégtelenség kezelésében alkalmazott gyógyszerek két nagy csoportját különböztetjük meg: a *pozitív inotrop hatású* ún. kardiotonikumokat (szívglikozidok, $ß_1$- agonisták, foszfodieszteráz gátlók, kalcium érzékenyítők=sensitizerek), és a mind szélesebb körben használt *nem-pozitív inotrop hatású* szereket (ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók, diuretikumok, vazodilatátorok, ß- blokkolók). A szívizom *kontraktilitását* növelik a pozitív inotrop szerek, vagy kardiotonikumok, amelyek fokozzák a szívizom összehúzódásának erejét és csökkentik, (vagy csak kismértékben fokozzák) a szívfrekvenciát.

3.1. Pozitív inotrop hatású szerek

3.1.1. Szívglikozidok vagy digitálisz származékok

Feltehetően szívglikozid-tartalmú növényeket már 3000 évvel ezelőtt is alkalmaztak az ókori Egyiptomban, vizelethajtóként. Természetesen nem tudták, hogy ezek a perctérfogat növelése és ezáltal a vese-keringés javítása által növelték a diurézist. Európában a népies gyógyászat szintén régen ismert és használt ilyen növényi kivonatokat, azonban a digitálisz valódi terápiás jelentőségét William Withering angol orvos fedezte fel. Az 1785-ben megjelent könyvében a piros gyűszűvirág (Digitalis purpurea) levelek adagolásról pontos leírást adott és toxikus mellékhatásaira is felhívta a figyelmet. Withering felismerte, hogy nem minden fajta oedema szüntethető meg digitálisszal, de még nem értette meg az összefüggést a digitálisz szívhatása és diurétikus hatása között. Ez utóbbi összefüggés felismerése Ferrier nevéhez fűződik (1799). A digitálisz-glikozidok izolálása a XIX. században kezdődött, de vegyi szerkezetük csak a XX. században tisztázódott.

Kémiai szerkezet szempontjából minden szívglikozid cukormentes része az ún. genin vagy aglikon egy szteroid vegyület, amelyben a 17-es C atomhoz kapcsolódnia kell egy telítetlen laktongyűrűnek. A hatás jellegét meghatározó genin 3-as C-atomjához kötődik a cukorrész, mely általában a hatást erősíti. A glikozidok szteránvázának a gyűrűi olyan konfiguráció szerint helyezkednek el térben, amelyet még a mai napig sem sikerül teljességében reprodukálni szintetikus úton. A szívglikozidok általános szerkezetét az ábra mutatja (1.9 ábra).



1.9 ábra: A szívglikozidok kémiai szerkezete

A piros gyűszűvirág (Digitalis purpurea) levelek natív glikozidái molekuláiban a geninhez 3 molekula digitoxóz (egy metilpentóz) és 1 molekula glukóz kapcsolódik. Terápiásan legnagyobb fontosságú az A-glikozid, amelyből száradás közben enzimhatásra lehasad a glukóz, és így képződik a **digitoxin** kristályos szívglikozid, amely aglikonja az ú.n. digitoxigenin. A terápiában használatos készítmények ezt a stabil szívglikozidot tartalmazzák. A **digitoxin** tehát digitoxigenin + 3 mol digitoxóz.

A gyapjas gyűszűvirág (Digitalis lanata) levele a lanata-glikozidokat, vagyis lanatozidokat tartalmazza.

A lanatozidok szerkezete hasonlít a purpurea-glikozidokéhoz, de molekuláikban a cukorrész mellett ecetsav is található. Így a lanatozid-A a purpurea-A glikozidnak acetilált származéka. A terápiás szempontból legfontosabb **C-lanatozid** sajátos aglikonja a digoxigenin, amely abban különbözik a digitoxigenintől, hogy a 12-es C atomhoz egy OH-csoport kapcsolódik. Ezen natív lanataozidból glukóz és ecetsav lehasadásával keletkezik a **digoxin** (digoxigenin és három molekula digitoxóz). A digoxin a

legfontosabb és leggyakrabban alkalmazott szívglikozid. A **deslanosid** egy mesterségesen nyert glikozid, melyet az acetilcsoportnak a lanatozid-C-ről való lehasításával állítottak elő.

Szívglikozidokat tartalmazó növények a Scilla maritima, Convalaria majalis, Nerium oleander stb. Legfontosabbak a forró égövi strophantus fajok (Strophantus ratus, Strophantus kombe) amelyek magvaiban található glikozidok a g-sztrofantin vagy ouabain és a k-sztrofantin..

Létezik egy olyan elképzelés is, miszerint a szervezet önmaga is termel digitálisz-szerű anyagot. Szent-Györgyi Albert a következőket írta 1953-ban: „Nem lepődhetünk meg, ha bármely sejtben digitálisz-szerű anyagot fogunk találni. A digitálisz-szívglikozidok –ha szabad ezt mondanom- nem gyógyszerek, hanem szervezetünk egy hiányzó anyagának helyettesítői, amelyeknek fő szerepük van a legfontosabb élettani szabályozások egyikében". Később sikerült később kimutatni egy natriuretikus, vérnyomásemelő anyagot a szervezetben, amelynek hatásai hasonlítottak az ouabainéhoz, ezért az irodalomban „ouabainszerű" anyagnak, később az „endogén digitálisz-szerű faktor"-nak (EDLF) elnevezték. Számos próbálkozás után 1991-ben sikerült kimutatni, hogy az EDLF azonos az ouabainnal és a mellékvesekéreg sejtjei termelik. Ez olyan hormonnak tekinthető, melynek fontos szerepe van a keringési rendszer, valamint az aldoszteronelválasztás szabályozásában és a neurotranszmisszióban. Szent-Györgyi Albert elképzelése tehát beigazolódott. Minden bizonnyal számos olyan fontos élettani szereppel bíró anyag létezik még az emberi szervezetben amely felfedezésre vár.

A szívglikozidok alapvető *farmakológiai hatása* a szívizom-összehúzódás erejének fokozása, valamint a szívfrekvencia csökkentése. Hatásuk egyedülálló, mivel a többi pozitív inotrop hatású szer általában tachikardizál. Ezért váltak a szívglikozidok a krónikus szívelégtelenség alapgyógyszereivé. Kardiális és perifériás hemodinamikai hatásaik elsősorban közvetlenül a szív munkaizomzatára, ingerképző és ingerületvezető rostjaira gyakorolt befolyásuk következményei.

Pozitív inotrop hatás. A digitálisz a dózistól függően növeli a szívizom kontraktilitását úgy a pitvar, mint a kamra szintjén, ez a kamrán szembetötlőbb, mert ott jóval több izomrost található. Izolált szívkészítményen vizsgálva, a digitáliszok növelik a szistolés összehuzódások erejét, sebességét és amplitudóját, ezáltal a szív tökéletesebben kiürül a diasztolé alött. Egészséges szívizmon is kialakul a pozitív inotrop hatás, de a perctérfogatot nem változtatja lényegesen. Szívelégtelenségben viszont a pozitív inotrop hatás eredményeként nő a perctérfogat, az ejekciós frakció, csökken a végdiasztolés nyomás és térfogat és a centrális vénás nyomás. A szívmunka javulása következtében javul a perifériás keringés és oxigénellátás, nő a diurézis és megszünik légszomj. A perifériás keringés javulásának eredményeként csökken a szimpatikus tónus, .

tágulnak az erek, noha a glikozidák közvetlenül növelnék az érfalak tónusát. Mindez hozzájárul a keringés élénküléséhez, a diurézis fokozódásához és az ödémák csökkenéséhez. A megnövekedett inotropizmus káros is lehet aorta stenosisban, vagy hypertrophiás cardiomiopathiában, amikor a digitáliszok csökkentik a perctérfogatot azáltal, hogy növelik az obstrukciót.

- *Negativ chronotrop és dromotrop hatás.* A szívglikozidok fokozzák a paraszimpatikus tónust. Ez egyrészt a vagusközpont izgatásának, másrészt a szívizom acetilkolin iránti érzékenysége növelésének, illetve a szimpatikus tónus csökkentésének, valamint az ingerképző sejteket érintő direkt hatásának következménye. A fokozott vagustónus eredménye, a bradikardia és az atrioventricularis ingervezetés gátlása mellett, a pitvari rostok refrakter szakának a rövidülése, mely utóbbi a pitvarlebegésnek pitvarfibrillációvá való átalakulását eredményezi. Atropin-előkezelés e hatásokat felfüggeszti. A szívglikozidok az ingervezetést közvetlenül is gátolják (negatív dromotrop hatás), növelve a refrakter periódust az atrioventricularis csomó területén. Ez a hatás pitvarlebegésben és -fibrillációban meggátolja a szapora pitvari ingerek kamrára történő átjutását, vagyis védi a kamrát a túl szapora ingerektől. Az atrioventricularis ingervezetés nagyfokú gátlása azonban részleges, sőt teljes AV-blokkot is eredményezhet.
- *Pozitív bathmotrop, aritmogén hatás*. A szívglikozidok fokozzák az ectopiás ingerképzést ami aritmiához vezethet. Az ectopiás gócok ingerlékenységét növelik, a kamrai munkaizomzat refrakter ideje rövidül, 1-1 akciós potenciál után utódpolarizáció lép fel. A toxikus hatások közé tartoznak az atrioventriculáris átvezetés zavarai, másod-, harmadfokú AV-blokk melett, idő előtti kamrai válaszok, bigeminiás extraszisztolék, kamrai tachikardia és végül fibrilláció, tehát csaknem az összes formája az aritmiáknak.

  Az EKG-n bradikardia, a P-R távolság megnyúlása, a Q-T tartam rövidülése, S-T szegmens subdeniveláció, a T-hullám ellaposodása, illetve inverziója figyelhető meg.
- *Extrakardiális hatások.* A szívglikozidok növelik a diurézist, mert javul a vérellátás, csökkentik a *vesében* a reninfelszabadulást a vese Na^+-pumpa gátlása révén. Túladagoláskor a *szemen* a Na/K ATP-áz gátlásának következményeként színlátászavar (discromatopsia) jelentkezik, leggyakrabban zöldlátás. Ugyanez az alapja a K^+ -tartalom csökkenésének a harántcsíkolt izmokban, amely gyengeséggel és izomfájdalommal jár. A *gyomor-bél rendszeren a* szívglikozidok émelygést, hányást, hasmenést válthatnak ki. A hánytató hatás főleg a nyúltagyi chemosensitiv triggerzóna izgalmán keresztül alakul ki. Más k*özponti idegrendszeri hatásként* a chemoreceptor-zóna ingerlése, dezorientáció, hallucinációk, izgatottság, görcsök jelentkezhetnek.

A szívglikozidok *molekuláris hatásmechanizmusának* alapja a Na^+/K^+ ATP-áz gátlása. A Na^+/K^+ pompa dózisfüggő gátlása eredményeként a sejtekben növekszik a Na^+ és csökken az intracelluláris K^+ koncentrációja. A Na^+ koncentrációjának sejten belüli növekedése aktiválja a Na^+/Ca^{2+} cserét, amely Na^+-t visz ki és Ca^{2+}-t visz be a sejtbe. Ez a csere 3:1 arányban történik a Na^+ javára. Ezzel párhuzamosan növekszik a Ca^{2+} felszabadulás a sarcoplasmás retikulumból és ugyanakkor megnő a beáramlás a lassú transzmembrán Ca^{2+} csatornákon keresztül is. A jelentős intracelluláris Ca^{2+}-szint növekedés minden egyes szisztolé alkalmával magyarázza a szívizomrostok összehúzódóképességének fokozódását. Az intracelluláris Ca^{2+} koncentráció növekedés és K^+ szint csökkenés által okozott alacsonyabb nyugalmi membrán potenciál lehet az oka az ektopiás automatizmus megjelenésének (1.15 Táblázat).

A szívglikozidok hatását befolyásolják: a beteg klinikai állapota, az életkor (az időskorral járó extracelluláris tér változása, vese- és egyéb szervek elváltozásai), más betegségek, egyéb gyógyszerek különösen egyes elektrolitzavarok fokozzák a hatásukat - a hiperkalcémia és hipokalémia jelentősen növeli a szívglikozidok toxicitását, ezért nem társíthatók Ca^{2+} -al.

A szívglikozidok hatásszélessége kicsi. Így már a terápiás dózis kismértékű túllépése, vagy maga a nagyobb terápiás dózis is hajlamosító tényezők egyidejű fennállása esetén vagy a digitálisz iránti nagyobb fokú egyéni érzékenység miatt, gyakran súlyos, akár az életet veszélyeztető *intoxikációt* okozhat. A mérgezés első tünetei a hányinger, hányás, izomfájdalmak, színlátászavar, pszichés zavarok. Ezeket követik a szívtünetek: bradikardia, bigeminia, más aritmiák. Megjegyzendő, hogy a tünetek jelentkezésének fenti sorrendje nem kötelező, közülük bármelyik lehet a mérgezés első jele.

Az *intoxikáció kezelése*: az első logikus teendő a szívglikozidok adagolásának megszüntetése. Ezt követi **K^+-oldat**, **atropin, lidokain vagy fenitoin** adagolás az aritmia jellegétől függően. Egy pace-maker átmeneti alkalmazása is szóba jöhet. A súlyosabb esetekben specifikus **digoxin ellenes antitesteket** alkalmaznak, amelyek az elnevezésükkel ellentétben, a legtöbb digitálisz glikozida ellen hatékonyak.

Javallatok:

- szívelégtelenség pitvari fibrillációval;
- pitvari lebegés, fibrilláció (kiegészítő kezelésként);
- akut szupraventrikuláris tahikardia (gyakran társítják más szerekkel);
- súlyos krónikus dekompenzáció (NYHA III—IV. stádium, ACE-gátlókkal és diuretikumokkal)

Ellenjavallatok:

- hipertrophiás cardiomyopathia és aorta stenosis

- a Wolff—Parkinson—White-szindróma bizonyos formái,
- A-V nodális blokk;
- digitáliszintoxikáció gyanúja;
- diasztolés működési zavar.

Részleges ellenjavallatok:

- akut miocardiális infarktus;
- akut miocardiális isémia;
- szinusz bradikardia, szinuszcsomó-betegség;
- A-V vezetést gátló egyéb gyógyszerek (verapamil, diltiazem, béta-blokkolók, amiodaron);
- digitálisz érzékenységét fokozó állapotok (hipokalémia, mixödéma, krónikus tüdőbetegség);
- veseelégtelenség;
- cardioversio.

Farmakokinetikai tulajdonságaik szempontjából a szívglikozidok lényegesen különböznek. A 1.15 táblázat tünteti fel a legfontosabb glikozidok sajátosságait.

1.15 Táblázat: A fontosabb szívglikozidok farmakokinetikai sajátosságai

	DIGITOXIN	DIGOXIN	STROFANTIN
Liposzolubilitás	Magas	Átlagos	Alacsony
Felszívódás a tápcsatornából (%)	>90	~75	0
t $^{1}/_{2}$ (óra)	168	40	21
Kötődés a plazmafehérjékhez	>90	20-40	0
Eloszlási térfogat (l/kg)	0,6	6,3	18
Terápiás plazmakoncentráció (ng/ml)	>10	0,5-1,5	0,4-0,6
Toxikus plazmakoncentráció (ng/ml)	>20	>2	
Metabolizáció (%)	>80	<20	0
Kiürülés a vesén keresztül (%)	20	80	Teljes mennyiség

A *készítmények* közül ma már szinte csak a digoxint és a digitoxint alkalmazzák.

A **Digitoxin** hatása lassan alakul ki és hosszú ideig tart. Adagolása kizárólag szájon keresztül történik. Veseelégtelenségben helyettesíti a digoxint, mivel főleg az epével ürül, enterohepatikus cirkuláció

közben. Májbetegségben kerülni kell. A fő farmakokinetikai paramétereket lásd fennebb, illetve az adagokat alább.

A **Digoxin** per os és injektábilis formában is alkalmazható, O.25 mg -os tabletták, illetve O,5 mg -os fiolák formájában. Hatása hamarabb kialakul mint a digitoxin esetében, ezért gyors digitalizálásra is alkalmas. Mivel főként a vesén keresztül ürül, veseelégtelenségben a plazmaszinthez mérten változtatni kell az adagokat, vagy helyettesíteni digitoxinnal. Az adagokat alább említjük, az egyéb paramétereket fentebb tárgyaltuk.

Minthogy a szívglikozidok terápiás hatásszélessége igen kicsi, azaz a telítő és a toxikus dózis közti határ bizonytalan és a betegek glikozidérzékenysége nagyon változó, a szívglikozidok adagolását egyénre szabva kell meghatározni. Vérplazma-szintjük mérése indokolt túladagolás gyanúja esetén.

Az *adagolás* történhet szájon keresztül vagy iv. injekció formájában, a beteg állapotától függően. Telítő adagnak nevezzük azt a teljes dózist, amely szükséges ahhoz, hogy a szívizom felhalmozza a kompenzációhoz szükséges digitáliszmennyiséget. Fenntartó adag pedig az a napi mennyiség, amellyel ezt a kumulálódott hatást fenn lehet tartani, vagyis ez az eliminációval lépést tartó adag. Meg lehet különböztetni a gyors digitalizálást, amikor sürgősségi esetben a hatás eléréséhez nagyobb dózist, “telítő adagot” alkalmaznak 1-3 napig, napi 3-4 adagra elosztva (**digoxin** napi 0,5-1,2 mg iv., 0,5-1,5 mg orálisan, **digitoxin** napi 0,2 mg 3 részletben), majd fenntartó adaggal folytatják. Gyors digitalizálásnál gyakran kell ellenőrizni a plazmaszintet. Gyakoribb a másik lehetőség a lassú digitalizálás, amikor a terápiás hatáshoz szükséges adagot hosszabb idő alatt adjuk be (4-5 nap), ehhez néha elég csak a fenntartó dózis alkalmazása vagy kombinált adagolási mód (első két nap nagyobb adag, amleyet a fenntartó adag követ, pl. digoxin esetében 2-szer 0,5 mg két napig, majd 0,25 mg fenntartó adag).

A leglényegesebb *gyógyszerkölcsönhatások* a szívglikozidok és bizonyos ionok (Ca^{2+}, K^{+}) között léphetnek fel. A **Ca^{2+}**, amint már említettük, szinergista a szívglikozidokkal ezért a Ca^{2+}-szint emelése jelentősen megnöveli a digitálisz terápiás, de toxikus hatásait is. A kölcsönhatás szempontjából a hiperkalcémiát okozó gyógyszerek (**Ca-sók, D- vitamin, tiazid diuretikumok**) és állapotok (dialízis, tumor) a legfontosabbak. A **K^{+}** esetén antagonista hatás jelentkezik, ugyanis a digitálisz és a K^{+} között vetélkedés van a transzport-ATP-hez való kötődésért. Így a K^{+}- túlsúly gátolja a szívglikozidok hatásait, beleértve a toxikus hatásokat is, viszont a hipokalémia elősegíti ezeket.

Minden gyógyszer, amely katekolamin felszabadulást okoz, érzékenyíti a szívizmot a digitálisz aritmogén hatása iránt. Bekövetkezhet farmakokinetikai kölcsönhatás a felszívódásnál **kolesztiramin, tumorellenes szerek, antiacidumok** esetében, melyek gátolják a digoxin felszívódását, míg az **erythromicin, tetraciklinek** elősegíthetik (a metabolizmusban szerepet játszó bélflóra pusztításával)

azt. Legismertebb a kölcsönhatás a **kinidin** és digoxin együttadásakor. A kinidin megváltoztatja a digoxin kiürülését, aminek eredményeképpen a digoxin vérszintje kétszeresére emelkedhet. Kevésbé hat a kinidin a digitoxin kinetikájára, bár hatására ennek a szívglikozidnak is megnyúlhat a felezési ideje. Megemelkedhet a digoxin vérszintje **amiodaron, propafenon** és kis mértékben **verapamil** alkalmazásakor is. A metabolizmus serkentésével csökkenti a szérum digoxinszintjét a **rifampicin** és a **cimetidin**. A vesekiválasztás fokozásával pedig a pajzsmirigy-túlműködés és a **sulfasalazin** csökkentheti a digoxin vérszintjét.

3.1.2. Szimpatomimetikumok és a cAMP-szintet növelő pozitív inotrop szerek

A digitálisz jelentős toxicitása, kis terápiás szélessége egyéb, nem-glikozid típusú pozitív inotrop gyógyszer kifejlesztését is szükségessé tette. A szívglikozidokhoz hasonlóan, ezen szerek döntő többsége is végső soron az intracelluláris szabad Ca^{2+} -koncentráció növelése révén fokozza a szívizom kontraktilitását. Hatásmechanizmusuk azonban eltér a digitáliszokétól: az intracelluláris ciklikus-adenozin-monofoszfát (cAMP)-szint emelése útján, annak közvetítésével jön létre (β1- izgatók, foszfodiészteráz gátlók). Szívelégtelenségben ugyanis csökken a szívizomsejtek cAMP-szintje, ami többek között összefügg azzal, hogy csökkent a működő β1- receptorok száma, továbbá azzal is, hogy a second messengerek közül (stimuláló Gs és gátló Gi) a gátló Gi-protein hatása dominál. Ezek alapján a miocardium csökkent kontraktilitását a β1-adrenerg receptor-G protein-adenilátcikláz rendszer serkentésével és a képződött cAMP lebomlásának késleltetésével, vagy a kettő kombinációjával állíthatjuk helyre.

β1- receptor izgató szimpatomimetikumok

A szimpatomimetikumok azon része jön számításba, amelyek viszonylag szelektíven képesek aktiválni a szívizom β1-receptorait, s ezáltal úgy idéznek elő kontraktilitás növekedést, hogy nem, vagy alig fejtenek ki olyan hatásokat amelyek a nem szelektív szimpatomimetikus szerekre jellemzőek és a szív pumpafunkciójának elégtelensége esetén különösen károsak (α1-receptor izgalom okozta jelentős érszűkületet, ill. utóterhelés fokozódást). A két leggyakrabban használt β1- agonista a **dobutamin** és **dopamin**, amelyek alkalmazása azonban gyakorlatilag csak a rövid távú, sürgősségi, intravénás pozitív inotrop terápiára korlátozódik. Kedvező, sokszor életmentő hatásuk mellett ezen szerek

alkalmazása sem veszélytelen: megnövelik a szív oxigénigényét és akár tachiaritmiát is okozhatnak. Hosszabb adagolásuk csökkenti a szív β1- receptorainak sűrűségét, ami tachyphylaxiában is megnyilvánulhat. E két gyógyszert részletesen tárgyaltuk a VIR –szimpatomimetikumok fejezetében.

Foszfodiészteráz gátló szerek

A foszfodiészteráz enzim gyógyszeres gátlása csökkenti a cAMP lebomlását, s ez a cAMP-intracelluláris felhalmozódása révén a szívizomban az intracelluláris szabad Ca^{2+}-szint növekedéséhez, pozitív inotrop hatáshoz, az erekben viszont dilatációhoz vezet. Ez a kettős hatás szívelégtelenségben hemodinamikailag nagyon kedvező lehet. Az erek simaizmának a foszfodiészteráz gátlók hatására létrejövő elernyedése (a szívizomban észlelhető összehúzódóképesség növekedéssel szemben) a cAMP eltérő szerepével magyarázható: az erekben ugyanis a cAMP többek között gyorsítja a kontrakcióhoz (aktin-miozin interakcióhoz) szükséges miozin - kináz inaktiválódását. A β_1-adrenerg izgató szerekhez hasonlóan, a foszfodiészteráz gátlók is a szívelégtelenség akut kezelésében váltak be, krónikus alkalmazásuk során terápiás hatásuk gyengének bizonyult, mellékhatásaik (a szív oxigénigényének növekedése, veszélyes tahiaritmiák fellépése) használatukat jelentősen korlátozzák.

- Metilxantinok

Közismert növényi termékek (tea, kávé, kakaó) hatóanyagai. Komplex farmakológiai hatásaik (értágító, vizelethajtó, hörgőtágító, pszichostimuláló) mechanizmusa összetett: adenozin-receptor antagonista voltuk mellett a foszfodiészteráz gátlása is szerepet játszik. Ennek következtében régebben, a jelentős pozitív inotrop hatású metilxantinokat, mint a **theophyllin**t és mesterséges származékát, az **aminophyllin**t gyakran használták akut balszívfél-elégtelenség, ill. tüdőödéma kezelésére. Az ilyenkor észlelhető kedvező hatásban értágító sajátosságuk is nagy szerepet játszik. Krónikus szívelégtelenségben hatásuk nem kielégítő. E két hatóanyagot főleg hörgi asztma kezelésére használják, ezért a megfelelő fejezetben részletesen tárgyaljuk majd.

- Bipiridinek

Az amrinon és a milrinon jelentős cAMP-specifikus foszfodiészteráz (III. típus) gátló szintetikus bipiridin-származékok, pozitív inotrop és értágító hatással. Az akut szívelégtelenség kezelésére,

intravénás perfúzió formájában használatos szerek, növelik a perctérfogatot, csökkentik a megnövekedett jobb pitvari telítőnyomást és a perifériás érellenállást.

A bipiridinszármazékok közül először az **amrinont** alkalmazták szívelégtelenségben. Kedvező akut hatása főleg más szerekre (pl. digitáliszra) refrakter és dobutaminnal vagy dopaminnal szemben tachyphylaxia folytán érzéketlenné vált esetekben, továbbá áthidaló kezelésre szívtranszplantációra váró betegeken egyértelműen bizonyított. Mellékhatásai jelentősek: tachiaritmia, hipoxiás szívizomkárosodás, thrombocytopenia, májfunkciós zavarok. Tartós kezelésre nem alkalmas.

A **milrinon** nemcsak kémiai szerkezete, hanem szívelégtelenségben kifejtett akut hatásai szempontjából is hasonló az amrinonhoz. Kedvezőbb sajátossága, hogy nem okoz thrombocytopeniát. Főként egyéb szerek iránt rezisztens szívelégtelenség rövid távú kezelésére használják, de kedvező a hemodinamikai hatása szívműtétet követően is. Mintegy hússzor hatékonyabb, mint az amrinon. Krónikus kezelésre nem alkalmazzák, mivel terápiás hatása nem bizonyult tartósnak, ugyanakkor súlyos aritmiákat okozott és növelte a mortalitást.

3.1.3. Kálciumérzékenyítő szerek

Újabban olyan ígéretes, új típusú pozitív inotrop szerek előállítására is sor került, amelyek a szívben, terápiás koncentrációban elsődlegesen a miofibrillumok kálciumérzékenységét fokozzák, ily módon a miocardium kontraktilitását az intracelluláris Ca^{2+}-szint növelése nélkül képesek fokozni. Az intracelluláris szabad Ca^{2+}-szint növelése útján ható pozitív inotrop szerek (digitálisz, β_1-receptor izgatók, foszfodiészterázgátlók) a szívizomsejtek kalciummal történő túlterhelésének következtében mind aritmogének lehetnek. Részben emiatt, részben azért, mert főként az ischémiás eredetű szívelégtelenségben csökken a kontraktilis szívizomfehérjék kalciumérzékenysége, kiterjedt és ma már sikeresnek tekinthető kutatómunka indult meg olyan szerek kifejlesztése érdekében, amelyek az intracelluláris Ca^{2+}-koncentráció emelése nélkül, a miofibrillumok kalciumérzékenységének fokozásával képesek a szívizom kontrakciós erejét fokozni, ill. a szívelégtelenségben csökkent miofibrilláris kálciumérzékenységet helyreállítani. A kálciumérzékenység fokozásától emellett nemcsak aritmia mentes, hanem energiakímélő, tachikardiával nem társuló pozitív inotrop hatást lehetett remélni, szemben a Ca^{2+}-szint növelésével kiváltott energiaigényes pozitív inotrop hatással. Az utóbbi esetben ugyanis extra-energiára van szükség a szisztolé alatt a mioplazmában felszaporodott többlet Ca^{2+} visszapumpálására az intracelluláris raktárakba, mindenekelőtt a sarcoplasmás reticulumba, annak érdekében, hogy a diasztolé alatti relaxációhoz szükséges, a fiziológiáshoz közel álló, alacsony

Ca^{2+}-szint létrejöjjön. Az ún. “tiszta" kalciumérzékenyítők hátránya lehet, hogy csökkenthetik a szívizomrelaxáció sebességét, azaz tovább nyújthatják a szívelégtelenségben többnyire amúgy is elhúzódó diasztolé időtartamát. Ezt azonban egyidejű foszfodiészteráz gátlás vagy egyéb mechanizmusok ellensúlyozhatják.

A kalciumérzékenyítők farmakológiai jellegzetessége, hogy a Ca^{2+}-koncentráció pozitív inotrop hatásgörbéjét balra tolják, azaz jelenlétükben a Ca^{2+} kontrakciós erőt fokozó hatása megnő.

A **pimobendan** a troponin-C Ca^{2+} iránti affinitásának növelése révén fokozza a kontraktilis fehérjék kalciumérzékenységét és már terápiás adagban gátolja a foszfodiészteráz enzimet is. Mindezek eredményeként növeli a szívizom kontrakciós erejét és nem befolyásolja a relaxáció sebességét, ill. a diastolés időt, nem okoz tahikardiát. Krónikus szívelégtelenségben, per os adagolva növeli a terhelési kapacitást, de terápiás szélessége kicsi, ami feltehetően foszfodiészteráz gátló sajátosságával függ össze.

A **levosimendan** a troponin-C-hez kötődik és annak azt a konformációját stabilizálja, amely az aktin-miozin kölcsönhatáshoz (kontrakcióhoz) szükséges. A szívizom kontrakciós erejét növeli, de a relaxációt nem befolyásolja. Az utóbbi hatás, a pimobendánéval ellentétben, nem foszfodiészteráz gátlás következménye, hanem arra vezethető vissza, hogy a levosimendan a troponin-C-hez Ca^{2+}-függő módon kötődik, szisztolében (magas Ca^{2+}-szint esetén) erősen, diasztolében (alacsony Ca^{2+}-szint mellett) nem vagy alig kapcsolódik. Végső soron az intracelluláris szabad Ca^{2+}-koncentráció megváltoztatása nélkül is képes az elégtelen szívizomsejtek összehúzódását fokozni. Egyéb, nem digitálisz típusú pozitív inotrop szerekkel szemben az az előnye, hogy nem okoz tachiaritmiát és adagolása nem vezet tachyphylaxiához. Foszfodiészteráz gátló hatása gyenge, viszont aktiválja az erek ATP-függő K^{+}-csatornáit. Elsősorban ennek tulajdonítható az értágító hatása (főként a vénák szintjén). Intravénásan adagolva, a súlyos krónikus és infarktus okozta akut szívelégtelenségben növeli a perctérfogatot, csökkenti a pulmonáris nyomást, a perifériás érellenállást és a mortalitást. Per os adagolva kedvező hemodinamikai hatást fejt ki, de hosszú távú alkalmazásának eredményessége még kivizsgálás alatt áll.

A **vesnarinone** egy kinolinon-származék, egyedülálló hatásmechanizmussal. Elektrofiziológiai sajátosságai alapján a III. osztályú antiaritmiás szerekhez hasonlít. Növeli az intracelluláris Na^{+}-szintet a Na^{+}-csatorna nyitott állapotának fokozása révén. Enyhe foszfodiészteráz gátló hatása révén fokozza a Ca^{2+}-beáramlást. Gátolja a tumornekrózis-faktor (TNF) képződését, csökkenti a pangásos szívelégtelenségben emelkedett interleukin-6, valamint a citokinek szintjét. Csökkenti a

szívfrekvenciát, nyújtja az akciós potenciált a késői K^+-áram gátlása révén. Legsúlyosabb mellékhatása a neutropénia.

3.2. Nem pozitív inotrop hatású szerek

Széleskörű klinikai vizsgálatok igazolták, hogy számos pozitív inotrop hatás nélküli, extrakardiális támadáspontú szer ill. szercsoport alkalmazása szívelégtelenségben jelentősen javítja az életminőséget és növeli a túlélést. Ezen gyógyszerek használatának indítéka az, hogy bővülő ismereteink szerint a szívelégtelenségben fellépő kompenzatorikus mechanizmusok révén olyan eltérésekkel kell számolni, amelyek terhelik a szívet és tovább csökkentik teljesítőképességét. Az újabb nem-pozitív inotrop szerek ma már igen elterjedtek a szívelégtelenség kezelésében, hatékonyan csökkentve a mortalitást, ezért különleges figyelmet igényelnek. A gyógyszerek részletes leírása a hipertónia kezelésénél megtalálható, ezért az alábbiakban csak felsoroljuk őket:

- **Diuretikumok:** húgyhajtó szereket régóta használtak kardiotonikumokhoz társítva a kardiális ödéma lecsapolására.
- Az **ACE-gátlók** krónikus szívelégtelenségben létrejövő kedvező, a morbiditást és mortalitást is csökkentő hatásai a következők: a perifériás érellenállás és ezáltal az utóterhelés csökkentése, az aldoszteron-szekréció gátlása folytán a só- és vízvisszatartás, ennek következtében az előterhelés mérséklése, a kötőszöveti proliferáció ill. a szív és az erek szöveti átszerveződésének („remodeling”) gátlása, a noradrenalin-felszabadulást elősegítő szöveti angiotenzin szintjének csökkentése révén a szimpatikus aktivitás fékezése. Az **angiotenzin II (AT_1)-receptor blokkolók** hasonló eredményt adnak.
- A **vazodilatátorok** közül az arteriola tágító **dihidralazin** és a venodilatátor **izoszorbid dinitrát** kombinált adagolása nagyon hatékonynak bizonyult krónikus, de főleg akut szívelégtelenségben.
- A **β-blokkolók** közül a vazodilatátor sajátsággal is rendelkező **carvedilol** és **celiprolol**, továbbá a kardioszelektív (β_1-receptor blokkoló) **metoprolol** és **bisoprolol** tartós adagolása krónikus szívelégtelenségben csökkentette a mortalitást. Megjegyzendő, hogy nemrég még tilos volt a ß-blokkolók alkalmazása szívelégtelenség esetén.

4. A szívütem-zavarok gyógyszerei

Az ipari államokban ma a vezető halálok az ún. hirtelen szívhalál. Magyarországon a legújabb statisztikák szerint minden 30. percben meghal valaki kamrai ritmuszavar következtében, ami a hirtelen szívhalál leggyakoribb oka. Az A.E.Á.-ban évente félmillió ember hal meg szívritmuszavar következtében (kb. ugyanennyi volt a II. világháborús embervesztessége is).

4.1. Az aritmiák keletkezésének mechanizmusai

A szívritmuszavar (aritmia) az ingerképzés és az ingerületvezetés zavarain alapuló kóros szívműködést jelenti. Az ingerképzés illetve a szívfrekvencia-módosulása bekövetkezhet a szív nomotop (sinuscsomó) vagy heterotop (AV csomó, His és Purkinje-rostok) ingerképző helyeinek túlzott aktivitása eredményeképpen, ez a normális automácia megváltozását jelenti, ami általában cAMP-függő folyamatok következménye. Aritmia kiindulhat azonban kóros, túlfeszített vagy részlegesen depolarizált rostokból is, ez a kóros automácia. A kóros ingerképzés sajátos formája a triggerelt aktivitás, ami azt jelenti, hogy egy kiváltó (triggerelő) akciós potenciál szükséges az automácia kiváltásához.

A triggerelt aktivitásnak két formáját lehet elkülöníteni:

a.) Korai utódepolarizáció (early afterdepolarisation=EAD)

Oka a túlzottan hosszú repolarizáció, amely lehet veleszületett (hosszú QT-szindróma) vagy szerzett. Nagyfokú bradikardia, bizonyos gyógyszerek, hipokalémia okozhat hosszú repolarizációt. Ez a folyamat főleg a Purkinje-rostokat vagy az epikardiálisan elhelyezkedő szívizomrostokat érinti.

Lényege, hogy még mielőtt a repolarizáció teljes lenne, újabb depolarizációs hullám indul el. Ennek következtében extraszisztolé vagy kaotikus kamrai tachikardia (torsade de pointes) alakul ki.

Molekuláris alapját a Ca^{++} - áram újraaktiválódása és a Na^{+}- csatornák újraaktiválódása képezi. Ennek farmakológiai vonatkozása abban áll, hogy általában a Ca^{++} - és a Na^{+}- csatornákra ható szerek a hatékonyak.

b.) Késői utódepolarizáció (delayed afterdepolarisation=DAD)

Oka, hogy az aritmogén depolarizációs hullám az előző akciós potenciál lezajlása után keletkezik. Ha amplitúdója eléri a küszöbértéket, extraszisztolé, tahiaritmia jön létre. A folyamat molekuláris alapja a sejtek Ca^{++} - al való túltelítődése (Ca-overload), ami általában isémia vagy digitálisz intoxikáció alapján jön létre.

Az ingerületvezetés zavara alapján keletkező aritmiák magyarázata a reentry (visszalépő, recirkulációs) mechanizmus. A szívizomban számtalan alágazódó körpálya un. reentry pálya létezik, hiszen a szívizom elektromos szempontból összefüggő szinciciumot képez. A mechanizmus alapja, hogy ha a sérült szívizom szintjén a refrakter szak nem elég hosszú a körbefutó ingerület érkezéséhez képest, megtörténhet az ingerület körbeforgása. Egyirányú blokk esetében az ingerületvezetés az egyik ágon anterográd irányból gátolt, ezért a rost retrográd irányból ingerlődik, ha a retrográd vezetés kellően lassú, akkor, megtörténhet, hogy a refrakter szak végetérését követően a rost újraaktiválódik. Következésképpen a reentry aritmiákat az ingerületvezetés további gátlásával vagy a refrakter szak megnyújtásával lehet kezelni.

4.2. Farmakológiai vonatkozások a ritmuszavarok kezelésében

Az aritmiák gyógyszeres kezelése bonyolult mechanizmusokon alapszik. Az antiaritmiás gyógyszerek általában gátolják a kóros ingerképzést, csökkentik az ingerületvezetést és a szívizom ingerlékenységét, növelik a refrakter periódus hosszát. A hatásmechanizmusban alapvető fontossága van a szívizomsejtek membránpotenciálját és akciós potenciálját (AP) meghatározó Na^+-, Ca^{++} -, K^+ - csatornák szelektív gátlásának. Ezzel kapcsolatban utalunk arra, hogy a Na^+-, csatornának alapvető élettani szerepe van az ingerületi folyamatban, az inger által kiváltott gyors depolarizációban (az AP „O" fázisa) és az ingerületvezetésben. A Ca^{++} - csatorna működése sajátosan a pace-maker sejtek AP-jának létrejöttében vesz részt, különben az AP platófázisában („2") jelentős. A K^+ - catornák közül a legjelentősebbek az AP repolarizációs fázisában („3") meghatáozóak és a diasztolés membránpotenciál alakulásához is hozzájárulnak.

Az antiaritmiás gyógyszerek hatása függ a szívműködés illetve a kóros ingerületek frekvenciájától. Ugyanis a Na^+ - csatornák három állapotban: nyugalmi (zárt), aktív és inaktív állapotban lehetnek. A gyógyszerek affinitása kötőhelyükhöz pedig a csatorna pillanatnyi állapotától függ. Az affinitás nagy aktív és inaktív állapotban, míg nyugalmi állapotban nagyon csekély. Ennek a következményeként szapora működés (tachiaritmia, korai extraszisztolé) esetén a Na^+ - csatorna-gátló szerek hatása erős (ún. use-dependencia) a normális frekvenciához képest. Előfordul un. fordított use-dependencia: a K^+ - csatorna-gátló szerek jobban nyújtják a repolarizációt alacsony szívfrekvenciánál.

Jelentős különbség adódik az egyes Na^+ - csatorna-gátló szerek között is amiatt, hogy a receptorhoz kötődési és az az arról való leválási sebességük un. kinetikájuk nem egyforma. Ebben a takintetben megkülönböztethetők a gyors, közepes és lassú kinetikájú szerek.

4.3. Az antiaritmiás gyógyszerek hatásmechanizmus szerinti osztályozása

Az antiaritmiás szerek többféleképpen osztályozhatók, legelfogadottabb Vaughan Williams (oxfordi farmakológus, 1970) beosztása, aki az antiaritmiás szereket a szívelektrofiziológia szempontjai szerint csoportosítja. Ma is a szereknek ezekbe az osztályokba történő sorolása tekinthető a legfontosabb osztályozási rendszernek. De, ez az osztályozás sem tökéletes, mert egy-egy szernek több osztályba tartozó tulajdonságai lehetnek. Számos ütemzavar esetén az intenzív kutatások ellenére sem sikerült a biztosan hatékony terápiát kifejleszteni, sőt, az egyes antiaritmiás szerek maguk is aritmogén (proaritmiás) hatással rendelkeznek, emiatt a szívritmuszavarban szenvedő betegek túlélési arányát nem sikerült jelentősen megnövelni. (6.16 Táblázat)

1.16 Táblázat: A Vaughan Williams féle osztályozás

	Molekuláris hatás	**Sejthatás**	**EKG-hatás**
I. osztály	- membránstabilizáló hatással rendelkező helyi érzéstelenítők tartóznak ide - csökkentik a szarkolemmán átfolyó Na^+- áramot - kötődnek a Na^+- csatornákhoz, így azok ingerület hatására sem nyílnak meg - csökkentik az ingerületvezetés sebességét, ill. gátolják az ingerületvezetést, aminek következtében a QRS-komplexus kiszélesedik		
I/A csoport	- gátolják a Na^+-csatornákat - leválási kinetikájuk lassú - gátolják a K^+-csatornákat	⇨ a depolarizációt normál szívfrekvenciánál is gátolják ⇨ a repolarizációt megnyújtják	⇨ a QRS-komplexus kiszélesedik ⇨ a QT intervallum megnyúlik
I/B csoport	- gátolják a Na^+-csatornákat - leválási kinetikájuk lassú	⇨ a depolarizációt csak sérült szívizomban vagy gyors frekvenciánál lassítják ⇨ az akciós potenciált mérsékelten rövidítik	⇨ fiziológiás frekvenciánál a QRS és a QT nem változik
I/C csoport	- gátolják a Na^+-csatornákat - leválási kinetikájuk lassú	⇨ a depolarizációt normál szívfrekvenciánál is erősen gátolják a repolarizáció befolyásolása nélkül	⇨ a QRS-komplexus kiszélesedik és a QT intervallum ennek következtében megnyúlik
II. osztály	- a cAMP-függő ioncsatornák gátlása	⇨ a szimpatikus tónust csökkentik	⇨ az RR-távolság megnő

III. osztály	- gátolják a K^+-csatornákat	⇨ lassul a repolarizációs fázis ⇨ megnyúlik az akciós potenciál	⇨ a QT intervallum megnyúlik
IV. osztály	- gátolják a Ca^+-csatornákat (use-dependens) – a sinus- és az AV-csomó szintjén	⇨ a lassú válasz típusú akciós potenciálokat gátolják	⇨ pozitív hatás szupraventrikuláris tahiaritmiákban

4.4. I. Osztály – Depolarizációgátlók

4.4.1. I/A csoport:

A **kinidin (Chinidini sulphas).** A malária kezelésére használt kinin jobbraforgató optikai izomérje. 1914-ban Wenckebach vezette be a klinikai gyakorlatba. Hatásmechanizmusa összetett:

- aránylag lassú típusú leválási kinetikával gátolja a Na^+- csatornák működését
- fiziológiás szívfrekvenciánál is jelentősen csökkenti a depolarizáció sebességét és az ingerületvezetést
- a pitvari és a kamrai munkaizomrostokon megnyújtja az effektív refrakter periódust (effektív refrakter periódus: az a minimális idő, amelynek el kell telnie mielőtt újabb akciós potenciál jön létre)
- csökkenti a szinus- és az AV-csomó valamint a Purkinje-rostok automáciáját
- közvetlen módon csökkenti a szívizom erejét (negatív inotrop hatás)
- gátolja az α-adrenerg receptorokat, emiatt nagyobb adagban jelentős értágulatot okoz, csökkenti a vérnyomást, aminek következtében reflex-tachikardiát válthat ki
- vagolitikus antimuszkarin hatással rendelkezik, ez ellensúlyozhatja a szívre ható gátlását és a fokozhatja a szívfrekvenciát. Pitvarlebegés esetén annyira javíthatja az AV-átvezetést, hogy kamrai tachikardiát okozhat.

Hatása az EKG-n abban nyilvánul meg, hogy kiszélesíti a QRS-komplexust és megnyújtja a QT-távolságot.

Farmakokinetikája kedvező, per orálisan és parenterálisan is adagolható. Jól felszívódik, hatása kb. 1 óra múlva jelentkezik. Felezési ideje ($t_{1/2}$) 6 óra (hosszabb szív-máj- vagy vese-elégtelenségben). 80%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A májban metabolizálódik és kb. 20%-a változatlan formában ürül a vizelettel. Adagja 2 - 4 - szer 0,2-0,6 g/nap.

Javallt kamrai- és pitvari tachiaritmia kezelésére, valamint pitvarfibrillációban az elektromos kardioverzió támogatására.

Számos kardiális mellékhatást ad, szívelégtelenségben veszélyes a negatív inotrop hatása miatt. Okozhat torsade de pointes-t és reentry-típusú aritmiát. A QRS-komplexus 30%-s kiszélesedése a kinidin-toxicitás jele. Nagyobb adagban erős bradikardia,

aszisztolia léphet fel, ez különösen veszélyes szinuscsomó-betegségben. Egyéb elég gyakori mellékhatásként fejfájás, fülzúgás, szédülés, hányás, hasmenés, un.cichonizmus jelenhet meg. Májkárosodás, láz, angioneurotikus ödéma, trombocitopénia is előfordulhat.

A gyógyszer-interakciók közül legfontosabb a kinidin-digitálisz együtthatás, ugyanis növeli a digitálisz vérszintjét. Minden olyan szer, amely megnyújtja a QT-intervallumot, fokozhatja a kinidin aritmogén hatását. A cimetidin csökkenti, a fenobarbitál, a hidantoinok, a rifampicin pedig fokozzák az eliminációját.

A **procainamid** (Pronestyl) hatásmechanizmus szempontjából a kinidinhez hasonlít:

- kevésbé lassú leválási kinetikával gátolja a Na^+- csatornák működését
- fiziológiás szívfrekvenciánál csökkenti a depolarizáció sebességét és az ingerületvezetést
- a pitvari és a kamrai munkaizomrostokon is megnyújtja az akcós potenciált és az effektív refrakter periódust, bár ez a hatása a kinidinhez viszonyítva gyengébben érvényesül

EKG-n kiszélesíti a QRS-komplexust, és mérsékelten megnyújtja a QT-távolságot. Van negatív inotrop hatás, de kevésbé kifejezett mint a kinidin esetében. Ganglionbénító hatással is rendelkezik, és ezáltal csökkenti a perifériás ellenállást, értágulatot okoz és csökkenti a vérnyomást is.

Farmakokinetikája megfelelő, intravénásan, intramuszkulárisan adható és per os is könnyen felszívódik, biohasznosíthatósága 75%, $t_{1/2}$ pedig 3-4 óra. A májban metabolizálódik, acetilálás során aktív metabolitja keletkezik, az N-acetil-procainamid (NAPA), amely III.osztálybeli antiaritmiás szer. Adagja 2-5 g naponta, iv. adva kezdő adagja 10mg/kg öt percen át, amelyet 2-5 mg/perc fenntartó infúzió követ.

Javallt pitvari és kamrai tachiaritmiák kezelésére, elsőként választandó szer poszt-infarktusos tartós, monomorf kamrai tachikardiában.

Mellékhatások: szívelégtelenségben negatív inotrop hatása miatt óvatosan adagolható. Tartós kezelés esetén SLE-szerű szindrómát (lupus erythematodes) okoz, a betegek 60-70%-ban megjelenik az antinukleáris-antitest. Egyéb mellékhatásai közül a fejfájás, hányás, hasmenés, kiütések, láz, májkárosodás, agranulocitózis igényel említést.

Gyógyszer-interakcióba lép a cimetidinnel, ami gátolja az ürülését, megnyújtja a féléletidejét.

A disopyramid (Palpitin) hatásmechanizmusban az előző két szerhez hasonló, de lassúbb az elválási kinetikája. Fiziológiás szívfrekvenciánál is gátolja a depolarizációt, az ingerületvezetést és megnyújtja a refrakteritást. EKG-n megnyújtja a QRS-komplexust és a QT-intervallumot. Jelentős negatív inotrop és a kinidinnél is erősebb vagolitikus hatással rendelkezik.
Farmakokinetika: per os, iv adagolható, per os biodiszponibilitása 50%-s, $t_{1/2}$-je 6-8 óra.
Erősen kötődik a plazmafehérjékhez, majd főként a vesén keresztül ürül.
Adagja naponta 4-szer 200-300 mg, intravénásan adagolva 1-2 mg/kg telítő adag 5 perc alatt, majd 1mg/kg fenntartó infúzió.
Javallt a hipertrófiás cardiomyopathiához társuló kamrai tachiaritmia és Coumel f. pitvarlebegés (oka a vagustúlműködés) kezelésére.
Ellenjavallt szívelégtelenség, glaucoma, myasthenia gravis, sick sinus szindróma esetén és relatív ellenjavallata van terhességben.
Mellékhatásainak egyrésze a negatív inotrop hatás eredményeként jelentkeznek, aritmogén hatással is rendelkezik. Az erős antikolinerg hatás miatt vizeletretenció, látászavarok, obstipáció alakulhat ki.
Egyéb szerek, amelyek az I/A csoportba sorolhatók az **ajmalin** (Gilurytmal), a **prajmalin** (Neo-gilurytmal) és a **cibezolin** (Cipralim).

4.4.2. I/B csoport

A **lidocain** (Xilin, Xilocain). Széleskörben használt helyi érzéstelenítő szer. Szelektíven hat az ingerlékeny szövetekre, főként a szív esetében, de az idegek szintjén is. Hatásmechanizmusa összetett. Az aktív- és az inaktív Na^+- csatornákra is hat. Elsősorban a His-Purkinje rendszer rostjain és a kamra munkaizomzatán hat erősen. A depolarizációt és a vezetést gátló hatása nem jelentős az élettani állapotban levő rostokon, viszont erős hatású akut ischémiában. Leválási kinetikája az összes eddig

használt antiaritmikum közül a leggyorsabb, fiziológiás szívfrekvencián nem gátolja sem a depolarizációt, sem az ingerületvezetést. Erőteljes a gátló hatása minden olyan esetben, amikor a diasztolé megrövidül, pld. tachiaritmiákban vagy korai extraszisztolék esetén. Jelentősen lerövidíti az akciós potenciálok időtartamát.
Per os jól felszívódik, de csak parenterálisan adva hatékony, mert a májban erős first pass effektuson esik át, ami gyakorlatilag teljesen inaktíválja. Felezési ideje rövid, 2 óra. A vérben erősen a plazmafehérjékhez kötött állapotban kering.
Adagja 1,5 mg/kg/3 perc telítő adag, amit 2-4 mg/perces infúzió követ.
Intenzív terápia keretében és szívsebészetben a leggyakrabban alkalmazott szer, főként a szívinfarktust követő kamrai tahiaritmiák kezelésére javallt.
Mellékhatást keveset ad, egyik legkevésbé toxikus antiaritmiás szer. Nagy adagban főleg KIR-i hatások: remegés, görcsök, érzés-, hallászavarok jelentkezhetnek.
Gyógyszer-interakciói közül jelentős, hogy fokozza a succinylcholin hatását.

A **Mexiletin** (Mexitil, Ritalmex) hatása majdnem azonos a lidocain hatásaival, de orálisan is alkalmazható, ezért „orális lidocainnak” is nevezik. Hasonlóan gyors a leválási kinetikája.
Farmakokinetikája jó, a vérből teljesen felszívódik, biodiszponibilitása 90%-s, a maximális hatást 2-3 óra alatt éri el, felezési ideje 10 óra. A májban metabolizálódik, kis százalékban változatlan formában ürül a vizelettel. Adagja 600-1200 mg/nap, 2-3 részletben.
Javallatai során figyelembe kell venni, hogy könnyen alkalmazható tartós kezelésre, főként kamrai extraszisztolék, kamrai tachikardia és a szívinfarktust követő kamrai tachiaritmia esetén.
Ellenjavallt AV ingerületvezetési zavarok, bradikardia esetében és szoptatás alatt.
Mellékhatásként főként KIR hatások, ataxia, zavartság, remegés, görcsök jelentkezhetnek. Ezek elég gyakoriak, minthogy a terápiás és a toxikus vérszint közel esik egymáshoz.

A **Phenytoin** (Diphedan, Epanutin). Főként antiepileptikumként alkalmazott szer, de antiaritmiás hatásai is jelentősek, hasonlóak a lidocainéhoz. Javallatot elsősorban a

digitálisz-kezelés alatt és a szívműtétek után fellépő tachiaritmia képez. Központi idegrendszeri mellékhatásokat, anémiát, lupusszerű tüneteket és tüdőinfiltrációt okozhat. Intravénásan adagja 100 mg 5 percenként, amíg az aritmia meg nem szűnik (max. 700-1000 mg). Orálisan az első napon 1000 mg-os telítő, majd a rákövetkező napokban 400-500 mg-os fenntartó adagokat kell adni.

4.4.3. I/C csoport

A **Propafenon** (Rytmonorm). Hatásmechanizmusa abban nyilvánul meg, hogy erőteljesen gátolja a Na^+- csatornákat, ennek következtében pedig gátolja a depolarizáció és az ingerületvezetés sebességét. Nagyon lassú a leválási kinetikája, ezért fiziológiás szívfrekvencián is kifejti hatását. EKG-n a QT intervallum megnyúlása kizárólag a QRS-komplexum kiszélesedésének a következménye, mivel a szer kevéssé hat a repolarizációra. Negatív inotrop hatása és gyenge β–adrenerg-receptor gátló hatása is van.
Farmakokinetika: felszívódása gyors és hatékony a gyomor-bélrendszer szintjén, de biodiszponibilitását nagyban befolyásolja a first pass effektus. $T_{1/2}$ 5-15 óra, a metabolizáció függvényében, két aktív metabolittal is rendelkezik.
Javallt szupraventrikuláris aritmiákban (pitvari lebegés, pitvarfibrilláció, AV-reentry).
Mellékhatásként deprimálhatja a szinus-csomót, a szívizmot, aritmiát válthat ki.

A **Flecainid** erőteljesen gátolja a Na^+- csatornákat, így következményesen csökkenti a a depolarizáció és az ingerületvezetés sebességét. Nagyon lassú a leválási kinetikája, ezért hatása fiziológiás szívfrekvenciánál is megnyilvánul. A repolarizációra kifejtett hatása változatos. A Purkinje-rostokon erőteljes akciós potenciál rövidülés, míg pitvari és kamrai munkaizimrostokon mérsékelt megnyúlás tapasztalható, amely egyes K^+-áramok gátlása miatt jön létre. EKG-n jelentős QRS-kiszélesedést eredményez, de a QT intervallumot nem hosszabbítja. A szíven negatív inotrop hatást is kifejt.
A tápcsatornából csaknem teljesen felszívódik, plazmafehérjékhez kötődik, a májban metabolizálódik, de mintegy 40%-ban változatlan formában is ürül a vesén keresztül. Felezési ideje10-20 óra. Adagja orálisan napi kétszeri 100-200 mg.

Javallt kamrai extraszisztolék, szupraventrikuláris aritmiák esetén, de ma már nagyon ritkán alkalmazzák. Legfontosabb mellékhatása a proaritmiás aktivitás. A negatív inotrop hatása miatt szívelégtelenségben veszélyes, és a károsodott szinusz-csomó működését tovább ronthatja.

A CAST (Cardiac Aritmia Suppression Trial, 1989) vizsgálat óta, az I/C csoport szereinek (flecainid) használata nagyban visszaszorult, mert bizonyítottan fokozták a posztinfarktusos betegek mortalitását.

4.5. II. Osztály – Antiadrenerg szerek

A II. osztályú hatásmechanizmussal rendelkező szerek csoportjába a β-receptor-blokkolók (l. VIR) tartóznak. Ezek különösen hatékonyak a szimpatikus tónus fokozódása miatt kialakuló ritmuszavarok kezelésére, de kamrai és pitvari aritmiákban is hatékonyan alkalmazhatók. EKG-n a PR-távolság és a PQ-intervallum megnyúlását eredményezik. A pitvari fibrillációt nem szüntetik meg de a kamra frekvenciát normalizálják az AV-vezetés lassulása miatt.

4.6. III. Osztály – Repolarizációt gátló szerek

D, L-sotalol (Sotalex). A béta-receptor blokkoló hatása mellet megfelelő adagban jelentős antiaritmiás gyógyszer. A *d-sotalol* jelenleg kipróbálás alatt álló szer, tiszta III. osztályú antiaritmiás szernek ígérkezik. Ma még a racém módosulatot forgalmazzák.
A D, L -sotalol hatásmechanizmusa:

- A K^+ -csatorna gátlása révén jelentősen megnyújtja a szívizom repolarizációjának idejét, az akciós potenciált, erőteljesebben hat a Purkinje-rostok szintjén, mint a kamrai- vagy a pitvari munkaizomrostokon
- blokkolja a β-adrenerg receptorokat
- hipokalémiában, bradikardia vagy hosszú QT-szindróma esetén a repolarizációt gátló hatása olyan mértékű lehet, hogy kamrai tachikardiát eredményez
- terápiás adagban nem hat sem a Na^+- sem a Ca^{++}- csatornákra

Farmakokinetika: felszívódása és biodiszponibilitása per os adagolás esetén nagyfokú, majdnem 100%. Csak kis mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, változatlan alakban ürül a vesén át, $t_{1/2}$ 10-15 óra.
Adagja orálisan 2 x 80 mg, iv.-n pedig 0,5-1,5 mg/kg 10 perc alatt.
Javallt szupraventrikuláris tachiaritmia és ventrikuláris tachiaritmia kezelésére.
Mellékhatások a β– blokkoló hatás következtében jelentkeznek, szívelégtelenség, bradikardia, hipotenzió formájában, emellett aritmogén hatással is rendelkezik.
Gyógyszer-interakciói közül jelentős, hogy fokozza az orális antidiabetikumok hatását, valamint az, hogy a kinidin, a verapamil, a disopyramid és a triciklusos antidepresszánsok együttadása kardiovaszkuláris mellékhatások jelentkezésére hajlamosít.

A **bretylium tosilat** (Bretylate) eredetileg vérnyomáscsökkentőként előállított perifériás adrenerg neuront blokáló anyag. Fontosabb a szívre irányuló hatása, ennek mechanizmusa nagyon hasonló a sotaloléhoz. Erőteljesen mérsékeli az ischémia repolarizációt rövidítő hatását és növeli a kamra fibrillációs küszöbét. Csak a kamra területén növeli az akciós potenciál és a refrakter stádium hosszát.
Farmakokinetika szempontjából per os gyengén szívódik fel, ezért antiaritmiás szerként kizárólag parenterálisan adható. Metabolizáció nélkül, változatlan formában ürül a vesén keresztül. $t_{1/2}$: 5-10 óra, de hosszabb szív- és veseelégtelenségben.
Adagja 5-10mg/kg 10-30 perc alatt beadva.
Javallt súlyos kamrai tahiaritmia és fenyegető kamrafibrilláció esetén, „kémiai defibrillátor", főként intenzív terápiás osztályon használják.
Mellékhatásai közül legfontosabb a hipotenzió, ami triciklikus antidepresszáns egyidejű adásával kivédhető.
Gyógyszer-interakciókat ad, fokozza a szimpatomimetikumok és a szívglikozidok toxikus hatását.

Az **amiodaron** (Cordarone) tradicionálisan III. osztályba sorolt, valójában kevert típusú, komplex hatású antiaritmiás szer. Egyes hatásai már akut, mások pedig krónikus adagoláskor jelennek meg.

A K^+ -csatorna gátlása révén lassítja a kamrai repolarizációt és az EKG-n jelentősen megnyújtja a QT-szakaszt, mégis csak nagyon ritkán okoz torsade de pointes típusú tachikardiát. Nincs reverz „use-dependencia" hatása és kevésbé hat a Purkinje-rostokon. Jódtartalma miatt befolyásolja a pajzsmirigy működését, ami esetleg összefüggésben lehet a szer repolarizációt megnyújtó hatásával.

Akut hatások:
- frekvenciafüggő módon erőteljesen gátolja a Na^+ - csatornák működését is (ez a hatása erőteljesebb sérült, depolarizált szívizomban)
- közepes sebességű leválási kinetikával rendelkezik
- a fentiekből következik, hogy csak gyors szívfrekvencia és extraszisztolék esetén gátolja a depolarizáció és az ingerületvezetés sebességét
- lassítja az AV-átvezetést (IV. osztályú hatás)
- csökkenti az ellenállást a coronariak és a perifériás erek szintjén
Krónikus hatások 2-3 hét kezelés után:
- az akut hatások mellett egyéb szívhatások jelennek meg
- nem-kompetitív módon gátolja az α-adrenerg és a β-adrenerg receptorok működését (II. osztályú hatás)
- gátolja a Ca^{++}- csatornákat
- a két fenti hatásból következik erős bradikardizáló hatása

Farmakokinetikáját tekintve felszívódása lassú és inkomplett, biodiszponibilitása 35-65%, erősen kötődik a plazmafehérjékhez, és átjut a placentán. Különböző szövetekben (máj, szív, tüdő, zsír, bőr) felhalmozódik. A májban bomlik, legfontosabb metabolitja biológiailag aktív. Felezési ideje rendkívül hosszú, 40-60 nap.

Adagolása speciális, telítő adagja 800-1600 mg 1-2 hétig, majd a fenntartó adag 200-400 mg/nap.

Javallt minden típusú kamrai és pitvari aritmia kezelésére.

Mellékhatásokat gyakran okoz, egy évnél tartósabb kezelés esetén a betegek 75%-ban valamilyen súlyos mellékhatás lép fel. Mikrodepozitumok képződhetnek a korneán, a

bőr kék elszíneződése léphet fel, hipo-/ hipertireózis, fényérzékenység, májműködési zavar jelentkezhet. Ritka, de nagyon súlyos szövődmény (1-2%) a tüdőfibrózis.
Gyógyszer-interakció: emeli egyes orális antikoagulánsok és a szívglikozidok szintjét.

Egyéb III. osztályú szerek a **dofetilid** és az **ibutilid**, ezek tiszta III. osztályú hatással rendelkeznek.

4.7. IV. Osztály – Kalcium-csatorna gátlók

Antiaritmiás hatással rendelkező képviselőik (l. hipertónia fejezet) a **verapamil** és a **diltiazem**. Ezek frekvenciafüggő módon gátolják a Ca^{++} - csatornákat, gátolják a szinuscsomó, az AV-rostok és a sérült kamrai sejtek depolarizációját és ingerületvezetését. Negatív inotrop és negatív chronotrop hatásukat az értágulat, vérnyomáscsökkenés által kiváltott reflexes szimpatikus izgalom részben ellensúlyozza. Javalltak AV-reentry mechanizmusú szupraventrikuláris tachiaritmiák kezelésre.

4.8. Egyéb antiaritmiás szerek

Adenozin
Természetes körülmények között is előfordul az emberi szervezetben. Gyors iv. bólusban adható az AV-csomót is érintő paroxysmalis szupraventrikuláris tahikardiák kezelésre.
Magnézium
Elsőként választandó szer, iv. adva torsade de pointes típusú tachikardiában.
Digoxin
Alkalmazható pitvari tahiaritmiákban, hatása a vagus-izgatás révén jön létre.

4.9. Az antiaritmiás kezelés általános szempontjai

A kezelés célja az aritmiás tünetek megszüntetése és a betegek élettartamának a növelése. Élettartam növelő hatást eddig még csak a β–blokkolók esetében sikerült

bizonyítani. Az antiaritmikumok a terápiás és a toxikus adagjai nagyon közel esnek egymáshoz, gyakran proaritmogén hatással rendelkeznek, ezért alkalmazásuk a legtöbb esetben kifejezett óvatosságot igényel.

Ritmuszavarok kórismézése esetén fontos a kiváltó ok megszüntetése: a szérum-elektrolitzavarok rendezése, a hipertireózis kezelése, a kávé- és alkoholfogyasztás abbahagyása. Ugyanakkor fontos a pontos diagnózis (pld. félreismert kamrai tachikardiában verapamilt adva megállhat a szív). A CAST tanulmány óta alapelv, hogy a klinikailag tünetmentes aritmiákat nem kell kezelni.

A kezelés elkezdése előtt tisztázni kell:

1. Van alapbetegség, amely szerepet játszhat a ritmuszavar kialakulásában?
2. Vannak kiváltó tényezők?
3. Van organikus szívbetegség?
4. Van szívelégtelenségre utaló jel?
5. Okoz-e panaszt a ritmuszavar?
6. A ritmuszavar oka véletlenül nem gyógyszer?
7. A kezelésnek milyen hatása van az életkilátásokra?

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése

A pitvarfibrilláció kezelése során a cél a fibrilláció megszüntetése (kardioverzió), a szinusz-ritmus fenntartása, a kamrai frekvencia szabályozása és a trombembólia kivédése. A kezelést befolyásolja a fennállás ideje és a beteg hemodinamikai állapota. Ugyanakkor az embólia veszélye miatt figyelembe kell venni a hemodinamikai és véralvadási rizikófaktorokat: keringési elégtelenség, hipertónia, diabétesz, idős kor, etilizmus, stroke. Beutalás javallt, ha a kezelést kinidin, propafenon, amiodaron, sotalol adásával kezdik. A kezelés eltér annak függvényében, hogy a pitvarfibrilláció mióta áll fenn, és hogy milyen a hemodinamikai állapota a páciensnek (1.17 Táblázat).

1.17 Táblázat: A pitvarfibrilláció kezelése

48 óránál rövidebb ideje fennálló pitvarfibrilláció	
Stabil hemodinamika	Instabil hemodinamika

<table>
<tr><td>⇨ elektromos/gyógyszeres kardioverzió
⇨ a sinusritmus gyógyszeres fenntartása</td><td colspan="2">⇨ elektromos kardioverzió
⇨ a sinusritmus gyógyszeres fenntartása</td></tr>
<tr><td colspan="3">48 óránál hosszabb ideje fennálló pitvarfibrilláció</td></tr>
<tr><td>Stabil hemodinamika</td><td colspan="2">Instabil hemodinamika</td></tr>
<tr><td rowspan="2">⇨ elektromos kardioverzió vagy a beteg állapotának további követése és frekvencia-szabályozás</td><td colspan="2">⇨ heparin adagolása
⇨ transesophagealis ultrahang vizsgálat</td></tr>
<tr><td>trombus kimutatható
⇩
kardioverzió</td><td>trombus nincs
⇩
heparin</td></tr>
</table>

Kardioverzió nem javallt 1-2 évnél hosszabb ideje fennálló pitvarfibrilláció esetén, ha a bal pitvar átmérője nagyobb, mint 60 mm, ha a szinuszritmus fenntartásának gyógyszerei mellékhatásokat okoznak vagy nem hatékonyak, illetve ha trombus alakult ki. A szinuszritmus fenntartásának gyógyszerei a propafenon, a disopyramid, a sotalol, a kinidin és az amiodaron.

A gyógyszeres kardioverzió megvalósítására alkalmas gyógyszerek a propafenon, a procainamid, a sotalol, kinidin és az amiodaron.

Kamrai extraszisztolék gyógyszeres kezelése:

<table>
<tr><td colspan="4">Organikus szívbetegség nélkül és mellett</td></tr>
<tr><td>atenolol, propranolol, oxprenolol, pindolol, metoprolol</td><td>kinidin
disopyramid</td><td>lidocain
mexiletin</td><td>propafenon</td></tr>
<tr><td colspan="4">Szívinfarktus után: amiodaron, sotalol</td></tr>
</table>

5. A vér lipidszintjét csökkentő szerek

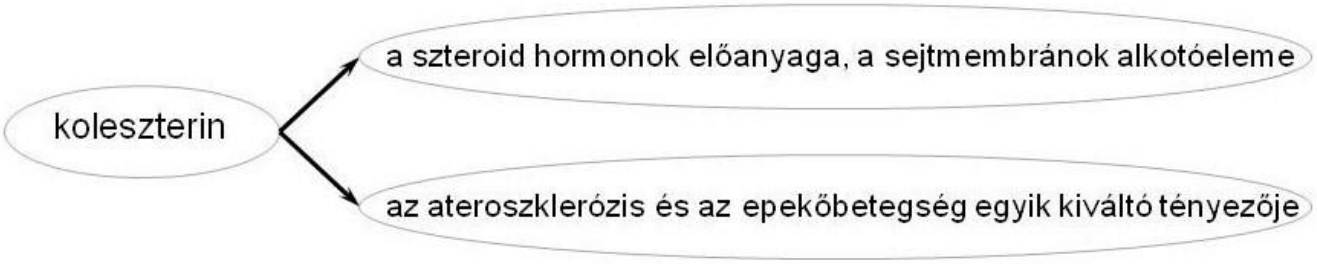
Az ateroszklerózis napjainkban is egyike a vezető megbetegedési és elhalálozási okoknak, sőt gyakorisága növekedő tendenciát mutat. Kialakulását, evolúcióját számos tényező befolyásolja, mégis megelőzése és kezelése ma sem mondható megoldottnak. Az atheroma (gör.) a nagy és közepes artériák intimájának fokális elváltozására utal, és a XX. század állatkísérletei és klinikai vizsgálatai összefüggéseket mutattak ki az ateroszklerózis és bizonyos lipidanyagcsere zavarok között.

Lipoproteinek

A lipidek a következő csoportokba sorolhatók: koleszterin, koleszterin-észterek, trigliceridek és foszfolipidek. Ezek a vérben lipoproteinek alkotórészeiként keringenek, vagyis lipidből és fehérjéből álló makromolekula-komplex formájában. A lipoproteinek felépítésében megkülönböztetjük a belső magot és a külső burkot. A belső mag apoláros, hidrofób és triglicerideket vagy koleszterinésztert tartalmaz. Ezek aránya és sűrűsége, valamint az apoprotein típusa adja meg a lipoprotein típusát. A külső burok szerkezetében foszfolipideket, szabad koleszterint és apoproteineket figyelhetünk meg. A lipoproteinek fehérje szerkezetű alkotórészei az apolipoproteinek a szállítófunkció mellett receptorkötő, receptoraktíváló, receptorgátló és enzimatikus tevékenységet is kifejtenek.

A lipoproteinek főbb típusainak az összetételét és az ateroszklerózis patogenézisével való kapcsolatát a 6.18 táblázat muttja.

A lipidek közül a koleszterin egyrészt létfontosságú, másrészt életet veszélyeztető molekula. A koleszterin szót először Chevreul, francia kutató használta 1816-ban, mégpedig a chole (epe) és a steros (szilárd) görög szavak összevonása által. A koleszterinnek hasznos és káros hatásai vannak (6.10 ábra)



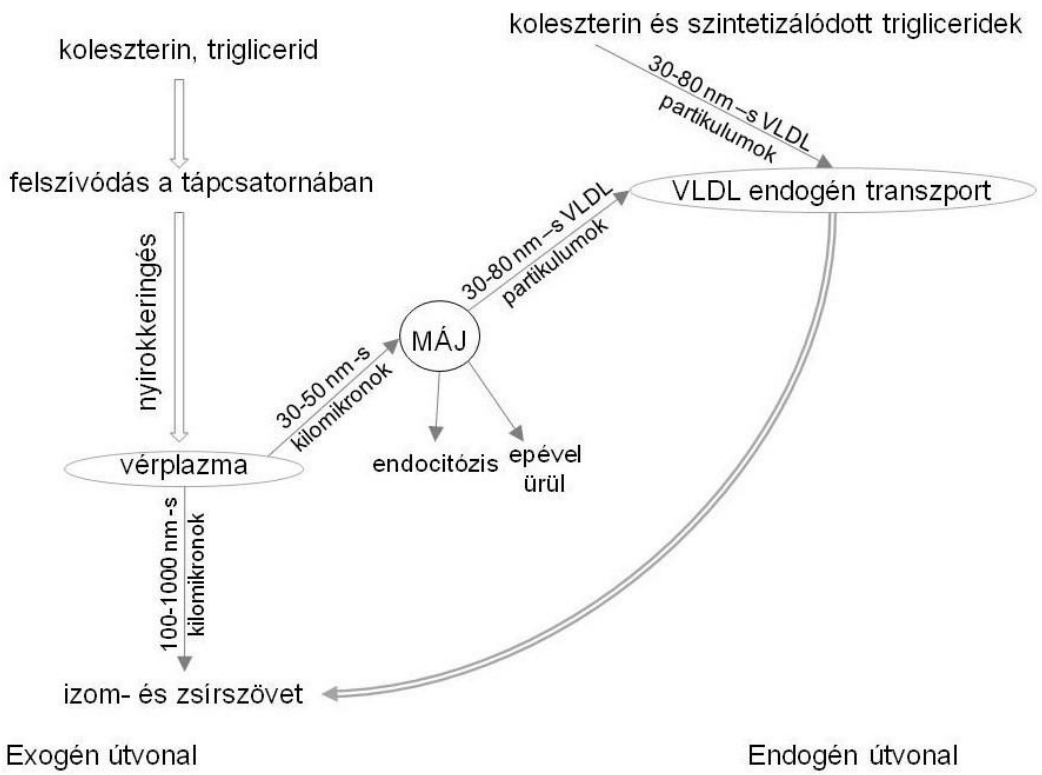
1.10 ábra: A koleszterin szerepe

A koleszterin kémiai szerkezetének és élettani, kórélettani szerepének tisztázása terén elért eredményekért eddig tizenhárman kaptak már Nobel-díjat. Az elmúlt években azt a tényt, hogy a koleszterinnek jelentős szerepe van az ateroszklerótikus szív-érrendszeri betegségek kialakulásában, megerősítette a felismerés, hogy a közel élettani koleszterin-szint csökkentése is tovább javítja az ateroszklerózis regresszióját.

A lipoproteinek felelősek a lipidek szállításáért a keletkezési helyüktől egész a felhasználás helyéig. A lipoproteinek transzportját két különböző útvonal szolgálja, aszerint, hogy a táplálékból a bélbn felszívódó, vagy a szervezetben szintetizálódó lipidekről van szó. A szállítási folyamatok vázlatos áttekintését a 6.11 ábra tünteti fel. Kitűnik belőle a máj központi szerepe a lipoproteinek szintézisében, egyesek átalakításában és a koleszterin kiürítésében. A vér lipidszintjének szabályozásában kiemelkedő szerepe van a máj (és részben perifériás sejtek) LDL-receptorainak, emellett bizonyos enzimeknek (lipoproteinlipáz, lecitin-koleszterin acetil transzferáz, stb.) és transzporter molekuláknak.

1.18 Táblázat: A lipoproteinek összetétele és az ateroszklerózissal való összefüggés

Lipoprotein	Kilomikron	VLDL	LDL	HDL
Összetétel				
⇒ Triglicerid	+++++	++++	+	+
⇒ Koleszterin	+	++	++++	++
⇒ Foszfolipid	+	+	++	++
⇒ Protein	+	+	++	++++
Ateroszklerózissal való összefüggés	+/-	+	++	-



1.11 ábra: A lipoproteinek transzportja

A lipoproteinek szintjének kóros változásai, a diszlipidémiák, számos betegségben szerepelnek, mint kockázati tényezők. Az ateroszklerózis és következményes kórképei (miokardiális infarktus, agyvérzés stb.) patogenézisében legjelentősebb a nagy koleszterintartalmú LDL –frakció felszaporodása, míg a HDL –frakció éppen ellentétes hatású. A magas trigliceridszint (VLDL –frakció) pancreatitisre hajlamosít. A szérum-koleszterinszint és az ateroszklerózis közötti közvetlen összefüggést mutatja, hogy a szérumbeli szintjének a csökkenése a kórfolyamat regresszióját eredményezi. Hasonlóan közvetlen kapcsolatát az ischémiás szívbetegséggel is igazolta a folyamatosan emelkedő mortalitási érték, illetve hogy a szérum-szint csökkentésével a mortalitás és a morbiditás is csökkenthető volt.

Az National Cholesterol Education Program (NCEP) által kidolgozott kezelési irányelvek figyelembe veszik a kockázati tényezőket, amelyek jelenléte befolyásolja az antilipidémiás kezelés javallatát (6.19 Táblázat – a), ugyanakkor tekintettel az LDL -koleszterin és a HDL-koleszterin szerinti osztályozásra (6.19 Táblázat – b).

1.19 Táblázat: NCEP irányelvek

<table>
<tr><th>a.</th><th colspan="2">b.</th></tr>
<tr><td rowspan="11">Életkor: férfiak> 45, nők> 55
Isémia a családi anamnézisben
Hiperkoleszterolémia
Dohányzás
Hipertónia
Diabetes mellitus
Alacsony HDL-koleszterin szint</td><td colspan="2">LDL-koleszterin</td></tr>
<tr><td><5,2 mmol/l</td><td>normál-szint</td></tr>
<tr><td>5,2-6,2 mmol/l</td><td>határeset</td></tr>
<tr><td>>6,2 mmol/l</td><td>emelkedett</td></tr>
<tr><td colspan="2">HDL-koleszterin</td></tr>
<tr><td><0,9 mmol/l</td><td>alacsony</td></tr>
<tr><td>1,6 mmol/l</td><td>csökkenti a kockázatot</td></tr>
<tr><td colspan="2">Az LDL-koleszterin szint meghatározása a Friedewald-képlettel:</td></tr>
<tr><td colspan="2">LDL-kol=Se-kol – (HDL-kol + TG/2,2)
- a módszer csak 4,5 mmol/l triglicerid-szint alatt alkalmazható
- minden érték mmol/l-ben értendő</td></tr>
</table>

A vérzsírszint meghatározása kötelező minden olyan esetben, amikor az egyén kockázati tényezővel rendelkezik, xanthelasma vagy arcus cornea figyelhető meg és a levett savó lipémiás. (1.20 Táblázat, 1.21 Táblázat)

1.20 Táblázat: A vérzsírszint függvényében különböző terápiás teendők szükségesek:

LDL-koleszterin	Triglicerídek
<3,4 mmol/l – a mérést 5 év múlva meg kell ismételni 3,4-4,1 mmol/l – az egyéb kockázati tényezők alapján terápiát kell kiírni >4,1 mmol/l – gyógyszeres kezelés szükséges	2,5-5 mmol/l – az egyéb kockázati tényezők döntőek a kezelésben >5 mmol/l – pancreatitis kockázat, kezelni kell >10 mmol/l – gyógyszeres kezelés szükséges

A megfelelő diéta beállítását és az életmód szabályozását követően a vér lipidszintet csökkentő gyógyszerek megválasztása a diszlipidémia típusának figyelembe vételével

történik. A 1. 21 táblázatban a diszlipidémiák ma általánosan elfogadott osztályozása mellett a kezelésükre alkalmazható gyógyszerek is fel vannak tüntetve.

1.21 Táblázat: A diszlipidémiák osztályozása:

Típus	**Jellemző**	**Kezelés**
Elsődleges hiperlipoproteinémiák - Fredrickson féle osztályozás		
I.	- a kilomichronok felszaporodnak - triglicerid-szint: akár 100 mmol/l - koleszterin-szint: 6 mmol/l alatt	Gyógyszeres terápia nincs
II. a	- emelkedett szérum-koleszterin szint - normális triglicerid-szint - normális HDL- koleszterin szint	1.Sztatinok 2.Sztatinok + ioncserélő gyanta 3.Sztatinok + nikotinsav-származék 4.Probucol
II. b	Kevert típusú hiperlipidémia - emelkedett koleszterin és/vagy trigliceridszint	1.Fibrátok 2.Sztatinok 3.Nikotinsav-származékok
III.	- a remnant molekulák felvételének zavara a májban - a remnantok erősen aterogének (isémiás szívbetegség, perifériás obliteratív arterioszklerózis, xanthoma striatum palmare)	1.Fibrátok
IV.	Familiáris vagy sporadikus hipertrigliceridémia - emelkedett VLDL- koleszterin szint	1.Fibrátok 2.Nikotinsav-származékok
V.	- magas triglicerid-szinthez társuló hiperkoleszterolémia	1.Fibrátok 2.Nikotinsav-származékok
Szekunder hiperlipoproteinémiák - diabetes mellitus, hipotireozis, nefrózis tünetcsoport, alkoholizmus talaján alakulnak ki		

A klinikumban ma használatos vérzsír-csökkentő szerek hat fő csoportba sorolhatók:

1. Fibrátok
2. Sztatinok (HMG-CoA-reduktáz inhibitorok)
3. Epesavkötő gyanták
4. Koleszterinfelszívódást gátló szerek
5. Nikotinsav
6. Egyéb hatásmechanizmusú szerek

5.1. Fibrátok

A fibrátok a fenoxibutirat származékai, a hatvanas évek óta bevált lipidszint csökkentők, de hatásmechanizmusukra csak az utóbbi években derült fény. Jellemző, hogy a PPARα (peroxizóma proliferátor aktivált receptorok) agonistái, vagyis ezek aktivitását fokozzák. Elsősorban a VLDL szintet csökkentik, s ezzel legnagyob arányban a trigliceridek, kisebb mértékben a koleszterin koncentrációját csökkentik. Fokozzák a lipoprotein lipáz aktivitását, és ezáltal növelik a VLDL-koleszterin katabolizmusát, csökkentik a VLDL közvetlen szintézisét (a VLDL-triglicerid és az apoprotein B szintézis csökkentése által). A felszabadult zsírsavak a zsírszövetekben tárolódnak, vagy metabolizálódnak a vázizomban. Továbbá csökkentik a máj VLDL-termelését és növelik az LDL-felvételt a májban.

Egyéb hatásaik közül megemlítendő, hogy hipertrigliceridémias betegben emelhetik a LDL-szintjét a fokozott VLDL-LDL átalakulás következtében, ugyanakkor normál triglicerid-szinttel rendelkező hiperkoleszterolémiás betegben csökkentik az LDL-szintjét. Enyhén növelik a HDL-koleszterin szérumszintjét, és fokozzák az epén keresztül történő koleszterin-kiválasztást, valamint az epe szaturációját és a cholelithiasis veszélyét.

Mellékhatásként enyhe gyomor-bél panaszok és allergiás bőrkiütések jelentkezhetnek. A vázizomzatt érintő súlyos toxikus hatás, amely viszonylag ritkán jelentkezik, a

myositis és a rhabdomyolysis. Ez különösen veseelégtelenségben szenvedő betegeken fordul elő a fibrátok csökkent fehérje kötése és csökkent eliminációja miatt. Myositist a sztatinok is okozhatnak, jóval ritkábban, de a sztatinok és fibrátok kombinációja, éppen emiatt, nem indokolt.

A fibrátok ellenjavalltak terhesek és kisgyermekek esetében. De kerülendők vesebetegben és alkoholistáknál is, mivel alkoholistákban amúgy is nagy valószínűséggel hipertrigliceridémia alakul ki és jelentős a rhabdomyolysis kockázata.

A **bezafibrát** (Bezalip) hatása annyiban tér el, a fenntiektől, hogy a felsorolt hatások mellett csökkenti a plazma fibrinogén-szintjét és viszkozitását is. Farmakokinetika szempontjából gyorsan és közel teljes mértékben felszívódik, majd 95%-ban fehérjékhez kötődik. A vesén keresztül választódik ki, és kb. fele változatlan alakban ürül. Napi adagja 2 x 200 mg vagy 1 x 400 mg. Elsősorban a II. b és IV. típusú hipertrigliceridémiával járó állapotokban és mérsékelt hiperkoleszterolémiában javallt. Kedvezően befolyásolja a diabeteses betegek vérzsír-összetételét, javítja a cukortoleranciát, mérsékelten csökkenti a vércukrot. Gyógyszer-kölcsönhatásokat viszonylag gyakran ad, fokozza a véralvadésgátló kumarin-származékok hatását, a cholestyramin csökkenti a bezafibrát felszívódását, MAO-bénítóval együtt nem adható.

A **fenofibrát** (Lypanthyl) az általánosan felsorolt hatások mellett uricosuriás hatással is rendelkezik. Bizonyítottan csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást és elősegíti az ateroszklerózis regresszióját.

Per os adagolva gyorsan és közel teljes mértékben felszívódik, majd 99%-ban fehérjékhez kötött állapotban oszlik el. A májban aktív metabolittá alakul, és főként a vesén keresztül választódik ki, de a széklettel is ürül, $t_{1/2}$ 2O óra. Hemodialízis során nem távolítható el. Adagja 200-400 mg/nap, étkezés után kell adagolni. Elsősorban a II.b és IV. típusú hipertrigliceridémiával járó állapotokban és mérsékelt hiperkoleszterolémiában javallt, de a III és IV. típusokban is hatásosnak bizonyult. Diabéteszesekben ugyancsak hatásos, a glikémiás kontrollt nem befolyásolja, a lipoprtoteinek összetételét kedvezően befolyásolja. Mellékhatásként enyhe gyomor-bélrendszeri panaszok, allergiás bőrjelenségek jelentkezhetnek. Tapasztalat szerint az egyes fibrátok egyénenként más-más mellékhatást képesek előidézni, ezért egy adott mellékhatás jelentkezésekor, ha a hatás kedvező, érdemes más fibráttal próbálkozni.

Gyógyszer-kölcsönhatásokat ad, fokozza a kumarin-származékok hatását, MAO-bénítóval együtt nem adható.

A **gemfibrozil** (Gevilon, Innogem) hatását tekintve az általánosan felsoroltak mellett állatkísérletekben igazolták, hogy gátolja a hosszú láncú zsírsavak beépülését a trigliceridekbe és a bazális zsírszövet lipolízisét is. Gyorsan és teljes mértékben felszívódik, 97%-ban albuminhoz kötötten szállítódik, nagymértékben metabolizálódik, és a vesén keresztül választódik ki, $t_{1/2}$ 1,5 óra. Adagja napi 600-900 mg, étkezés után ajánlott bevinni. A IIa, IIb és IV. típusú hipertrigliceridémiával járó állapotokban javallt. Bizonyítottan csökkenti a szív-érrendszeri történések számát. Mellékhatásként enyhe gyomor-bélrendszeri panaszok, allergiás bőrjelenségek jelentkezhetnek. Toxikus, teratogén hatásokat gyakorlatilag nem sikerült kimutatni. Gyógyszer-kölcsönhatást a kumarin-származékokkal ad: fokozza ezek antikoaguláns hatását.

A **ciprofibrát** (Lipanor) az általánosan felsorolt hatások mellett jelentősen emeli a HDL-koleszterin szintjét. Gyorsan és teljes mértékben felszívódik, a “first pass effektus” minimális. 95%-ban albuminhoz kötötten szállítódik, erősen metabolizálódik, és a vesén keresztül választódik ki. Eliminációja lassú., $t_{1/2}$ 80 óra. Adagja 600-900 mg/nap, étkezés után kell adagolni. A IIa, IIb és IV. típusú hipertrigliceridémiával járó állapotokban javallt. Bizonyítottan csökkenti a szív-érrendszeri történések számát. Mellékhatásként enyhe gyomor-bélrendszeri panaszok, allergiás bőrjelenségek, fejfájás, vertigo, hajhullás figyelhető meg. Toxikus, teratogén hatásokat gyakorlatilag nem sikerült kimutatni. A ciprofibrát is fokozza a kumarinok alvadásgátló hatását.

5.2. Sztatinok

A koleszterin-szintézis lépéseinek ismeretében próbáltak a kutatók a 7O-s és 8O-s évek fordulóján olyan vegyületeket előállítani, amelyek nem toxikusak és a szintézist hatékonyan csökkentik. Ennek eredményeként állították elő az Aspergillus terreus gombából a mevinolint (Lovastatin), amelynek igen nagy az affinitása a HMG-CoA-reduktáz enzimhez és nagyon hatásosan gátolja a szintézisnek egy korai meghatorozó lépését. Azt, hogy a hidroximetilglutarát-koenzim A (HMG-CoA) a reduktáz enzim hatására mevalonáttá alakuljon át. Azóta a sztatinoknk nevezett gyógyszereknek több szintetikus és félszintetikus származékát állították elő.

A sztatinok csökkentik a májsejtek koleszterin-tartalmát. Ennek következtében az LDL-receptorok expressziója jelentősen nő, az LDL –koleszterin fokozottan eliminálódik és a vérben az LDL-szint csökken. Az LDL-receptorok fokozott aktivitása következtében az LDL megnövekedett katabolizmusán kívül a VLDL eliminációjának növekedéséhez is vezet, mérsékeltem csökkentve a triglicerid szintet. Vannak arra utaló adatok is, hogy a beta-apolipoproteinek májbeli szintézisét is közvetlenül csökkentik. A sztatinok nem befolyásolják az epesavak metabolizmusát és terápiás adagban nem befolyásolják a szteroid hormonok szintézisét sem. Kedvező mellékhatásaik az antioxidáns, a trombusellenes és a gyulladásgátló tulajdonságuk.

A **lovastatin** (Mevacor) hatására 25-30%-al csökken a szérum-koleszterinszint, azáltal, hogy csökkenti az LDL-szintjét, továbbá csökkenti a VLDL-szintet és a trigliceridek szintjét is, a HDL-szintet ugyanakkor akár 16%-al is növelheti. A koleszterin-szint csökkentésével párhuzamosan csökkenti az apoprotein B szintjét is. Az Lp(a) atherogén lipoprotein szintjét nem befolyásolja. Hatékonysága adagfüggő, napi adagja 5-80 mg, fokozatosan emelve.

Farmakokinetikája jellegzetes, a bevitt gyógyszernek kb. egyharmada szívódik fel, és a first pass effektus miatt csak 5% jut a keringésbe. A plazmaszint magasabb, ha a beteg étkezés közben veszi be, rendszeresen este adagolva. Eloszlása jó, átjut a vér-agy gáton és behatol a méhlepénybe is. A májban aktív metabolittá alakul, és itt is választódik ki. Általában jól tolerálható. Jelentkezhetnek gastrointestinális panaszok (hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, émelygés), emelkedhetnek a transzaminázok, izomgörcsök, izomfájdalmak, gyengeség, álmatlanság, allergiás megnyilvánulások is előfordulnak. Toxicitást nem figyeltek meg. Ellenjavallt májbetegségben valamint terhes, szoptató anyáknál. Fertilis nőknek csak fogamzásgátlás mellett adható. Fokozottan figyelni kell a kreatininkináz aktivitását más zsírcsökkentőkkel való együttadás esetén. Cyclosporinnal és más citosztatikumokkal együtt adni ellenjavallt. Az erythromycin-típusú antibiotikumokkal együttadni nem javallt. A kumarin-származékok hatását befolyásolja.

Félszintetikus származékai a prvastatin és a simvastatin, mig a fluvastatin és az atorvastatin szintetikusan előállított termékek. Ezek és további vegyületek adatait az alábbi táblázat tünteti fel:

:

Gyógyszer	Sajátosság	Adag mg/nap
1.Pravastatin (Pralip)	- a többi sztatintól eltérően vízoldékony - toxicitása minimális Farmakokinetika: - egyharmada felszívódik, nagyrészt a májon keresztül választódik ki - az étkezés nem csökkenti a felszívódását	10, 20, 40
2.Simvastatin (Zocor, Zeplan)	- jelentősen csökkenti a mortalitást Farmakokinetika: - po. adagolás után aktív metabolitként 5%-a jelenik meg a keringésben, kifejezett first pass effektuson esik át, 85%-ban a máj választja ki. - a kumarin hatását jelentősen növeli - az étkezés nem csökkenti a felszívódását	10, 20, 40
3.Fluvastatin (Lescol)	- vízben, metanolban és etanolban oldódik - mellékhatásai adagtól függően alakulnak ki Farmakokinetika: - gyorsan és közel teljesen felszívódik, és mintegy 95%-ban a májon keresztül választódik ki - az antikoagulánsok hatását nem változtatja meg - reverzibilisen megnöveli a gamma-GT-szintjét	20, 40
4.Atorvastatin (Sortis)	- 2010-ben a világ legeladotabb gyógyszere volt - nagy adagban csökkenti a triglicerid-szintet is - csökkenti az isémiás történések számát Farmakokinetika: - gyorsan és közel teljesen felszívódik, az aktív metabolitjainak köszönhetően hosszú hatást fejt ki, majd túlnyomóan az epével választódik ki	10, 20, 40

5.Rosuvastatin (Crestor))	- szintetikus sztatin - felezési ideje hosszú (19 óra) - az étkezés nem csökkenti a felszívódását	5 – 20

5.3. Epesvkötő gyanták

Anioncserélő szintetikus polimerek, melyek hatása abban nyilvánul meg, hogy az epesavakat részlegesen megkötve, folyamatosan eltávolítják az enterohepatikus körből. Mivel az epesavak előanyaga a koleszterin, az epesavak ürülését kompenzáló fokozott termelésükhöz a máj növelni fogja a koleszterin felvételét a keringésből, ezáltal csökkentve a szérum koleszterin szintjét. A gyanták hatására a koleszterinszint kb. 2 hét alatt lecsökken, általában mintegy 20%-t, majd a kezelés abbahagyása után 4 héttel visszatér a kiinduló szintre.

Farmakokinetikájuk jellegzetes, ugyanis a vízben oldhatatlan gyanták nem szívódnak fel és változatlan formában ürülnek a széklettel. Javallataik a familiáris hiperkoleszterolémia és a poligénikus hiperkoleszterolémia. Elsősorban LDL szint izolált emelkedésekor hatásosak monoterápiában. Napi akár 30 g gyantára is szükség lehet a maximális hatás eléréséhez. Homok ízű készítmények, csak szuszpenzióban alkalmazhatóak. Emésztési zavarokat, allergiás bőrjelenségeket, izom- és ízületi fájdalmakat enyhe neurológiai tüneteket is okozhatnak.

A gyógyszer-interakciók elkerülésére általános szabály, hogy a gyanták bevétele 1 órával előzze meg vagy 4 órával haladja meg más gyógyszerek bevételét.

A csoport képviselői a **cholestyramin** és **colestipol**.

5.4. A koleszterin felszívódását csökkentő szerek

Az **ezetimib** a csoport első képviselője, a bélfal sejtjeinek szterintranszporterét blokálva gátplja a koleszterin és a fitoszterinek felszívódását. Jól felszívódik, és glukuroniddal konjugálódva aktiválódik. Enterohepatikus körforgása van, plazma felezési ideje 22 óra, 80%-ban a széklettel ürül. A fibrátok növelik, az epesavkötő gyanták csökkentik az ezetimib plazma-koncentrációját. Nem a CYP enzimrendszerrel metabolizálódik, egymagában a hepatotoxicitása alacsony, sztatinokkal együtt adva viszont jelentős lehet. Napi 5-20 mg dózisban a koleszterin felszívódást gátló hatása egyforma, ezért

napi egyszeri 10 mg az ajánlott adagja. Sztatinokkal kombinálva az LDL-koleszerin szintet további 25%-kal képes csökkenteni.

5.5. Nikotinsav (niacin)

A **niacin** (B3-vitamin) a szervezetben nikotinamiddá alakulva és beépülve a NAD-ba ellátja a PP-vitamin funkcióját. A nikotinsav a legrégebbi szer a diszlipidémiák kezelésére, az ötvenes évek óta használatos. Minden lipidparamétert kedvezően befolyásol: hatékonyan csökkenti a VLDL szintet és kisebb mértékben az LDL szintet, és emeli a HDL szintet. Hatása azáltal jön létre, hogy gátolja a lipolízist és ezzel a szabad zsirsavak kiáramlását a zsirszövetből, a májban csökkenti a VLDL szekrécióját, viszont aktiválja a lipoprotein lipázt. Így a kilomikron, VLDL, és triglicerid szinteket csökkenti, ugyanakkor emeli a HDL-koleszterin szintet.

Szinte teljes mértékben felszívódik, felezési ideje rövid (1 óra), a májban metabolizálódik, de nagyobb adagok esetében a vizelettel változatlan formában is ürül. Jelentős értágító mellékhatása van, így az arc kipirulását okozza. Diszpepsziátis eredményezhet. A niacin ellenjavallt gyomorfekélyben, diabéteszben, köszvényben és terhesség idején. Napi adagja 2-6 g, a maximális hatás 4-7 nap múlva jön létre. A terápiás dózist fokozatosan kell növelni, az indító adag napi 2-3-szor 100 mg.

Származéka az **acipimox** (Olbetam a nikotinsavnál 20-szor erősebb analóg, hatékonyabb és hosszú hatástartamú lipolízis-gátlást fejt ki. A glükóztoleranciát nem rontja, ezért diabeteszes betegnél is alkalmazható. Nem rontja a májfunkciót és nincs epekőképződést elősegítő hatása sem. Jól alkalmazható társított kezelésben.Teljesen felszívódik, first pass effektus nem figyelhető meg, változatlan formában ürül a vizelettel. IIa, IIb, III, IV típusú hiperlipidémiák kezelésére javallt. Jól elviselhető és nem toxikus szer. Mellékhatásai enyhék, általában a kezelés elején jelentkeznek gastrointestinális vagy bőrtünetek formájában.

5.6. Egyéb hatásmechanizmusú lipidcsökkentők

A **probucol** csökkenti az LDL-szintjét. Erős antioxidáns, feltehetően csökkenti a lipidperoxidációt. Ez utóbbi tulajdonságával magyarázható az antiaterogén hatása. A

HDL-szintjét is csökkenti, de feltehetően azáltal, hogy serkenti a HDL-forgalmat. Az orális adag 10%-a felszívódik. Jelentős része a széklettel ürül. Lipofil jellegének köszönhetően a zsírszövetben felhalmozódik, az utolsó adag után 6 hónappal a vérben még kimutatható. Legfontosabb tulajdonsága, hogy csökkenti a perkután transzluminális angioplasztikát követő resztenosisok részarányát. Mellékhatásként ritkán gastrointestinális és szív-érrendszeri panaszok jelenhetnek meg.

6. Verőérszűkületek gyógyszeres kezelése. A hajszálerek és vénák gyógyszerei

Aa arteriák szűkületét (sőt, elzárodását) okozhatják: a) az érfali organikus elváltozásai, b) endoluminaris thrombus vagy embolia,és c) érgörcs (vazoszpasmus). A három tényező jelentkezhet külön-külön is,de igen gyakran együttesen eredményezik az elégtelen vérellátást jellemző “perifériás isémia „ tünetcsoportot. Ezek a korfolyamatok leggyakrabban az alsó végtagot érintik, de klinikailag jelentősek az agy, a retina, a belső fül és a felső végtag kerinési zavarai is.

A végtagok keringési hiányának megoldására ideális módszerek a repermeabilizációs eljárások: gyógyszeres trombolysis, ballon-katéteres angioplasztika, stenst, laser angioplasztika, thrombendarterectomia, ér-protézis, illetve by-pass műtétek. Ezek azonban csak az obliterativ verőérbántalmak szenvedők mindössze 20-30 %-ban végezhetők el sikerrel és jelentenek terápiás lehetőséget. Az esetek 70-80 %-ban reális megoldásként marad a gyógyszeres kezelés. Erre a következő lehetőségek vannak:

1.Az érpálya harántátmérőjének a növelése: *gyógyszeres értágitás*.

2. A keringő vérmenyiség áramlási mutatóinak javitása (plasmaviszkozitás, erythrocyta-sludge, trombocytaaggregatio, vörösvértest-flexibilitás befolyásolása): *haemorheologiai kezelés*).

3. Aszöveti hypoxia mérsékelése, illetve a szövetek hypoxiával szembeni tűrőképességének a növelése: *oxianabolikus terápia*.

A gyógyszeres kezelés célja,a másodlagos kollaterális hálózat kifejlesztése és ily módon mintegy “élettani bypass” kialakitása révén a károsodott végtag keringési tartalékának (blood-flow reserve) az emelése. Erre igen alkalmasak a hipervolemizáló-hiperémizáló **dextrán** perfúziók (lásd plazma pótszerek).

Az eredményesen alkalmazott gyógyszerek hatásmechanizmusa gyakran többirányú (értágitás mellett vérviszkozitás csökkentés, anyagcsere hatás) ezért osztályozásuk nehézségbe ütközik és nem mentes átfedésektől, tekintve hogy ugyanazon gyógyszer egyszerre többféle kedvező angiológiai támadásponttal is rendelkezhet. A csak értágítók hatása kifejezetebben érvényesülhet az ép területeken, mint a megbetegedetteken, és így a perfuziót tovább ronthatják (un. arteriás steel jelenség).

A szimpatikus vazokonsztriktor beidegzés útján ható szerek mellett nagyobb számban vannak az érfal simaizom sejtjeire közvetlenül ható értágítók.

6.1. Neurotróp szerek (alfa-blokkolók)

Ezen szerek többségét **(tolazolin, phenoxibenzamin, phentolamin, dihidroergotoxin)** a vegetatív idegrendszer gyógyszertanánál már tárgyaltuk**.** A szelekt1v alfa1 blokkolók (**prazosin**, **doxazosin**, **terazosin)** szintén a vegetatív idegrendszer gyógyszertanánál (és a magas vérnyomás kezelésénél) kerültek említésre.

A **nicergolin** (Sermion) dihidrolizergsav és a nikotinsav kombinált készitménye. A dihydroergotoxinnal rokon, kettős hatású értágitó, amely &-adrenerg blokkoló tulajdonsága mellett érfali simaizom-ellazitó hatással is bir. Jelentősen javitja az agyi vértáramlást és anyagcserét. Ugyanakkor megnöveli a végtagkeringést is.

Adagja 3x10 mg/die tabletta,vagy 4-8 mg i.v. lassú intravénás perfuzióban. Terápiás javallatai megegyeznek a dihydroergotoxinéval. Mellékhatásai (melegségérzés, kipirulás, orthostaticus hypotonia, émelygés, aluszékonyság) általában enyhék és múló jellegűek.

A **cetiedil (**Vasocet). &-adrenoreceptor agonista és egyben muszkulotróp hatással is rendelkező értágitó, amely a perifériás verőér-szűkületekben jelentősen javitja az izomerek átáramlását. Napi adagja 2x200-300 mg. Mivel antikolinerg hatással is bir, glaukomában és prostata-adenomában alkalmazását kerülni kell.

6.2..Sima izomra ható (muszkulotróp) szerek

Nagyobb számban használatosak, részben természetes vegyületek és származékaik, részben szintetikus termékek.

6.2.1. Metilxantin származékok

A theofillin és a teobromin dimetil-xantin szerekezetű alkaloidpok kémiai módosításával nyert származékok, a kiindulási anyagokhoz képest előnyösebb terápiás hatással rendelkező gyógyszerek.

A **xantinolnicotinat** (Xavin, Complamin, Sadamin) egy teofillin-származék és nikotinsav összekapcsolásával képezett vegyület. Perifériás értágitó hatása mellett (amelyet föleg a felső testfél ereiben érvényesít) számos elönyös haemorheológiai hatással is rendelkezik: csökkenti a szérum-fibrinogén szintet és a trombocita-aggregációt és növeli a vörösvértestek flexibilitását. Emellett hipolipémizáló és javitja az agyi anyagcserét. Javallatai elsősorban a felső végtagokban jelenkező érszűkületes betegségek (Buerger kór, Raynaud tünetcsoport) valamint az agyi keringési zavarok. Alsó végtagi érszűkületekben kevésbé eredményes. Adagja naponta 3x300-600 mg (vagy 1,0 g-os retard készitmény) p.os. illetve 300-600 mg lassú i.v..perfuzioban. Mellékhatásai: a felső testfelén megjelenő kipirulás, bőrviszketés, melegségérzés és hipotónia. Ellejavallatot képez a heveny szivinfaktus, agyvérzés és a gyomor-patkóbél fekély aktiv szaka.

A **pentifyllin-nicotinsav** kémiailag a hexil-teobromin nikotinsavval tásított készítménye Cosaldon néven került forgalomba. Hatásai nagy vonalakban az előbbivel azonosak.Az értágitás mellett (amely itt is kifejezettebb a felső végtagi és agyi erekben) javítja az agyi anyagcserét (elsősorban annak glukóz és foszfátfelhasználását). A javallatai közé tartóznak a felső végtagi, agyi, retina és vesztibuláris arteriás keringési zavarok. Adagja 3x1 drazsé (1 drazsé = 200 mg pentifyllin + 50 mg ac. nicotinicum) vagy 1 retard darzsé (400 mg pentifyllin + 100 mg ac. nicotinicum). Mellékhatásai és ellenjavallatai megegyeznek a xantinolnicotinátéval.

A **pentoxifyllin** (Agapurin, Chinotal, Pentilin, Trental) kémiailag oxo-hexil-teobromin. A klinikai gyakorlatban az egyik legerterjedtebb antiischaemiás értágitó és egyben haemorheologicum. Az értágitó hatásához számos előnyös haemorheologiai tulajdonság társul: csökkenti a szérum fibrionogénszintjét, a membrán foszfo-
diészteráz fékezésével emeli a cAMP mennyiségét és fokozza a proteinkináz aktivitást, amelyek eredménye a trombocita aggregáció gátlása. Mérsékeli a trombociták

letapadását az endothelhez és az eritrocita-sludge jelenséget, ugyanakkor megnöveli a vörösvérsejt flexibilitást (deformabilitást). A pozitív haemorheologiai hatás (elsősorban a mikrocirkulácio javítása révén) a végtagi ún.”kritikus ischaemia”terápiában is segitséget nyujt. Az agyi vérátáramlás fokozása és neuroprotektiv tulajdonságai útján az agyi keringési zavarok terápiában is gyakran jasznált.

A fentiek mellett a pentoxifyllin gyullasdáscsökkentő hatással is rendelkezik. Ennek összetevői: a monociták és polinukleáris leukociták filtrabilitásának növelése, a citokinin expresszó gátlása. és a complement kaszkád csökkentése.

Javallatai kitrjednek az obliterativ perifériás verőérbetegségek minden formájára (atherosclerosis obliterans, diabeteses arteriopátia, Buerger kór, Raynaud tünetcsoport, vaszkulitiszek, valamint az agyi vérátáramlási zavarai).

A pentoxifylin szájon keresztül gyorsan és szinte teljességben felszivódik, a retard gyógyszer a maximális szintet 3-4 óra alatt éri el. Nagyrészt a májban metabolizálódik és kb.28-30%-ban a vesén keresztül ürül. Adagja 3x200-400mg, illetve 2x600 mg a retard formából. Intravénás perfuzióban 200-600 mg (maximálissan 100mg/óra sebességgel).

Mellékhatásai: gasztritiszes tünetek, gyomortáji fájdalmak és hiperaci-ditás, hányinger, hasmenés, illetve álmatlanság, szédülés, fejfájas, hipotónia. A mellékhatások viszonylag ritkák és általában csak nagy adagok alkalmazásakor jelentkeznek.

6.2.2. Nikotinsav és származékai

A. **nikotinsav** (Acidum nicotinicum) az érfal simaizom elemeire közvetlenül ható perifériás értágitó. A szokásos adagban (3x50-100 mg p.os vagy 25-100 mg i.v.) viszonylag rövid ideig tartó,közepes erősségű értágulatot okoz. Nagy adagban (2-6 g/nap) kifejezetten csökkenti a VLDL és LDL vérzsir frakciókat (lásd ott), mérsékelten emeli a HDL-koleszterin szintjét valamint fokozza a fibrinolízist. A nikotinsav meglетősen sok mellékhatást okozhat: a generalizált bőrpír (flush), gyomor-bél panaszok (pl.ulcus aktiválás) mellett vérnyomáscsökkenés, szivritmus-zavarok, börszárazság, viszketés, acanthosis nigricans jelentkezhetnek. A hosszabb adagolás májártalmat okozhat és a szénhidrát anyagcserét rontja, emellett köszvényre hajlamosit. Az adag emelés a

mellékhatások mérséklése érdekében csak fokozatosan végezhetö. Várandos anyáknál, gyermrkek esetében, valamint májártalomban nem alkalmazható.

A **nikotinil-alkohol** (hydroxymethylpyridinum, Epicol, Ronicol) a nikotinsavhoz hasonló muszkulotróp értágitó, hatása kevésbé heves és lényegesen hosszabban tartó. Kedvezően befolyásolja a hyperlipoproteinaemiákat is. Az angiológiai gyakorlatban a perifériás keringési zavarok mellett,a Méniere-tünetcsoport és a cerebrovascularis beregségek kezelésében nyert alkalmazást. Adagja 3x12,5-50 mg/die p.os. A nikotinsavnál sokkal jobban tolerált.

Az **inozitol-nicotinat** (Hexanicit, Dilexpral) értágitó, fibrinolitikus és hipolipémizáló tulajdonságokkal rendelkező nikotinsav-származék. Előnye a hatástartam viszonylagos hosszúsága (18-24) óra. Elsősorban helyi érgőrcsben, idült verőér-szűkületben, önmagában vagy egyéb értagitókkal társitva alkalmazzák. Adagja 2-3 g/die p.os. Mellékhatásai megegyeznek a nikotinsavnál észleltekkel, de azoknál lényegesen enyhébbek. Várandos állapotban kerülendő.

6.2.3. Kálcium-antagonisták

A **szelekktív kálciumcsatorna blokkolók** közé tartozó dihidropiridin-származékok (nitrendipin, isradipin, nimodipin, lacidipin, felodipin, amlodipin) értágító és egyéb hatásaikat részletesen a vérnyomáscsökkentőknél tárgyaltuk.

A **difenilpiperazin-származékok** nem szelektív hatésú kálcium-antagonisták. Értágító hatással ugyan alig rendelkeznek, de előnyös haemorheologiai tulajdonságaik révén helyet szereztek a perifériás verőérbetegségek terápiájában

A **cinnarizin (**Stugeron) enyhe érfaltónus restabilizáló hatása mellett csökkenti a trombocita aggregációt és a vörösvértest -sludge jelenséget, növeli az erithrocita flexibilitást és a sejtek hypoxiával szembeni toleranciáját. Kedvező haemorheologiai és oxianabolikus hatásain túl hisztamin-antagonista volta is hozzájárul az agyi keringési zavarokban és migrénben megfigyelt jó terápiás eredményekhez. A fentieken kivül sikeresen alkalmazható acrocyanosisban és Raynaud tünetcsoportban is.

Adagja 3x25 mg tabletta 1x75 mg kapszula naponta. Mellékhatásai - a kezelés kezdetekor néha jelentkező enyhe aluszékonyságtól eltekintve - nincsenek.

A **flunarizin** (Sibelium) a cinnarizin fluorozott származéka. Kivédi a hypoxia által kiváltott, fokozott Ca-beáramlást a sejtekbe, csökkenti a vérviszkozitást, növeli a vörösvérsejtek flexibilitását és hisztamin-antagonista hatású.
Javallatai a perifériás verőérszükületek spasticus formái (Raynaud tünetcsoport, acrocyanosis, cryoangiopathia), migrén, Méniere-tünetcsoport, agyér-bántalmak.
Adagja 2x75-150 mg tabletta maponta, mellékhatások (aluszékonyság, epigastriális fájdalmak, émelygés) ritkán jelentkrznek.

6.2.4. Prosztaglandin-származékok

A **prosztaciklin** (epoprostenol, PGI_2) a ciklooxigenáz enzim hatására keletkező arachidonsav származék (lásd még NSAID). Egyike az endolthelsejtek termelte három érellazitó faktornak (a másik kettő a NO = EDRF és az EDHF = endothel sejtek által termelt hiperpolarizáló faktor). A szÍvizom sejtek és tromgbociták membráján található IP (prosztaciklint preferáló) receptorokhoz kötödik. Ez a receptor G-proteinnel kapcsolva aktiválja az adenil-ciklázt és ennek eredményeképpen emeli a sejten belüli cAMP szintet.
Értágitó hatása elsősorban az arteriolákban kifejezett, az izom- és bőrereket egyaránt érinti, a venákra nem terjed ki. A vérnyomást (elsősorban a diasztolés értéket) csökkenti, a szívfrekvenciát növeli, javitja a vese vérátáramlását, emellett mérsékelt vizhajtó hatása is van.
A PGI_2 az egyik legerösebb trombocita-aggregációt gátló szer, szerepe van a leukocita-adhézió és a monocita-aktiváció gátlásában. Profibrinolotikus tulajdonságú és fokozza az urokináz hatását. Csökkenti az endotelin bioszintézisét és a TXA_2 okozta vérlemezke aggregációt (haemorheologiai hatás).
Védi az érfalak endoteliumának épségét. Gátolja a vascularis lipidfölhalmozódást és simaizom burjánzást. Csökkenti az emelkedett LDL koleszterin szintet, membránsabilizátorként antiaritmiás hatása van és javitja a hipoxiás szöveti anyagcserét (cytoprotektív effektus).

A prosztaciklin molekula nagyon instabil, a tüdőben gyorsan elbomlik, hatástartama rövid (30-60 perc), ami határt szab a klinikai alkalmazásának. Ezt a hátrányt sikerült kiküszöbölni a nyujtottabb hatásidejű un.prosztaciklin analógok bevezetésével:

Az **iloprost** (Ilomedin) szintetikus prosztaciklin analógok keveréke, amelyek biológiai hatásai azonosak az epoprostenoléval, de hatástartamuk hosszabb.

Terápiás javallatai elsősorban a perifériás obliterativ verőérbetegségek súlyos a szokványos kezeléssel nem megoldható formái (Fontaine III-IV stádium). A értágitó hatás jellemzője és egyben előnye, hogy kifejezettebben érvényesül az isémiás végtagon, mint az egyéb érterületeken. Jó eredménnyel alkalmazható a “kritikus ischaemiával” jellemzett kórformákban is. További kezelési javallatok: Raynaud-tünetcsoport, diabetes angiopátia, pulmonális hipertónia, PTCA-t követő restenosis, Moschowitz-tünetcsoport, valamint olyan kongenitális szívbántalmak (pulmonalis atresia, nagyerek transpoziciója) ahol a műtét elvégzéséig szükség van a canalis arterialis Botalli nyitvatartására.

Adagja 0,1 mg/amp. A gyógyszert az egyéni tűrőképesség függvényében (vérnyomás és pulzus ellenőrzés mellett) lassú, 1-2ng/kg/perc sebességű i.v. peruzióban kell adni, (amelyek időtartama 6-8 óra) 2-3 héten keresztül naponta.

A mellékhatások (arcpír, melegségérzés, izzadás, fejfájas, hipotónia, émelygés hasi fájdalom, hasmenés) elsősorban akkor jelenkeznek, ha a gyógyszerbevitel túl gyors. A perfuzió idejének hosszabításával jelentős részük kiküszöbölhető!

Ellenjavalatok: Glaucoma, colitis ulcerosa aktiv szaka, asthma bronchiale.

Az **alprostadil** (Alprostapint, Caverject, Prostavasin) PGE_1 prosztaglandin tartalmú szer. Kifejezett artériatágitó és antiaggregáns hatásu készitmény. Biológiai tulajdonságai, kezelési javallatai és mellékhatásai azonosak a prosztaciklinnél tárgyaltakkal.

Adagja az egyedi tűrőképesség függvényében 1-4 mg/kg/perc naponta, lassu (8-10 órás) i.v. perfúzió formájában.

6.2.5. Az ACE-gátló gyógyszerek

Elsősorban vérnyomáscsökkentőként nyernek alkalmazást, nem pedig lokális keringési zavarokban. Az utóbbi időben történnek probálkozások perifériás érszűkületek kezelésében való alkalmazásukkal is.

6.2.5. kallidinogenáz

A kallidogenáz vagy kallikrein (Padutin, Vadicrein) enzim emlősök hasnyálmirigyéből és vizeletéből izolált szerinproteáz, amely katalizálja a plazmakinineknek (bradykinin, kallidin) a vérplazma kininogénjéből történő kialakulását és felszabadulását. A kininek közvetítésével fejt értágitó hatást. Csökkenti az oligospermiát is. Javallatai: Buerger kór, Raynaud tünetcsoport, cryoaniopathiák (általá-ban a érgörccsel jellemzett perifériás arteriopáthiák) valamint a spermaképzés zavarai. Adagja 1 fiola (40 E kallidogenáz) i.m. naponta.

A mellékhatások (bőrviszketés, bőrpír, hasmanés, vérnyomáscsökkenés) ritkák és enyhék.

6.2.6. Egyéb szintetikus szerek

A **naftidrofuryl** (Dusodril, Naftihexal, Naftylong, Naftilux, Naftisol, Praxilene) az angiológiai gyakorlatban széles körben használt helyi keringésfokozó. Muszkulotróp éttágító hatása mellett &-adrenerg blokkoló tulajdonságokkal is rendelkezik. Javítja az isémias végtag véráramlását,valamint a munkavégzés alatti izomanyagcserét. Növeli a hipoxiás szövetekben az oxigénfelhasználást. Előnyösen befolyásolja az agyi keringést. A bélböl gyorsan és szinte teljességben felszivódik. A vérben 80%-ban a plazmafehérjékhez kötődik. Kiválasztása (glukurono-konjugált formában) az epén keresztül történik. Felezési ideje 60-80 perc.

Javallatai a végtagok elzáródás verőérbántalmai, elsősorban az érgörccsel jellemzett kórképekben (Buerger kór, krioangiopátia, Raynaud tünetcsoport) várható kedvező terapiás eredmény. Vestibuláris és cerebrális keringési zavarokban is jó.

Adagja 3x100mg tabletta, vagy 2x200 mg retard tabletta/illetve 2x40
mg lassú iv. perfuzióban vagy im injekcióban.

A mellékhatások ritkák, a gyógyszer jól tolerált. Az orális adagolás kapcsán gyomor-bél panaszok (elsősorban hasmenés), fejfájás, álmatlanság ,parenterális alkalmazáskor átmeneti hypotonia jelentkezhet. Heveny szívizominfarktusban, vérzéses tünetcsoportban, hipotóniában kerülendő.

A **buflomedil** (Loftyl, Defluin, Vardolin, Fonzylan) széles körben elterjedt értágitó, amely a muszkulotróp (nem specifikus Ca-antagonista) hatás mellett alfa-adrenerg blokkoló tulajdonságokkal is rendelkezik. Számos előnyős haemorheologiai hatásal bir: csökkenti a vérviszkozitást, növeli a vörösvérsejtek flexibilitását, ugyanakkor gátolja a trombocita-aggregációt.

Elsősorban haemorheologikumként kerül alkalmazásra, amelyet értágító tulajdonságai előnyösen egészitenek ki. Javallatok: az idült és heveny perifériás obliterativ arteriopátiák minden alakja, valamint - kisebb hatékonysággal - az agyi keringési zavarok.

Adagja 2x300 mg (1x600 mg) p.os, illetve 100-200 mg lassú intravenás perfuzióban.

Mellékhatások: fejfájás, hipotensiü, émelygés, puffadás, alvászavarok.

A **bencyclan** (Halidor) simaizomgörcsoldó értágitó, amely emellett trombocita-aggregációt gátló és szerotonin antagonista hatású. Kezelési javallatai a perifériás verőérbetegségek spasticus formái (Buerger kór, Raynaud tünetcsoport, acrocyanosis), migrén és agyi keringési zavarok.

Adagja 3x100mg tabletta,vagy 1-2 fiola (50-100 mg) i.v. vagy i.m. módon. Mellékhatások: erős vérnyomásesés, tachikardia, szédülés, gyengeségérzés, hányinger, igen ritkán kollapszus. Kerülni kell együttes alkalmazását triciclikus antidepreszív szerekkel és a béta-adrenerg blokkolókkal.

A **sildenafil** (Viagra) a foszfodészteráz-5 szelektív gátlója. Elsősorban az erektilis diszfunkció rövidebb idejű kezelésére használt szer. Hasonló hatású a **vardenafil** (Levitra), míg **a tadalafil**t (Cialis) „hétvégi” tablettaként tartják számon, hatásideje ugyanis 36 óra. Mellékhatásaik köző tartozik a vérnyomáscsökkenés, fejfájás, orrdugulás, priapizmus, különböző szemészeti és diszpepsziás tünetek, de leirtak akut süketséget és szivinfarktust is. A sildenafilt sikeresen tesztelték a magas hegyeken kialakuló tüdőödéma megelőzésére és kezelésére, továbbá eredményesnek bizonyult a pulmonális hipertónia terápiájában is. Ezen utóbbi kórkép kezelésére nemrég vezették

be az első szelektív endotelin receptor blokkoló szert, a **bosentan**t (Tracleer).

6.2.7. Indolvázas alkaloidák és származékaik

A **vincamin** (Cetal, Devincan, Oxybral, Pevincamin) a Vinca minor növény egyik alkaloidája, amelynek kémiai szerkezete nagyon hasonlit a rezerpinéhez. Elsősorban az agyi ischémiák, emlékezet- és mozgászavarok, a belső fül keringési zavarai okozta fülzúgás és hallászcsökkenés esetén hsználják.

Adagja 2-3x20 mg p.os. vagy 40mg lassú i.v. perfuzióban.

Mellekhatások: kisméretü vérnyomáscsökkenés, tahikardia, extraszisztolék. Terhességben és a szívritmuszavarokban kerülendő. Nem keverhető és nem is társitható heparinnal.

A **vinpocetin** (Cavinton, Vinpocetin-covex) a vincamin félszintetikus származéka, amely intenzíven és szelektíven fokozza az *agyi vérellátást*. Előnyös haemorheologiai tulajdonságokkal rendelkezik: fokozza a vörösvérsejtek deformabilitását, mérsékli a fokozott tromboiyta-aggregációt, javítja a mikrocirkulációt. Növeli a neuronok hipoxiatoleranciáját, gyorsítja a glukózlebontást és az energiatermelést, valamint az oxigén extrakciót (neuroprotektív hatás). Antioxidáns tulajdonsággal is bír. Terápiás javallatai és mellékhatásai azonosak a vincaminéval, de az utóbbiak enyhébbek. Várandos állapot és ritmuszavarok ellenjavallatot jelentenek. Adagja 3x5-10mg tabletta, illetve 2-3 fiola (20-30mg) i.v.infuzióban.

A **viburnin** (Cerboxan) a Hunteria eburna alkaloidájából előálitott félszintetikus készitmény, amely a vincaminnal rokon szerkezetű. Elsősorban az agyi keringést javítja, antiischaemiás és oxianabolikus neuroprotektív hatású. Előnyös haemorheológiai tulajdonságokkal is bír: emeli a vörösvértestek ATP tartalmát és oxigén felszabaditását, növeli vörösvértest-flexibilitását.

Javallatai megegyeznek a vinca kivonatokéval, a mellékhatásai is hasonlóak Adagja 3x20 mg p.os.vagy 20 mg i.m./die.

6.2.8. Ginkgo biloba

A **ginko biloba extractum** (Bilobil, Ginkor fort, Flavotan, Tanakan) a Ginkgo biloba

levelek standardizált és titrált kivonata. Perifériás arteriás vazoregulator, oldja a verőérgörcsöket, javitja a hipoxiás szövetek oxigénhasznositását, növeli a kapilláris rezisztenciát és a vena tónust. Előnyös haemorheologiai tulajdonságokkal is rendelkezik: gátolja a vérlemezke-aggregáciot és a vörösvértest-sludge jelenséget. Antioxidáns, a szabad gyökök semlegesítése révén védi a sejtek integritását (cytoprotektív hatás).

Terápiás felhasználása széleskörű: agyi vérellátási zavarok, perifériás obliteratív verőérbetegségek (elsősorban mint kiegészitő kezelés), mikrocirkulációs zavarok, alsó végtagi vénás bántalmak, valamint a diabetes mellitus okozta mikroangiopátiák és kapillaris károsodások (retinopátia és nefropátia diabetica, diabeteses láb tünetcsoport). Ez utóbbiak kezelésében főleg **Ca-dobesilattal** társítva alkalmazzák. Adagja 3x1 tabletta vagy 3x1ml p.os./die (1 ml sol = 40 mg ginko kivonat).

6.3.A hajszálerek és énák gyógyszerei.

A véna tágulatok (varicositas), valamint a visszerek trombózisos és/vagy gyulladásos megbetegedései (phlebothrombosis, thrombophlebitis) különosen az alsó végtag patológiájában nagy gyakorlati jelentőségű kórfolyamatok. Minthogy a vénák túltelődése okozta nyomásfokozódás közvetlenül áttevődik a kapillárisokra, a hajszálérfalat kárositja és mikrocirkulációs zavarokhoz vezet. A hajszálérfal fokozott perneabilitása vizenyőképződést vált ki és ellenállóképességének a csökkenése, kóros törékenysége apró bevérzéseket idézhet elő és elöbb-utóbb a szövetek trófikus zavarait vonja maga után. A hajszálér falát károsító elváltozás egyéb okai lehetnek a nyirokáramlás akadályozottsága, toxikus ártalom, anyagcserezavarok (diabetes), vitaminhiány. Mindezeknek a kórfolyamatoknak a kezelésében használatosak a venotonikus és vazoprotektív gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a bioflavonoidok, a Ca-dobesilat, valamint az eszcin tartalmú kivonatok.

A **bioflavonoidok** növényi eredetű hatóanyagok, amelyek a hajszálérfal permeabilitására és ellenállóképességére kedvező hatást fejtenek ki.

A **rutosid** kémiailag kvercetin-glikozid, a legismertebb P-vitamin hatású anyag. A hajszálerek permeabilitását csökkentő és az ellenállását fokozó hatása főleg

hiánybetegségek okozta hajszáleres vérzések (purpura) esetén jelentős. A gyomor-bél csatornából rosszul szívódik fel, amit C-vitamin társításával lehet javítani. Ilyen készitményei a Rutascorbin és a Tarosin. Adagjuk 2-3x50 mg naponta, éhgyomorra.

Származékai, az **oxerutin** (Venoruton) és **troxerutin** (Troxevasin, Troxerutin MK, Venoton) kémiailag hidroxietil- illetve trihidroxietil-rutosid, jobban oldódnak és szívódnak fel. Javalltak krónikus vénás elégtelenség, kapilláris fragilitás, purpura, diabeteszes mikroangiopátia kezelésében. Jól toleráltak, felezési idejük 10-25 óra. Adagjuk 2-3x100-300 mg naponta, étkezés közben. Helyileg is használatosal gél formájában.

A **detralex** diosmin- és hesperidin flavonoidokat tartalmazó készitmény. Venotonizáló és a hajszálér-permeabilitást normalizáló hatása révén kedvező eredményt ad vénás elégtelenség, venolimfatikus ödéma, poszttombótikus szindróma, aranyér betegség esetén. Szintén jól tolerált, felezési ideje 11 óra. Adagja 50-150 mg naponta kétszer per os.

A hatóanyagként procianidol-oligomereket tartalmazó gyógyszer az **endotelon.** Kappiláris rezisztenciát javító hatása a fibrozus fehérjékre (főleg a kollagénre és az elasztinra) gyakorolt védő hatásának tulajdonítható. Venolimfatikus elégtelenség és diabeteszes retinopátia kezelésében alkalmazzák. Kevés a mellékhatása, felszivódása gyors, eliminációs felezési ideje 72 óra, adagja 2x150 mg naponta.

A **Ca-dobesilat** (Doxium, Doxilek) már szintetikus vegyi anyag, a hajszálérfalat védő tulajdonsága mellett csökkenti a vér viszkozitását. Mikorangiopátiák, különösen retinopathia diabetica kezelésében alkalmazzák. Felezési ideje 5 óra, nagyobbrészt változatlanul ürül. Adagja 500-750 mg naponta, két-három részletben, étkezések után.

Az **eszcin** egy triterpen tipusú glikozid, a vadgesztenye kivonatok hatóanyaga. Venotonikus, permeabilitást csökkentő, a mikrocirkulációt javító hatású készitményekben főleg lokálisan alkalmazzák (Reparil).

6.4.Plazma pótszerek

Mivel az élettani sóoldatok perfuziójának a keringő vérmennyiséget növelő (plazmaexpander) hatása csak rövid ideig érvényesül (a nem megfelelő kolloidozmotikus nyomás miatt), a gyakorlatban plazmapótszerként makomolekuláris

anyagokat, főleg polizharidokat alkalmaznak. Hiperozmótikus készitményeik a szövetnedv-beáramlást útján is növelik a keringő vérmennyiséget. Készitményeik oldószere 0.9%-os konyhasó oldat vagy 5%-os glukóz oldat.

A **dextrán** nagy molekulájú poliszacharid, amelyet a Leuconostoc mesenteroides nevű baktérium termel cukros táptalajon. A baktériumok által szintetizált dextránmolekulák túl nagyok, és vérpotlásra nem alkalmasak (azért sem, mert a 200 ezernél nagyobb molekulatömegű molekulák antigénként viselkedhetnek), ezért iparilag kisebb molekulatömegű dextránkészitményeket állitanak elő.

A *70000 átlagmolekulatömegű dextránok* (Macrodex, 6%-os oldat) elsősorban volumenpótlásra plazmaexpanderként használatosak hipovolémiás shock-állapotok (pl. égés) kezelésében. Ugyanakkor csökkentik a vérlemezkék adhézióját és gátolják a fibrin polimerizációját, ezért használják érszűkületek kezelésében is, valamint sziv- és agyi műtétek kapcsán thrombosis megelőzésére. Műkönyként is használják. Plazmavolument növelő hatásának időtartama 8 óra.

A *40000 molekulatömegű dextrán* (Rheomacrodex, 10%-os oldat) javitja a szöveti keringést, növeli a vörösvértestek flexibilitását valamint csökkenti a vérviszkozitást és a trombociták és vörösvérsejtek összecsapzódását (sludge), *ezért e szernek a shock kezelése mellett elsősorban angiológiai javallata* van. Plazmavolument növelő hatásának időtartama 4 óra. A detránok fokozatosan bomlanak a szervezetben, kisebb molekulatömegű frakcióik változatlanul is ürülnek a vizelettel. Fő *mellékhatásuk az allergia (anafilaxiás vagy anafilaktoid reakció)*, ezért az intravénás perfuzió (egyetlen beviteli módjuk) megkezdése elött tesztelni kell az esetleges túlérzékenységet (kis mennyiségű hatóanyaggal).

A dextránok adása ellenjavallt szívelégtelenségben, anuriában és ileuszban.

A **hidroxietilkeményitő** (Hestarch, HAES-steril) cukormolekuláihoz kötött hidroxietil csoportokat tartalmazó amilopektin (a glikogénhez hasonló polizaharid). Általában 200000 molekulatömegű készitményeit alkalmazzák 6-10% töménységű oldatban. Plazmaexpander hatásának tartama 4-6 óra. A szérum-amiláz bontja, a vizelettel ürül. Mellékhatásai: anafilaktoid reakció, késői bőrviszketés.

A **zselatin** állati eredetű kollagén hidrolízisével nyert nem antigén természetű fehérje. Átlagos molekulatömege 30000, készitményeiben 3.5-5.5%-os töménységű oldatban használják.

7. A VÉRALVADÁRA ÉS A VÉRKÉPZÉS GYÓGYSZERTANA

7.1. A véralvadást befolyásoló gyógyszerek

A vér az ép érpályán belül folyékony, viszont az ér sérülése esetén, a sérülés helyén megalvad. Amennyire magától értetődő jelenségről van szó, annyira bonyolult szabályozó rendszer elemeinek (érendothel, vérlemezkék és nagyszámú plazmaprotein) összehangolt, precíz együttműködésén alapul. Annak ellenére, hogy a szervezet érpályája meglehetősen sérülékeny, a véralvadási rendszer egyensúlya viszonylag nehezen borul fel. Ha ez mégis megtörténik, az életet jelentősen veszélyeztető helyzet alakulhat ki, akár vérzékenység, akár fokozott véralvadási hajlam formájában, sőt a kétféle véralvadási zavar egyidejűleg is előfordulhat (pl. a disseminált intravascularis coagulatio – DIC esetében).

A hemosztázis szempontjából a legfontosabb élettani folyamatok, melyek farmakológiai támadáspontokkal rendelkeznek, a *trombociták befolyásolása*, a *fibrinképződés* folyamata (véralvadási kaszkád) és a *fibrinolízis*.

A *fokozott véralvadási hajlamot* és annak *következményeit* csökkenteni/elhárítani képes vegyületek három nagy csoportba sorolhatók: *trombocitagátlók, antikoagulánsok,* és *fibrinolitikumok.*

7.2.Trombocitagátlók (Trombocita Aggregáció Gátlók)

A trombocita funkció – letapadás, összecspzódás, szekréció (exocitózis, degranuláció) - gátlására jelenleg használt legfontosabb szerek a következő három támadáspont egyikén hatnak: a *tromboxán A_2 szintézis gátlása*, a *vérlemezke membránján található $P2Y_{12}$ receptorok blokálása,* valamint a *GPIIb/IIIa receptorok antagonizmusa útján*; de van két, ezektől eltérő módon ható, nem túl jelentős antiagreg'ns gyógyszer is. A trombocita funkciót gátló vegyületek *artériás tromboemboliás* események megelőzésére

és kezelésére használhatók, ugyanis itt az érfal defektus talaján kialakuló trombocita aggregáció a legfőbb kiváltó ok (vénás trombózis elsősorban pangás és az áramlás lassulása talaján keletkezik, a thrombusok elsősorban fibrinből és vörösvértestekből állnak, így a trombociták nem játszanak jelentős szerepet a kialakulásukban).

7.2.1. A tromboxán A2 szintézisét gátló vegyületek

Az arachidonsavból képződő termékek közül a vérlemezke eredetű tromboxán A_2 (TXA_2) a trombociták aktiválása során az aggregációt fokozza, míg az endothel eredetű prosztaciklin (PGI_2) ezzel ellentétes hatású. A tromboxán A_2 szintjét elméletileg két enzim gátlásával lehet csökkenteni: a tromboxán szintetáz vagy a ciklooxigenáz (COX) gátlásával. Gyakorlatban csak az utóbbiak váltak be (az előbbiek valószínüleg azért nem, mert olyan ciklikus endoperoxid intermedierek felszaporodásához vezetnek, amelyek fokozzák a trombocita aggregációt).

Az **acetilszalicilsav** (ASA, Aspirin, Aspenter) a legrégebbi és ma is legfontosabb szer e csoportban. Részletesen a nem szteroid gyulladáscsökkentők fejezetben tárgyaljuk.

Az ASA a COX enzim irreverzibilis gátlója, ezáltal csökkenti mind a trombocita aggregációt fokozó tromboxán A_2, mind az aggregációt gátló prosztaciklin szintjét. Kis adagok (50-100 mg naponta) esetén az *előbbi gátlása kifejezettebb* lesz, mint az utóbbié.

Ennek magyarázatára *három* - egymást kiegészítő - *elmélet* is létezik: az első a támadáspont helyét jelöli meg, mint döntő tényezőt (a tromboxán A_2-t elsősorban a keringő vérlemezkék termelik, míg a prosztaciklin endothel eredetű, vagyis fix), a második elmélet a trombocita és az endothelsejt közötti funkcionális különbséggel magyarázza az arányeltolódást (a COX irreverzibilis gátlása esetén a tromboxán A_2 szintézis a vérlemezke teljes élettartama alatt blokkolva lesz, az endothelsejtek viszont képesek az ott akár még irreverzibilisen blokkolt COX helyett is újat szintetizálni), míg a harmadik elmélet abból indul ki, hogy a vérlemezke tromboxán A_2 szintézisében elsősorban a COX-1 játszik szerepet, míg a prosztaciklin termelésében a COX-2 fontosabb.

E szer a fenti adagban artériás tromboemboliás szövődmények (instabil angina pectoris, szívinfarktus, coronaria angioplastika, cerebrovaszkuláris keringési zavarok, artériás érsebészeti beavatkozások) profilaxisára illetve kezelésére használatos.

Más támadáspontú vérlemezke aggregáció gátlók, antikoagulánsok és trombolitikumok az aspirinnel együtt adva növelik a vérzés veszélyét. Alkohol fogyasztás is fokozhatja e

hatását. Fekélyokozó mellékhatása (csökkent mértékben) kis adagok esetén is fennáll, ráadásul a trombocita funkció gátlása fokozhatja a vérzéses szövődmények veszélyét.
A **sulfinpirazon** (lásd még a köszvény kezelésénél) 200 mg-os napi adagban az Aspenterhez hasonló hatást fejt ki az isémiás cardiopathiában, de cerebrovaszkulárisan nem bizonyult hatékonynak.
A **triflusal** (Aflen) az ASA-hoz kémiailag hasonló, azonban annál komplexebb módon ható vegyület. A triflusal a COX irreverzibilis gátlója, míg aktív metabolitja, a 2-hidroxi-4-trifluormetilbenzoesav (HTB) reverzibilisen hat. Emellett mindketten gátolják a foszfodiészterázt, növelve az aggregációval ellentétes hatású cAMP szintet, sőt in vitro a triflusal az NO képzést is serkenti. Orálisan alkalmazva a szer jól és gyorsan felszívódik, a vérben észterázok hatására hamar HTB-vé alakul. Utóbbi részben glicinnel konjugálódva, részben változatlan formában a vizelettel ürül ($t_{1/2}$ kb. 34 óra). Mivel vérben 98-99%-ban plasmafehérjékhez kötődik, számos gyógyszerinterakció lehetséges (pl. nem szteroid gyulladásgátlókkal vagy orális antikoagulánsokkal). A triflusalt elsősorban akut szívinfarktust követően, az esetleges újabb kardiovaszkuláris történések megelőzésére alkalmazhatjuk, orálisan, napi 600 mg-os (egyszeri vagy kettéosztott) adagban.
Mellékhatásai: emésztési zavar, egyéb gastrointestinális panaszok (pl. obstipatio, hányás, étvágytalanság, puffadás), és fejfájás. Fekélybetegség, aktív vérzés és 18 éves kor alatt ellenjavallt (utóbbi esetben a klinikai tapasztalatok hiánya miatt).
Az **indobufen** (Ibustrin) hatékonysága vizsgálat allatt van.

7.2.2. A trombocita membrán P2Y12 receptorának antagonistái

A vérlemezkék membránjs két G-proteinnel kapcsolt purinerg P2Y receptorral rendelkezik, a $P2Y_1$ és a $P2Y_{12}$ receptorral. A tombocita aggreáció aktiválásában fontos ADP mindkettőn keresztül fokozzi képes a vérlemezke funkciót. A tienopiridin származék **ticlopidin** (Ticlid, Ipaton) illetve **clopidogrel** (Plavix) a $P2Y_{12}$ receptor nem kompetitív antagonistái.
Mindkét vegyület prodrug, azaz aktív metabolitokat képezve gátolják – irreverzibilisen – a trombocita $P2Y_{12}$ receptorát, ezáltal a vérlemezke ADP-mediált adhéziós,

aggregációs és szekréciós funkcióit. A maximális hatás 4-11 napos folyamatos terápia után alakul ki (ez nagyobb adagokkal gyorsítható), és a vérlemezke funkció a szerek elhagyása után kb. 1 hét után áll teljesen helyre.

A vegyületek jól szívódnak fel orális adagolás esetén. Több mint 90%-uk plazmafehérjékhez kötődik. A májban jelentős first pass átalakuláson mennek keresztül, azaz a hatáshoz szükséges aktív metabolitok gyorsan kialakulnak. A ticlopidin nagyobb része a vesén át ürül, a clopidogrel fele a vizelettel és fele a széklettel. Egyszeri dózis után a felezési idejük 8 óra körül van, de tartós adagolás esetén az egyensúlyi helyzet beálltakor ez 30-50 órára nő. Idősebb korban a ticlopidin kiürülése jelentősen lassul. Javallatuk a koronária, agyi- és végtagi érbetegségek tromboembóliás eseményeinek primer vagy szekunder profilaxisa. Gyomor- és nyombélfekélyes anamnézis esetén egyértelmüen ezek a választandó trombocitagátló szerek. A ticlopidin fenntartó terápiás adagja 2x250 mg/nap, a clopidogrelé napi 1x75mg, de a támadó adagok nagyobbak (pl. napi 300 mg clopidogrel).

A ticlopidin a terápia első 3 hónapja alatt gyakran okoz gastrointestinális panaszokat (hasmenés, hányás, epigastriális fájdalom). A betegek kevesebb, mint 10%-ában alakulnak ki petechiák, purpurák, illetve orrvérzés, amelyek azonban általában nem teszik szükségessé a terápia felfüggesztését. Előfordulhat a koleszterinszint kb. 10%-os emelkedése.és a betegek 0,8%-ában súlyos leukocytopenia jön létre, amely a terápia felfüggesztése esetén néhány nap alatt normalizálódik. Thrombocytopenia is előfordulhat, így vérképzőszervi mellékhatások miatt a terápia első 3 hónapjában rendszeres vérképellenőrzésre van szükség. A clopidogrel jóval kevesebb mellékhatást okoz, esetleges fekélykiújító voltáról még vitatkoznak.

A véralvadást és a trombocitafunkciót gátló más vegyületeket együtt adva hatásuk összeadódhat, és így a vérzés kockázata is nő. Mindkét szer szinergista hatást mutat az Aspenterrel.

Prednisolon csökkenti a ticlopidin által megnyújtott vérzési időt. Antacidumok csökkentik a ticlopidin plazmaszintjét (20-30%-kal), cimetidin viszont fokozza azt. A theophyllin felezési ideje nő ticlopidinnel történt együttes adagolás esetén. Clopidogrel esetén a fenti interakciókat nem figyelték meg.

7.2.3. Glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) receptor antagonisták

A vérlemezke membrán felszíni glikoproteinjeinek meghatározó szerepük van a trombociták letapadásában és az aggregátumok kialakulásában. Aktivált állapotban ezek képezik az adhézióban és az aggregációban szereplő makromolekuláris ligandumokat (kollagén, von Willebrand faktor, fibrinogén stb.) megkötő receptorokat. Aktiválásukban játszik fontos szerepet a TXA_2 és az ADP. Antagonistáik az ASA-tól illetve a P2Y receptor antagonistáktól eltérő hatásmódú vérlemezke funkció gátlást tesznek lehetővé, éspedig velük vérlemezke funkciók egéssze meggátolható.

A GPIIb/IIIa antagonisták között megkülönböztetünk receptor ellenes antitestet (abciximab), valamint szintetikus peptid illetve nem peptid természetű antagonistákat. A jelenleg terápiás használatban levő szerek közös farmakokinetikai hátránya, hogy orálisan nem hatékonyak.

Az **abciximab** (Reopro) a GPIIb/IIIa receptor elleni monoklonális antitestnek antigént kötő fragmense. Nagy affinitással kötődik a receptorhoz, gátló hatása gyakorlatilag irreverzibilisnek tekinthető. Nem teljesen szeletív a GPIIb/IIIa receptorra, kötődik a vérlemezkéken kívül az endothelsejteken és simaizomsejteken található vitronektin receptorhoz is.

A vegyület csak iv. úton alkalmazható. Metabolikus felezési ideje rövid (kb. 30 perc), de a fent említett okok miatt a vérlemezke aggregációt 18-24 órát gátolja. Coronaria thrombózis (instabil angina illetve szívinfarktus) percutan transluminaris coronaria angioplasticával (PTCA) történő kezelése esetén heparinnal és ASA-val együtt adva csökkenti a tromboemboliás szövődmények (a restenozisok) előfordulását.

Hátránya a keskeny terápiás szélességgel, így leggyakoribb mellékhatása a vérzés (súlyosabb vérzés az esetk 3-4%-ában), amelynek veszélye nagymértékben függ az egyidejűleg alkalmazott heparin dózistól. Ilyenkor vérlemezke transzfúzióra lehet szükség. További súlyos komplikáció lehet a thrombocytopenia (0,5-2%).

A GPIIb/IIIa receptor *kompetitív antagonistái* kisebb molekulájú szintetikus vegyületek. Az abciximabnál szelektívebb a hatásuk, nem kötődnek az endothel és egyéb sejtek vitronektin receptoraihoz. Hatástartamuk általában rövid (2-4 óra).

Az **eptifibatid** (Integrilin) 6 aminosavból álló ciklikus heptapeptid, szerkezete hasonlít az RGD fehérjékre. A **tirofiban** (Aggrastat) nem peptid természetű, specifikus GPIIb/IIIa antagonista. Mindkét vegyület kizárólag parenterálisan hatékony. Instabil angina esetében az infarctus, valamint non-Q (nem transzmurális) infarktus esetében a progresszió megelőzésére használható. Gyakran társítják őket ASA-val és heparinnal, egymással viszont nem kombinálhatók. Súlyosabb műtétek, traumák után 6 hétig nem adhatók fő mellékhatásuk, a vérzés veszélye miatt. Aktív vérzés, thrombocytopenia, súlyos veseelégtelenség, májkárosodás, ismert túlérzékenység esetén sem szabad őket alkalmazni. A tirofiban esetében ezenkívül thrombocytopeniát, hányingert, lázat, fejfájást is okozhat.

A tirofiban mellett további nem peptid természetű GPIIb/IIIa receptor antagonisták kifejlesztése is folyamatban van, ilyenek a **lamifiban, fradafiban, orbifiban, sibrafiban** stb.

7.2.4. Egyéb trombocitagátlók

A **dipyridamol** (Persantin, Dipiridamol) egy koszorúér tágító vegyület (lásd ott), amely a trombocita funkciót a vérlemezke cAMP és/vagy cGMP szintjének emelése révén csökkenti. Önmagában nem jelentős a trombocitagátló hatása, de ASA-val vagy orális antikoagulánssal kombinálva hatékony szinergista koszorúér és agyi érbetegségek másodlagos profilaxisában. Adagja 300-400 mg naponta, 3-4 részletben. ASA-val társitott készitményében (Asasantin retard) 2x200 mg naponta.

Az **iloprost** és az **alprostadil** prosztaciklin analógok (lásd perifériás érszűkületek kezelése fejezetében), melyek, amellett, hogy TXA_2 antagonista módon gátolják a trombocita funkciót, dilatálják a kis artériákat és vénákat, jelentősen javítva mikrocirkulációt. Súlyos perifériás artériás keringési zavarok esetén használják őket iv. perfuzióban.

A plazmapótszerek közül a **dextran** kismértékben csökkenti a trombociták számát és működését.

7.3.Antikoagulánsok

7.3.1. Alvadási faktorokat inaktiváló szerek

Ezek a vegyületek, egy gátlóegység részeként (indirekt faktor inhibitorok), vagy önmagukban (direkt thrombin inhibitorok) a véralvadási faktor(ok)hoz kötődve, az(oka)t inaktiválják. A csoport legismertebb, klasszikus véralvadásgátló vegyülete a heparin.

A heparin és származékai

Az alvadásgátló terápiában egyik mérföldkőnek számító heparint az orvostanhallgató Jay MacLean fedezte fel 1916-ban, nem sokkal ezután kutya májából Howell izolálta. Ma a heparin készítményeket ma sertés bélnyálkahártyából, vagy marhatüdőből nyerik, és Na^+ vagy Ca^{2+} só (**heparin sodium, heparin calcium**) formájában kerülnek alkalmazásra.

A heparin a hízósejtek szekrétumos granulumaiban található, valószínűleg a hisztamin és bizonyos proteázok raktározásához szükséges. Amint a hízósejtekből felszabadul, a macrophagok gyorsan fagocitálják és lebontják. Magy gukuronsav- és kénsav maradék tartalmánál fogva a heparin savjellegű makromolekula, kémiailag negatív töltésű glükózaminoglikán, molekulatömege 5 és 30 kDa között változik.

Hatásmechanizmus: A heparin alvadásgátló tulajdonsága azon alapul, hogy kb. ezerszeresen *felgyorsítja* az *antitrombin III* szerin *proteáz inhibitornak a trombint inaktiváló hatását*. Egyrészt kötőfelszínt jelent, amelyhez mind az antitrombin III mind a trombin kötődik, és ezáltal interakciójuk lényegesen könnyebben és gyorsabban megy végbe. Másrészt olyan konformációváltozást is indukál az antitrombin III szerkezetében, amely révén reaktív helye könnyebben elérhetővé válik a trombin számára. Amint az antitrombin-trombin interakció végbement, a heparinról leválnak, és ahhoz újabb antitrombin III tud kötődni. A fenti reakció mellett a heparin-antitrombin III komplex a Xa faktort is inaktiválja, a trombin képződését is gátolva. Az utóbbi hatáshoz a natív heparin kisebb molekulasúlyu frakciói (**LMWH=low molecular weights heparin**) is elegendőek, amelyek a trombinra alig hatnak. Vagyis a klasszikus heparin mind a

trombint, mind a Xa faktort inaktiválja (1:1 arányban), addig az LMWH esetében a Xa faktor inaktiválása dominál (az arány 2-6:1).

Az endothelsejtek felszínéhez kötődve a heparin fokozza annak negatív töltését, ami javítja az endothel antitrombotikus tulajdonságát. Emellet a heparin az endothelsejtekben stimulálja a heparán szulfát szintézisét, és elősegíti a szöveti plazminogén aktivátor felszabadulását, növelve a fibrinolitikus aktivitást. Továbbá az érfalból lipoprotein lipázt tesz szabaddá, ami a trigliceridek hidrolíziséhez vezet, maga után vonva a hiperlipémiás vérplazma feltisztulását (ez a hatás LMWH esetén gyengébb). Ugyanakkor a heparin gátolja simaizomsejt proliferációt, a sejtnövekedést a sejtkultúrában és növekedési faktorokat köt meg.

Farmakokinetika: A heparin felszívódása a bélből nagyon rossz, ezért *parenterálisan alkalmazzuk*. Az i.m. alkalmazás a haematoma képződés veszélye miatt kizárt, sc. úton adagolható, de felszívódása lassu, biológiai hasznosulása kb. 15-30% (egyénileg változik). Általában iv. adjuk, bolus vagy csappinfuzió formájában.

A heparin az érpályában endothelhez, macrophagokhoz illetve plazma proteinekhez kötődik, ami egyszeri i.v. adag esetén a plazmaszint gyors csökkenéséhez vezet. A plazmakoncentráció csak azután követi arányosan a dózist miután ezek a kötőhelyek telítődtek. A májban és a plazmában is előfordulnak heparint bontó: heparinázok, heparin szulfamidázok és egyéb depolimerizáló enzimek; végül pedig nagy része deszulfatált formában a vizelettel ürül. Felezési ideje 60-90 perc. A heparin nem jut át a placentán, és nem jelenik meg az anyatejben, azaz *terhesség* esetén és *szoptatás idején is alkalmazható*, ha nagyon szükséges..

Az alacsony molekulasúlyú heparinoknak (LWHM) előnyös farmakokinetikai jellemzőik vannak:

- s.c. adagolása esetén a felszívódás megbízható és több mint 90%-os.
- kevésbé kötődnek endothelhez, macrophagokhoz, plazmafehérjékhez, így nincs szükség a kötőhelyek kezdeti telítésére.
- felezési idejük hosszabb: 3-4 óra.

Az LMWH-k sem jutnak át a placentán, és az anyatejben sem jelennek meg.

Javallatok:

- posztoperatív vénás trombózisok és visszatérő tromboemboliás események profilaxisa

- mélyvénás trombózis és tüdőembólia terápiája
- artériás embóliák terápiája
- extracorporális keringés során az antikoaguláns hatás biztosítása
- instabil angina és akut szívinfarktus terápiája
- disszeminált intravaszkuláris koaguláció kezelése
- bármilyen okból végzett trombolízis kísérő terápiája

Az LMWH-k előnyeik (napi egyszeri vagy két s.c. injekció kielégítő antitrombotikus hatást biztosít, megbízhatóbb a farmakokinetika, nem szükséges a folyamatos laboratóriumi monitorozás, jobb a mellékhatásprofil) miatt teljesen kiszoritották a klasszikus heparint, amit ma már csak a terápia elindításánál (mivel hatása gyorsabban alakul ki) használnak.

Készítmények, adagok: A heparin készítmények (Heparin-Na só és Calciparin-Ca só) adagjait nemzetközi egységekben (NE) mérjük. 1 mg kb. 160 NE-nek felel meg. Profilaktikus céllal történő alkalmazása esetében a leggyakoribb kezelési séma: napi 2-3 x 5000-7500 NE s.c. Embóliák és mélyvénás trombózis terápiája esetében 5000 NE kezdő i.v. bóluszt 1000-1500 NE/óra i.vperfúzió követ. A terápia allatt követni kell (az elején 6 óránként, majd napota) az aktivált parciális tromboplasztin időt (aPTI), ami helyesen beállított terápia esetén a kezelés kezdete elötti 1,5-2,5-szerese kell legyen.

Az LMWH készítmények közül nálunk leginkább a **dalteparint** (Fragmin), az **enoxaparint** (Clexane), a **nadroparint** (Fraxiparine) és a **reviparint** (Clivarin) használják, de létezik **certoparin**, **fondaaparin, bemiparin** és **tinzaparin** is. A különböző LMWH preparátumok adagolása más. Embólia vagy trombózis kezelésére a különböző készítményekből általában sc 175-200 NE/kg 1x vagy 2x naponta használatos, a profilaktikus alkalmazásként pedig általában napi egyszeri 2500-5000 NE sc. adag elegendő. A készítmények egy része súlyosabb esetben i.v. infúzióban illetve kezdeti i.v. bolusként is használható, más részük kizárólag s.c. adható.

Amennyiben azt tapasztaljuk, hogy a beteg nem, vagy nem megfelelően reagál a heparin készítményekre, a terápiás kudarc lehetséges oka az antitrombin III veleszületett vagy szerzett hiánya. Ilyenkor **antithrombin III** (Kybernin, Atryn) perfúzió is adandó.

Mellékhatásokok: A *vérzés* a heparin terápia leggyakoribb mellékhatása. A súlyos vérzés (agyvérzés, masszívabb gastointestinális vagy urogenitális vérzések) gyakorisága 3-6% körüli, enyhébb vérzéses szövődmények - microhaematuriák, fogínyvérzés, orrvérzés - gyakrabban fordulnak elő. Az LMWH-ok általában kevesebb vérzéses szövődménnyel járnak, szelektívebb hatásuk miatt és valószínüleg azért is mert jellemzően sc. adjuk őket, míg a heparint inkább iv. A heparin terápia felfüggesztése esetén az antikoaguláns hatása órákon belül elmúlik, súlyos vérzés esetén azonban a hatás ennél gyorsabb felfüggesztésére van szükség. Erre a célra egy bázikus fehérje a **protamin szulfát** használatos (1 mg iv. protamin szulfát 100 NE heparint semlegesít) sajnos gyakran allergizál. Az LMWH készítmények csak részlegesen antagonizálhatók nagyobb adag protaminnal.

A *thrombocytopenia* (HIT=heparin induced trombocytopenia) a heparin terápia másik komoly veszélye, két formája van. Az I. típusú reverzibilis thrombocytopenia a terápia kezdetén (általában az első 4 napon) alakul ki, gyakorisága 5-10%. A vérlemezkeszám 20-30%-kal csökken, ami valószínűleg átmeneti trombocitaaggregátumok keletkezésére vezethető vissza. A II. típusú, súlyos, gyakran életveszélyes thrombocytopenia (letalitása 20-30%) leggyakrabban a kezelés 5-11 napján lép fel. A vérlemezkeszám 50000/µl alá esik, és immunológiai mechanizmus áll a hátterében. Gyakorisága 0,5-3%, LMWH-ok alkalmazása esetén kisebb: 0.1-1%. A klinikai képben csak ritkán dominálnak vérzéses szövődmények, ezzel szemben az esetek 40%-ában paradox módon súlyos tromboemboliás komplikációk (artéria elzáródás, tüdőembólia, vénás trombózisok) alakulnak ki.

Nagy dózisú tartós (3-6 hónap) heparin kezelés során *oszteoporózis* alakulhat ki (LMWH-ok alkalmazása esetén ritkábban). További, ritka mellékhatások a *hajhullás* és az *allergiás* reakciók (urticaria, rhinitis, könnyezés, láz, bronchospasmus). A heparin viszonylag gyakran vált ki enyhe májenzim eltéréseket (transzamináz emelkedés), ezenkívül 20000 NE/nap vagy afölötti adagban *gátolhatja az aldoszteron szintézisét*, és *hyperkalemiát* okozhat (főleg akkor, ha a beteg egyidejűleg K^+-megtakarító diuretikumot, vagy ACE-gátlót is kap).

Diagnosztikus nehézséget okozhat, hogy a heparin *laboratóriumi teszteket befolyásolhat* (vörösvérsejt süllyedés, komplementkötési tesztek).

Együtthatások: A heparin véralvadásgátló hatását fokozzák mindazon vegyületek, amelyek a véralvadásra, vagy a trombocitafunkcióra gátló hatást fejtenek ki.
Nitroglycerin i.v. infúziója csökkentheti a heparin hatását. A heparin egyes anyagokkal rosszul oldódó komplexet képez, ezért nem szabad közös oldatba (infúzió) kerülniük. Ilyenek bizonyos antibiotikumok (pl. penicillinek, tetracyclinek, erythromycin) illetve pszichopharmakonok (pl. chlorpromazin, chlordiazepoxid).

Heparinoidok (heparinszerű antikoagulánsok)

A **sulodexid** (Vessel due F) sertés duodenumból előállított nagytisztaságú készítmény, amely heparint (80%) és dermatán szulfátot (20%) tartalmaz. Elsősorban a Xa aktivitást gátolja. Enyhébb trombózisok profilaxisára, vagy trombózis veszéllyel járó állapotok kezelésére (pl. varicositas, felületes visszérgyulladás, ulcus cruris) jöhet szóba. A kezelést i.v. kell kezdeni, de létezik orális alkalmazásra engedélyezett formája is, amelyre a kezelés krónikus szakaszában lehet áttérni.
A **danaparoid** heparán szulfát (84%), dermatán szulfát (12%) és kis mennyiségű chondroitin szulfátok keveréke. Elsősorban a Xa elleni hatása jelentős. S.c. alkalmazva 100% a biológiai hasznosulása, a vesén keresztül ürül, 25 órás felezési idővel. Mivel nagyon ritka a II. típusú HIT esetében képződő antitestekkel a keresztreakciója, alkalmas lehet trombocitopénia kialakulása esetén az antikoaguláns kezelés folytatására. Legfontosabb mellékhatása a vérzés, hatása nem függeszthető fel protaminnal. Plasmapheresissel távolítható el a szervezetből.
A **fondaparinux** (Arixtra) újonnan kifejlesztett szintetikus pentaszacharid. Csak a Xa-t inaktiválja. S.c. alkalmazva biológiai hasznosulása közel 100%, felezési ideje 15-17 óra, ezért naponta csak egyszer kell alkalmazni. A vesén keresztül ürül, változatlan formában, veseelégtelenség esetén kontraindikált. Mélyvénás trombózis megelőzése és kezelése lehet legfontosabb alkalmazása. Nem képez trombocitaellenes immunkomplexet, és így valószínűleg nem vált ki immunmediált thrombocytopeniát. Vérzéses szövődményt azonban okozhat, és protamin nem függeszti fel a hatását.

Az **idraparinux**, amely nagyobb affinitással kötődik az antitrombin III-hoz, a fondaparinuxnál is lényegesen hosszabb hatástartammal rendelkezik, heti egyszeri s.c. adagja elegendő lehet a Xa funkció gátlására.

A **pentosan polysulphat** (PS 54, Fibrezym) növényi eredetű (bükkfa kérgéből származó), félszintetikus heparinszerű vegyület. Az antithrombin III-tól függetlenül gátolja a Xa faktort és a thrombint, fokozza a fibrinolízist és az endothel regenerációt. Csökkenti a vér viszkozitását, gátolja az érfal simaizomsejt proliferációt. S.c. alkalmazva közel 100% a biológiai hasznosulása, de orálisan adható formája is létezik. A heparinnál gyengébb a hatása a véralvadásra. Vénás trombózisok per- és posztoperatív profilaxisára használható, parenterálisan napi 2x (orálisan 3x) alkalmazva.

7.3.2. Direkt trombin inhibitorok: hirudin és rokon vegyületei

A **hirudin** az orvosi pióca (Hirudo medicinalis) nyálából izolált, egyetlen láncból álló, kisméretű (7 kDa) protein. Az orvosi gyakorlatban rekombináns hirudin készítmények (a **lepirudin** és a **desirudin)**, használatosak. Ezek egy szulfátcsoport hiányában különböznek a természetes hirudintól, de ennek nincs lényeges következménye sem a farmakodinámiára, sem a farmakokinetikára.

Hatásmechanizmus: A hirudin az ún. direkt trombin gátlók prototípusa, az eddig ismert legerősebb szeletív, irreverzibilis trombin gátló. Hatását a trombinhoz (annak mindkét kötőhelyéhez) kötődve, azzal 1:1 arányban enzim-inhibitor komplexet képezve fejti ki. Direkt trombin gátlónak azért nevezzük, mert hatása az antitrombin III-tól, vagy más közvetítő anyagtól független. Inaktiválja a thrombusban a fibrinhez kötődött trombint is. Gátolja hatását a fibrinogénre és facilitáló visszahatását az V-ös, VIII-as és XI-es faktorokra.

Farmakokinetika: A hirudin csak parenterálisan alkalmazható, sc. befecskendezés esetén teljes mértékben felszívódik. A vesén keresztül ürül (ezért veseelégtelenségben kumulálódik) , rövid (1-1,5 órás) felezési idővel.

Javallatok: A hirudin-készitmények elméletileg legfontosabb indikációja antitrombotikus hatás biztosítása HIT okozta trombocitopénia esetén. Emellett szóba jöhet bizonyos tromboemboliás állapotokban, és posztoperatív (pl. csípőprotézis beültetés) trombózis profilaxisban. Hatásának követésére szintén az aPTI meghatározása használatos, értékének 1,5-3-szorosára történő emelése ajánlott.

Mellékhatások: Általában jól tolerált szerek. Nagy dózisok alkalmazása illetve trombocitagátlókkal történő kombináció esetén a vérzéses szövődmény veszélye nő. Néha allergiás reakciókat figyeltek meg (pruritus, urticaria). A hirudinnak ellenszere nincs, haemodialysissel vagy haemofiltratioval távolítható el, amennyiben nem elegendő az adagolás felfüggesztése. A vegyület terhesség és szoptatás ideje alatt kontraindikált.

A **bivalirudin** szintetikus hirudinszerű vegyület, de hatása gyorsabban alakul ki és rövidebb, mint a hirudiné. Clearance-e nagyobb részt független a vesétől, ezért potenciálisan kisebb veszéllyel jár az alkalmazása. I.v. infúzióban adható, percután coronaria angioplasztika során.

Az **argatroban** szintetikus, kis molekulájú direkt trombin inhibitor, amely azonban csak a trombin katalitikus (aktív) helyéhez kötődik. Rövid felezési idejű, kiürülését a vese állapota nem érinti, az a májfunkciótól függ. I.v. infúzióban adható (aPTI ellenőrzés mellett) trombociopénia esetén. Zavarja az protrombin index meghatározását, és ezzel az orális antikoaguláns terápia ellenőrzését.

A **rivaroxaban** (Xarelto) új szer, direkt inhibitora a X4 faktornak.

A **dabigatran** (Pradaxa) egy új, szájon át hatékony direkt trombin inhibitor, melynek ellenszere (egyelőre) nincs. Elődjét, a **ximelagatrant** májtoxicitás miatt kivonták a forgalomból.

7.4. Orális antikoagulánsok

(K vitamin antagonisták, kumarinok, szintézisgátló antikoagulánsok)

A XIX. század végén az USA északi államaiban valamint a szomszédos Kanadában fehér somkórót (Melilotus alba) használtak a szarvasmarhák takarmányozása, amelyből silótakarmányt készítettek. A XX. század elején az állattenyésztők időnként az állatok megmagyarázhatatlan betegségét, elhullását, az elhullott állatoknál nagyfokú vérzések jeleit tapasztalták. Megállapították, hogy a helytelen tárolás és a

rothadás miatt a somkóróban levő ártalmatlan kumarin származékokból biszhidroxikumarin (dicumarol) alakul ki, amely a bélből felszívódik, és antikoaguláns hatással rendelkezik. A fenti anyagot és származékait sokáig patkányirtónak használták (ez a felhasználásuk mind a mai napig megmaradt), majd pontosabban tisztázták a kumarin származékok véralvadásgátló hatásmechanizmusát, és azokat orális antikoagulánsként az 1950-es évektől vezették be a humán terápiába.

Az orális antikoagulánsok 4-hidroxi-kumarin származékok. Ma használt legfontosabb képviselőik a **warfarin** (Coumadin), az **acenocoumarol** (Trombostop, Sintrom, Syncumar) és a **phenprocoumon** (Marcumar). A hasonló hatású 1,3-indandion származékok mellékhatásprofilja kedvezőtlenebb, ezért kiszorultak a terápiából.

Hatásmechanizmus: kumarinok véralvadásgátló hatása azon alapul, hogy jelenlétükben a *K vitamin dependens véralvadási faktorok: a protrombin, a VII, a IX és a X faktor (valamint a protein C) csak funkcióképtelen előanyagként szintetizálódnak* a májban. Ennek a finomabb mechanimusa az, hogy a K vitamin hatásának az elmaradása (két reduktáz enzim gátlása miatt) oda vezet, hogy az említett 4 faktor molekuláiban a glutaminsav-maradék nem karboxilálódik, ami viszont nélkülözhetetlen a működésükhöz (Ca++ megkötés).

A fenti hatásmódból következik, hogy a teljes antikoaguláns hatás lassan, 24-36 óra alatt fejlődik ki. (Ennyi idő alatt fogynak el a korábban szintetizált, funkcionálisan aktív faktorok). Ezért ha az alvadásgátlás sürgető, a kezelés kezdetén heparin adásával kell a véralvadási rendszer működését gátolni. Mindez pl. úgy történhet a gyakorlatban, hogy egy időben indul a heparin és a kumarin kezelés, aztán a kumarin hatás megjelenésével párhuzamosan a heparin lassan elhagyható.

A fent említett K vitamin dependens alvadási faktorok között a prokonvertin (VII. faktor) a legrövidebb élettartamú, de ennél még rövidebb élettartammal (6 óra) rendelkezik a koagulációt gátló protein C. Ezért a kumarinok hatása ezen utóbbira teljesedik ki először, ami potenciálisan a kezelés kezdetén az alvadási rendszer fokozott aktivitásának a veszélyét jelentheti (kumarin nekrózis – lásd később).

Farmakokinetika: A terápiásan használt kumarin származékok felszívódása igen jó, biológiai hasznosulásuk orális adagolás esetén közel 100%. Molekuláik több mint 90 (a warfarin esetében 99) százaléka kötődik a plazma fehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. Átjutnak a placentán, és (a warfarin kivételével) az anyatejben is megjelennek. A májban metabolizálódnak (előzetes hidroxiláció után vagy anélkül

glukuronsavval konjugálódnak), és nagyobb részben a vizelettel, kisebb részben az epével (enterohepatikus körforgás lehetséges) ürülnek. Az egyes származékok eliminációs felezési ideje jelentős különbségeket és egyéni variabilitást mutat. A warfariné 25-60 óra (általában 40 óra körüli), az acenocumarolé rövidebb (9-24 óra), míg a phenprocoumoné hosszabb (130-160 órás). Ennek megfelelően az acenocumarol hatástartama kb. 2 nap, a warfariné 2-5 nap, míg a phenprocoumon esetében a hatástartam 7-14 nap (ezért használják ritkán). Természetesen e szerek kumulációra is igen hajlamosak.

Javallatok, adagolás: A kumarin származékok akut mélyvénás trombózis és tüdőembólia esetén bevezető heparin terápia után a kezelés folytatására, illetve profilaktikusan alkalmazhatók. Emellett, pitvarfibrilláció, műbillentyű beültetés és szívinfarktus után a tromboemboliás szövődmények megelőzésére, műtétek (pl. ortopédiai vagy nőgyógyászati beavatkozások) esetén a vénás trombózisok profilaxisára használatosak.

A terápiásan használt vegyületek fenntartó adagjai: warfarin és acenocumarol készitményekből 2-12 mg, a phenprocoumoné 0,75-6 mg naponta. A fenti tág dózistartományok oka a korábban említett jelentős egyéni farmakokinetikai variabilitás, ezért az alkalmazásuk során fontos a hatás követése, és a dózis ehhez történő igazítása. Amennyiben gyorsabban akarjuk elérni az egyensúlyi plazmaszintet, a terápiát a fenntartó adagot kissé (maximum 2x) meghaladó dózisokkal is kezdhetjük, és egy-két nap után térünk át az egyensúlyi plazmaszintet fenntartó adagok alkalmazására. Ha azonban a beteg előzőleg nem kapott heparint, nem ajánlott a magasabb kezdő adagok alkalmazása (a kumarin nekrózis fokozottabb veszélye miatt – lásd később).

A hatásuk követésére a protrombin aktivitás (protrombin ídő mérése alapján) változásának a követése alkalmas. A cél az, hogy hosszú távú terápia esetén a protrombin aktivitás a normális 25%-ára, de semmiképpen sem 20%-alá csökkenjen - mert akkor súlyos vérzések veszélye áll fenn. Ezt a viszonyt újabban az INR (International Normalised Ratio) értékével fejezik kim ani a kezelt beteg protrombinidejének és a normál protrombinidőnek a hányadosa. A terápiás hatáshoz kívánatos, hogy értéke 2-3.5 között legyen. Ezt eleinte naponta kell meghatározni,

majd, ha az egyensúly a kívánt szinten beállt, a tesztelést lassan ritkítva eleinte hetente majd hosszú terápia esetén akár ennél is ritkábban szükséges. Amennyiben heparin terápiáról térünk át orális antikoaguláns kezelésre, 4-5 nap átfedés (mindkét szert adjuk) van, és a heparin csak azután hagyható el, miután a fenti paraméter legalább 2 egymást követő napon a kívánatos tartományban van.

Mellékhatások: A *vérzés* a kumarin származékok leggyakoribb és legveszélyesebb mellékhatása. Enyhébb (pl. fogíny-, orrvérzés) gyakorisága 10-20%. Súlyosabb belső (gastrointestinális, genitourinális) vérzések kevesebb, mint 5%-ban fordulnak elő, és gyakori, hogy valamilyen alapbetegség (ulcus, tumor) talaján alakulnak ki. A halálos (pl. intracraniális) vérzés gyakorisága <1%. A vérzés rizikója jól beállított INR esetén is fennáll, azonban drámaian nő, ha az INR 4 fölé emelkedik. Vérzést természetesen nemcsak a megfelelő terápiás indikációval alkalmazott kumarinok okozhatnak, hanem öngyilkossági kísérlet és a kumarin típusú patkányirtó készítményekkel történt mérgezés is hasonló akut komplikációhoz vezethet.

A kumarin készítmények, mint már említettük, átjutnak a placentán, és *teratogén* hatásúak. Súlyos malformációkhoz (pl. nazális hypoplasia, chondrodisplasia punctata, központi idegrendszeri fejlődési zavarok), valamint vérzéses szövődmények miatt akár a magzat halálához is vezethetnek. *Ezért tilos a használatuk terhesség esetén, ilyenkor a heparinok a választható alvadásgátló szerek*.

A kumarin nekrózis, vagyis a bőr és a subcután zsírszövet elhalása ritka, de nagyon kellemetlen komplikáció. A terápia 3-8. napja között alakulhat ki, és a hátterében a bőr alatti zsírszövet kapillárisainak és venuláinak a kiterjedt trombózisa áll. Először fájdalmas pír jelenik meg az érintett bőrszakaszon, amely 24 órán belül élesen elhatárolt kékesfekete nekrotizált területté alakul. Extrém súlyos esetben a következmények drámaiak (pl. amputáció) lehetnek. A probléma hátterében valószínűleg az áll, hogy az antikoaguláns funkciójú protein C szintézisét is gátolják a kumarinok, és ez a faktor gyorsabban elhasználódik, mint a többiek, azaz a kezelés kezdetén átmenetileg lokálisan fokozott véralvadási hajlam léphet fel (különösen olyan betegeken, akiknek eleve csökkent a protein C szintje).

További ritka mellékhatások: allergiás reakciók (urticaria, gyógyszerláz), gastrointestinális panaszok (hányinger, étvágytalanság, hasmenés, hasi görcsök), hajhullás, csonttörések gyógyulásának a lassulása, enyhe transzamináz emelkedés.

A kumarin terápia 3-8. hetében a talpon és a nagylábujj oldalán kékesvörös, néha fájdalmas elszíneződések alakulhatnak ki, amelyek azonban reverzibilisek, és jellegzetességük, hogy a láb felemelésére elhalványodnak.

A hatás felfüggesztése: Amennyiben enyhébb vérzés gyanuja van, elegendő lehet az orális antikoaguláns terápia átmeneti felfüggesztése, és később alacsonyabb adagokkal, történő folytatása. Ha vérzés alakult ki, vagy fenyeget, K_1 vitamin (**phytomenadion**) adandó orálisan (5-20 mg cseppekben) vagy parenterálisan (1-10 mg lassan i.v.). Mivel ennek hatása csak lassan (napok allatt) alakul ki, amennyiben a fentieknél is nagyobb probléma lépett fel (életveszélyes vérzés), a K vitamin terápia (10 mg lassú perúzióban) mellett friss (fagyasztott) vérplazma transzfúziója szükséges. A K_1 vitamin iv. adása fokozott óvatosságot igényel (lassan adni!), mert anaphylaxiás reakciót, gyors iv. adás esetén dyspnoét, mellkasi fájdalmat válthat ki és akár halált is okozhat.

Farmakokinetikai interakciók: számosak és nagy gyakorlati jelentőségüek. A felszívódást gátolhatják, így a kumarinok szintjét csökkenthetik, az adszorbens típusú vegyületek, az antacidumok, vagy a cholestyramin.

Minthogy a kumarinok nagymértékben kötődnek a plazma albuminhoz és egyéb fehérjékhez, azok a vegyületek, amelyek hasonló tulajdonsággal rendelkeznek (pl. NSAID), leszoríthatják onnan őket, ezáltal elvileg fokozhatják a vérzéses szövődmények veszélyét. A fentieknél fontosabbnak tűnnek a metabolizmus során kialakuló interakciók. A kumarinok metabolizmusát egy sor vegyület gátolja, jelentősen fokozva a vérzés veszélyét. Ilyenek pl. a phenylbutazon és a sulfinpyrazon (pyrazolon származék nem szteroid gyulladásgátlók, amelyek ráadásul a fenti leszorításos interakcióra is képesek), a metronidazol, a fluconazol, a szulfonamidok, az amiodaron, a disulfiram és a cimetidin.

Másrészt léteznek olyan vegyületek, amelyek enzimindukció révén az orális antikoagulánsok lebontását felgyorsítják, így vérszintjüket csökkentik. Klasszikus példák

a barbiturátok illetve a rifampicin, de ilyen hatást fejt ki a carbamazepin, a phenytoin, a griseofulvin és a haloperidol is.

Farmakodinámiás interakciók: A véralvadást gátló egyéb vegyületekkel, trombocitagátlókkal, fibrinolitikumokkal együtt adva a véralvadásgátló hatás kifejezettebb lesz. Májbetegség, anabolikus szteroidok a faktorok termelésének csökkenése, hiperthyreosis a faktorok fokozott turnovere miatt vezethet a kumarinok hatásának a fokozódásához. Bizonyos cephalosporinok (azok, amelyek N-metiltiotetrazol oldalláncot tartalmaznak, pl. cefamandol, cefoperazon) nemcsak a bélflórát károsíthatják, hanem direkt gátló hatást is kifejtenek a K vitamin epoxid reduktázra.

Farmakodinámiás okokból gátolja a kumarinok hatását a K vitamin mellett a hypothyreosis (a faktorok csökkent turnovere), erőteljes diuretikus terápia (a faktorok koncentrációja) és a corticosteroidok (a faktorok termelésének fokozása).

Szervezetünk K vitamin szintje (ami nemcsak az étrendtől függ, hanem méginább a K vitamint termelő bélbaktériumoktól, ezért a bélflórát károsító antibakteriális terápia is befolyással lehet) természetesem jelentősen erősitheti e szerek hatását. Hasonló következménye lehet a felszívódás zavarának elzáródásos icterus miatti epehiányban.

A populáció egy igen kis része (néhány esetet írtak le) örökletes módon rezisztens a kumarinokra, valószínűleg a K vitamin epoxid reduktázt kódoló génben történt mutáció miatt, míg a populáció átlag 10%-a (a kaukázusi embertípus esetén 10-20%) fokozottan érzékeny warfarinra, az ő esetükben a warfarint lebontó enzim (CYP2C9) genetikai okból csökkent aktivitása felelős a jelenségért.

7.5. Fibrinolitikumok (trombolitikumok)

A fibrinolízis a heroikus medicina eszköze, jól felszerelt kardiológiai osztályokon használt módszer.

A thrombusok feloldása céljából a legkézenfekvőbbnek tűnő megoldás a plazmin adása lenne. Ezzel az 1950-es években kísérleteztek, de nem vált be, elsősorban a plasmában levő plazmin inhibitorok, a súlyos allergiás reakciók, és egyéb, pl. tárolási nehézségek miatt. Ezért erre a célra a szervezet saját fibrinolitikus (a vérplazmabeli

plazminogént plazminná alakító) rendszerének azóta megismert direkt vagy indirekt aktiváló anyagait alkalmazzuk. Az ilyen hatással rendelkező vegyületek iv. adva általános fokozott fibrinolitikus állapotot hoznak létre, feloldva mind a védő hatású, vérzést elhárító thrombusokat, mind a pathológiás tromboembólusokat. A fibrinolízis ilyen általános serkentése elsősorban érvényes a régebbi, streptokináz illetve urokináz alapú vegyületekre, amelyek mind a keringő, mind a fibrinhez kötött plazminogént aktiválják. Az ujabb szöveti plazminogén aktivátor szerek elsősorban a fibrinhez kötött plazminogénre hatnak, ami a képződő thrombusra korlátozódó fibrinolízist eredményez, és kevésbé vezet a rendszer szisztémás aktiválásához és vérzékenységhez.

A **streptokinase** (Streptase) egy láncból álló polipeptid (47 kDa), a Streptococcus haemolyticus termeli. Indirekt aktivátor, vagyis önmagában nincs enzim aktivitása, viszont a plazminogénnel aktivátor komplexet képez: annak konformációját megváltoztatva képes a plazminogént arra késztetni, hogy további plazminogén molekulákat plazminná alakítson. Hatására a keringő plazminogén is plazminná alakul, ami a vérben a fibrinogén lebomlási termékek magas koncentrációjához vezet, és ezek mind a fibrin polimerizációt, mind a trombocita funkciót gátolják.

A streptokinase csak i.v. infúzióban alkalmazható, felezési ideje igen rövid: 20-40 perc. Adagját NE-ben adjuk meg. Mivel mindannyian, életünkben többször is, átesünk Streptococcus fertőzésen, a vérplazmánkban rendszerint olyan ellenanyagok vannak, amelyek inaktiválják a sztreptokinázt. Ezek neutralizálása érdekében a kezelés bevezetéseként egy nagyobb adag alkalmazására lehet szükség. A kezelés során 1-2 héten belül magas anti-streptokinase-antitest titer alakul ki, ami hatástalanná teszi a következő 6-12 hónapban a streptokinase-t. (Helyette urokinase vagy szöveti plazminogén aktivátor adható).

Az **anistreplase** (APSAC = anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex, Eminase) tisztított humán plazminogén és a bakteriális eredetű sztreptokináz 1:1 arányú (aktivátor) komplexe. Ritkán használt szer.

A **staphylokinase** eredetileg Staphylococcus aureusból izolált protein, amit újabban rekombináns technikával állítanak elő. Előnye a sztreptokinázhoz képest, hogy kevésbé vezet szisztémás plazminogén aktiváláshoz, mivel a folyamat elsősorban a fibrin felszínen megy végbe, és kevésbé gyakori az ellene irányuló antitestek jelenléte.

Az **urokinase** emberi vizeletből izolált enzim, amely vesesejtkultúrából is kinyerhető, illetve újabban géntechnológiai eljárással is előállítják. A sejtek egyláncú prourokinase (**saruplase**) formájában termelik, a plazmában tripszin, kallikrein vagy plazmin kettéhasítja, és a két lánc diszulfidhíddal összekapcsolva nyeri el hatásos formáját.

Önmagában is aktív szerin proteáz, a plazminogént direkt módon (előzetes komplex képzés nélkül) plazminná alakítja. Az utóbbi években derült ki, hogy bizonyos proteázok hatására egy kisebb molekulasúlyú (enzimatikusan továbbra is aktív) urokinase formává alakítható. Míg a nagy molekulasúlyú forma nem mutat szelektivitást a fibrinhez kötődött plazminogénhez, addig a kis molekulasúlyú variáns szelektív a thrombusban található plazminogénre. Az urokinase felezési ideje 15 perc, i.v. infúzió formájában alkalmazható. Mivel nem testidegen anyag, nem képződnek ellene antitestek.

A **szöveti plazminogén aktivátor** (t-PA) elsősorban endothelsejtek által termelt, különböző emberi szervekben és szövetekben megtalálható szerin proteáz, amely a plazminogént direkt módon plazminná alakítja. Egy fibrin kötőhellyel is rendelkezik, és a fibrinhez kötött plazminogénen néhány százszor nagyobb az aktivitása, mint a keringő formán, ezért kevésbé vezet a fibrinolitikus rendszer szisztémás aktiválásához.

Terápiásan a géntechnológiai módszerrel előállított formáját, az **alteplase**-t (rt-PA, Actilyse) használják. Felezési ideje néhány perc, i.v. infúzió formájában alkalmazható. Alkalmazásának gátat szab, hogy igen drága.

A **reteplase** (r-PA, Rapilysin) és a **tenecteplase** (TNK-t-PA) a szöveti plazminogén aktivátor rekombináns technikával előállított mutánsai. A reteplase fibrin szelektivitása kisebb, mint az alteplase-é, hatása azonban gyorsabb és erőteljesebb, előállítása olcsóbb, és kicsit hosszabb (15-18 perc) a felezési ideje. Előnye, hogy két i.v. boluszinjekció elegendő belőle, nem szükséges folyamatosan infundálni. A tenecteplasemak hosszabb a felezési ideje, egy bolus injekció megfelelő hatást biztosít.

Javallatok: akut szívinfarktus, mélyvénás trombózis, tüdőembólia, perifériás érelzáródás, ischemiás stroke (szigorú kritériumok alapján, a javallatok pontos felállítását igen sok vita előzte meg, a várható haszon és a kockázat megfelelő mérlegelése nagyon fontos). Döntő, hogy a kezelés elkezdésének csak a tromboembóliás esemény bekövetkeztétől eltelt rövid idő esetén van értelme, pl. az alteplase terápiát a myocardiális infarctus esetén 3-6, esetleg max. 12 órán belül, stroke

esetén 3 órán belül el kell kezdeni. Minden fibrinolitikus kezelést antikoaguláns, és ha szükséges trombocitagátló kezelésnek kell követni, hogy megakadályozzuk a retrombotizációt.

Amennyiben a vegyületeket módunkban áll célzottan a trombotizált területre, *intraarteriálisan* alkalmazni (katéterezéssel a trombushoz vinni), természetesen sokkal inkább lokalizált fibrinolitikus hatás elérésére nyílik mód.

Mellékhatások: A fibrinolitikumok legfontosabb szövődménye a *vérzés* (a halálos vérzés gyakorisága 0,5%, de kisebb-nagyobb vérzések a kezelt betegek 15%-ában felléphetnek). Ellenük a fibrinolízist gátló szerek (ε-aminocapronsav, tranexámsav -lásd később) alkalmasak. Rövidebb fibrinolitikus terápia (1-3 óra pl. szívinfarktus kezelése esetén) kevesebb vérzéses komplikációt okoz, mint amikor 12 óráig, vagy napokig adjuk a fibrinolitikumokat. Az alteplase a streptokinase-hoz képest ritkábban okoz nagy vérzéssel járó szövődményt.

A streptokinase a vérzésen kívül *túlérzékenységi reakciókat* (láz, hidegrázás - ritkán akár anaphylaxiás shock is) okozhat, ezért gyakran társítják hidrokortizon hemiszukcináttal.

7.6. Vérzéscsillapítók

A vérzéscsillapító vegyületek fokozhatják a véralvadást, gátolhatják a fibrinolízist, illetve lehetnek egyszerűen érszűkítő vagy fehérje denaturáló, érelzáró anyagok. Alkalmazási módjuk szerint megkülönböztethetünk lokális és szisztémás vérzéscsillapítókat.

7.6.1. Lokálisan alkalmazott vérzéscsillapítók

Nagy molekulájú anyagok. Ilyen pl. a *kollagén*, a *zselatin (felszívódó zselatin-szivacs*), vagy a *fibrinhab* (lokálisan alkalmazott fibrinné alakuló fibrinogen). A felszíni tulajdonságaiknál fogva aktiválják az intrinsic alvadási utat. Lokális trombin is fibrinképzéshez vezet, a lokális fibrinkészítmények *thrombint (pl. fibrinogen, thrombin*

szivacs), *XIII faktort* (*plasminogen*), és egyéb összetevőket (pl. *fibronektin*) is tartalmazhatnak.

Fehérje denaturáló vegyületek. Adsztringens hatásuk van. Ilyen pl. a *vas(III)klorid-oldat*, a *kálium-alumínium-szulfát (timsó*), a *krómoxid*, vagy a *híg hidrogénperoxid oldat*. Valószínűleg a denaturált proteinek zárják el az kis ereket, és ezért csillapítják a vérzést.

Érösszehúzók. *Adrenalin* vagy *noradrenalin* a lokális érösszehúzó hatásukkal járulhatnak hozzá a vérzés csillapításához.

7.6.2. Szisztémásan alkalmazott vérzéscsillapítók

a. Véralvadási faktorok pótlása

A véralvadás helyreállításának olyankor szükséges, amikor örökletes betegség vagy egyéb kóros állapot következtében kialakuló vérzés a csökkent véralvadás következménye. Legismertebb ilyen örökletes betegségek a hemophilia A (VIII faktor hiánya), illetve a hemophilia B (IX faktor hiánya), de spontán vérzés alakul ki, ha bármely fontosabb véralvadási faktor aktivitása a normális 10%-a alatt van.

A **friss fagyasztott plasma** (Octaplas) a legtöbb alvadási tényezőt (II, V, VII, X, XI, XIII faktorok, antitrombin III, protein C, fibrinogén) az eredeti koncentráció legalább 70%-ában tartalmazza. Azonnali vérzéscsillapító hatás elérésére, súlyos faktorhiányban (pl. DIC, kumarin túladagolás stb.) használható, mindig vércsoport azonos plasmát kell adni. Mellékhatásként a *fertőzésveszély (virus!)* mellett nagyobb mennyiségek citráttartalma miatt hipokalcémia lehetősége érdemel említést, valamint az, hogy a plazmában levő komplement ronthatja az esetleges autoimmun alapbetegséget.

A **crioprecipitatum** a lassan kiolvasztott fagyott plasma maradéka. Megtalálható benne a VIII. faktor aktivitás zöme, de von Willebrand faktort, XIII faktort, fibrinogént is tartalmaz. Régebben haemophilia és von Willebrand-betegség kezelésére, ill. fibrinogén pótlására (pl. DIC-ben) alkalmazták, ma inkább a további koncentráláshoz előanyag.

A **faktorkoncentrátumok** között közepesen tiszta, igen tiszta és ún. nagyon nagy tisztaságú, biológiai eredetű, valamint rekombináns technikával előállított készítményeket különböztetünk meg.

A haemophilia A illetve B kezelésére **VIII faktort** (Beriate P) és az azt plusz **von Willebrand faktort** tartalmazó (Haemate P), illetve **IX faktor** tartalmú (Berinin P) készítmények állnak rendelkezésre. A fentiek mellett elérhető a rekombináns technikával előállított **VIIa faktor** készítmény (Eptatgog alfa, Novoseven), amely VII faktor hiányos betegek, ill. súlyos haemophiliások vérzéscsillapításán kívül csökkenti a trombocitopátiás, ill. a trombocitopéniás vérzékenységet is. A K-vitamin dependens faktorok hiánya, vagy kumarin túladagolás esetén használhatók azok a készítmények, amelyek a hiány pótlásához szükséges **faktorokat** (**II, VII, IX, X**) együtt tartalmazzák. Bár a XIII-as faktor veleszületett hiánya igen ritka, súlyos májbetegségben, leukaemiákban szerzett formája előfordulhat. Pótlására a **XIII faktorkészítmény** (Fibrogammin) mellett friss fagyasztott plasma is használható. Veleszületett és szerzett hipofibrinogénémia esetén **fibrinogen** koncentrátumot (Haemocomplettan P) alkalmazhatunk.

b. Trombocita koncentrátumok

Szubsztitutív terápia eszközei a trombocitahiányos állapotokban. Régebb több donortól származó vérből nyert készítményt használtak, de korszerűbb, és sokkal kevesebb kockázattal jár az apherésissel előállított, egyedi trombocita koncentrátum használata. Szűrt trombocitákra van szükség transzplantáció előtt, tartós, ismételt trombocita szubsztitúció során, vagy, ha különösen fontos, hogy kiküszöböljük a cytomegalovírus-fertőzést. Különleges esetekben (pl. csontvelő-átültetés előtt, koraszülötteknél stb.) a készítmény irradiálása is indokolt lehet. Az AB0 kompatibilitásra (főleg ha ismételt trombocitapótlásra lehet számítani) mindenképp törekedni kell, de nem feltétele a sürgős szubsztitúció kivitelezésének.

c. Fibrinolízis gátló szerek

Egyes kórfolyamatokban előforduló fokozott fibrinolízis és fibrinolítikum túladagolás okozta vérzés vagy vérzésveszély leküzdésére fibrinolízis gátló szereket alkalmazhatunk. Olyan vérzésekben használhatók, ahol nem kell tartani az üreg alvadékkal való eltömeszelődésétől (tehát pl. a felső húgyutak vérzéseiben nem alkalmazandók). Szóba jöhetnek nőgyógyászati (menorrhagia és metrorrhagia, intrauterin eszköz melletti vérzés), szülés során fellépő vérzések kezelésére, urológiai műtétek esetén, de a fül-orr-gégészetben, fogászatban, szemészetben is. Haemophilia és egyéb vérzékenységek kiegészítő terápiájára, intracranialis aneurysma ruptúrája után az újabb vérzések megelőzésére, alsó húgyúti vérzések, prostatectomia kiegészítő kezelésére is használatosak.

Kémiailag **aminokarbonsavak,** szintetikus vegyületek, a lizinhez hasonló szerkezettel. A fibrinnel versengenek a plazminogén, ill. a plazmin lizin kötő helyeiért, és azokat elfoglalva, hozzáférhetetlenné teszik a fibrin molekula lizinje számára. Elsőként az **ε-aminocapronsavat** (Acid aminocapronic) használták, majd a **p-aminomethylbenzoesavat** (Pamba) és végül a **tranexámsavat** (Exacyl) vezették be a terápiába. Az utóbbi az aminokapronsavnál 5-10-szer erősebb fibrinolízist gátló hatású. Mindezek a vegyületek orálisan adhatók, a bélből gyorsan felszívódnak (biológiai hasznosulás 40-60%), de gyorsan ki is ürülnek (néhány óra alatt változatlan formában a vizelettel), ezért naponta többször kell adni őket. Szükség esetén természetesen adhatók i.m. vagy i.v. (lassú injekció vagy infúzió formájában) is.

Az **aprotinin** (Trasylol. Gordox) bázikus egyláncú polipeptid, amelyet marhatüdőből állítanak elő. A plazmint, a tripszint és a kallikreint is gátolja. A szabad plazminon túl a sztreptokináz-plazmin komplexre is hatásos. Oralisan nem hat, a kezdeti telítő dózis után tartós infúzióban adjuk. Adagját ún. kallikrein inaktivációs egységben (KIU) adjuk meg, 125 KIU elég a plazmin, ennek kb. 3-4-szerese a kallikrein gátlásához. Az utóbbi időben elérhetővé váltak a rekombináns technikával előállított aprotinin készítmények is.

Mellékhatásaik ritkák: hányinger, hasmenés, átmeneti vérnyomásesés, allergia (az aprotininnél). Myopathiát, myoglobinuriát, sőt központi idegrendszeri tüneteket (görcs, delirium) is okozhatnak, túladagolásuk pedig növeli a trombózis kockázatát.

d. A véralvadást egyéb módon fokozó vegyületek

A **K vitamin** a II, VII, IX, és X. alvadási faktorok teljes értékű szintéziséhez szükséges (lásd. fent) zsírban oldódó vitamin. Elsősorban a zöldségfélékben található (**K_1 = phytomenadion**), de a normális bélflóra is képezi (*K_2 = menaquinone*). A szintetikus K_3 vitamin (menadion) hematológiai és a májat érintő mellékhatások veszélye miatt a humán terápiában ma már nem használatos. Felszívódásukhoz epesavas sókra is szükség van. Hatásuk órák (kb. 6 óra) múlva kezdődik és csak több mint 24 óra múlva teljesedik ki.

A K vitamin csak hipoprotrombinőmiás vérzékentség ellen hatésos. Kumarin túladagoláskor a K_1 forma jön szóba, de fontos szem előtt tartani, hogy nem függeszti fel azonnal a kumarinok hatását. Rutinszerű, (általában orális) K vitamin pótlásban részesül minden újszülött, emellett alkalmazhatjuk a K vitamint (orálisan, indokolt esetben i.m. vagy i.v.) súlyos májelégtelenségben, felszívódási zavarokban, a bélflóra (pl. antibiotikum kezelést követő) károsodásakor vagy tartós parenteralis táplálás során.

A **protamin szulfát** a heparin túladagolás ellenszere.

A **desmopressin** a vazopresszin analógja, amely nem rendelkezik annak érszűkítő hatásával, viszont az antidiuretikus hatása erőteljesebb annál. Emellett – átmenetileg – fokozza az endothelből a VIII faktor-von Willebrand-komplex felszabadulását, és emeli annak szintjét. Ugyanakkor fokozza a szöveti plazminogén aktivátor felszabadulását is, és ha az alkalmazását gyakran ismétlik, ezen hatás kerül előtérebe, és így éppen fokozhatja a vérzékenységet.

Szóba jöhet a használata enyhe A haemophiliában és von Willebrand-betegségben. Javasolt egyéb vérzékenységekben is, így trombocitopátiákban, urémiában, májcirrhosisban (pl. biopszia előtt), ill. megkísérelhető minden, ismeretlen okból megnyúlt vérzés idő esetén.

Mellékhatásként fejfájást, hányingert, gyomortáji fájdalmat, hasi görcsöket, arckipirulást, vérnyomásesést okozhat, nagyon ritkán koponyaűri nyomásfokozódáshoz vezethet. Túladagoláskor hyponatraemia, vízretenció léphet fel. Hipertóniában és coronaria betegségben fokozott óvatosságot igényel. Kontraindikációi az instabil angina, a szívelégtelenség. A von Willebrand-betegség bizonyos altípusaiban (IIb, III) nem

hatékony. Terhességben, szoptatásban lehetőleg kerülendő, de nem abszolút ellenjavallt. Ellenszere nincs, a tünetek jelentkezésekor az adagolás megszakítandó.
Az **ösztrogéneknek** (lásd még az endokin gyógyszereket) fogamzásgátló készitményeikben is van véralvadást elősegítő hatásuk, ami esetleg trombembóliás szövődményeknek lehet az oka.

e. Egyéb vérzéscsillapító szerek

Az **etamsylat** (Dicynon) a vérlemezkék endothelhez történő adhéziós képességét javítva és a kapillárisok rezisztenciáját helyreállítva csökkenti a vérzésidőt és a vérzékenységet. Nem hat a koagulációs kaszkádra sem a fibrinolitikus rendszerre. Orálisan vagy i.v. alkalmazhatjuk kisebb (fül-, orr-, gégészeti, nőgyógyászati, urológiai, fogászati stb.) műtétek alatt és után szivárgó vérzés, valamint bármely eredetű vagy lokalizációjú kapilláris-vérzés (pl. haematuria, metrorrhagia, menorrhagia, epistaxis stb.) megelőzésére ill. kezelésére.
Az **ösztrogéneknek** (lásd még endokin gyógyszertan) is van ilyen hatásuk, de ehez a fogamzásgátlóknál nagyobb adagok szükségesek, ami mellékhatásokkal (lásd ott) járhat.
A **carbazocrom** (Adrenostazin) az adrenalin oxidációs terméke, melyet im. vagy iv úton visznek be. Növeli a vérzési időt és a kapilláris rezisztenciát.

8. A vérképzére ható szerek

A vérképzés vagy hematopoézis azon mechanizmusok összessége, amelynek során a vér alakos elemei újratermelődnek. A szervezet endogén hematopoetikus faktorai a következők: eritropoetin, stem cell faktor, interleukinek, kolonia-stimuláló faktor és a P1XY321.
A vérképzés biztosítja egyrészt a vér alakos elemeinek pótlását élettani körülmények között, valamint az esetleges kóros igényeknek megfelelően. A vérképzés zavara

megnyilvánulhat a sejtek számának kóros megnövekedésében illetve kórós csökkenésében (alábbi ábra).



9.1 ábra: A vérképzés zavarai

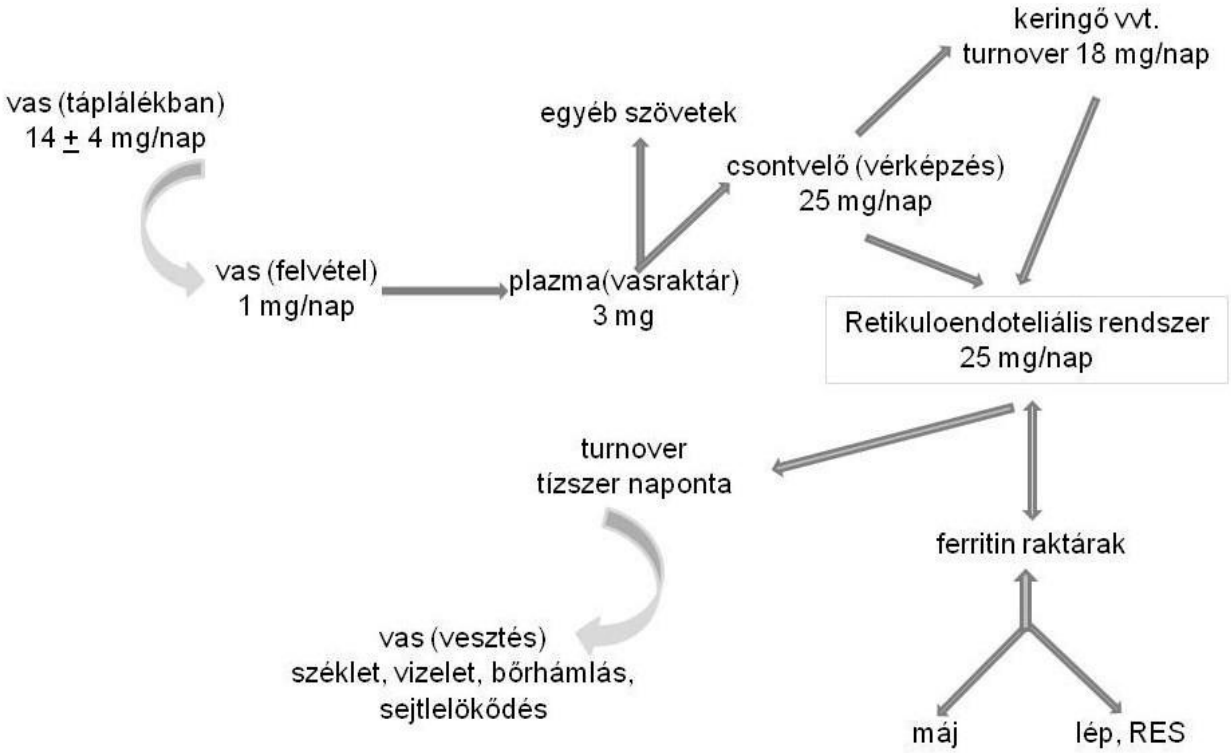
8.1. Az anémiák gyógyszeres kezelése

8.1.1. A vashiányos anémia gyógyszerei

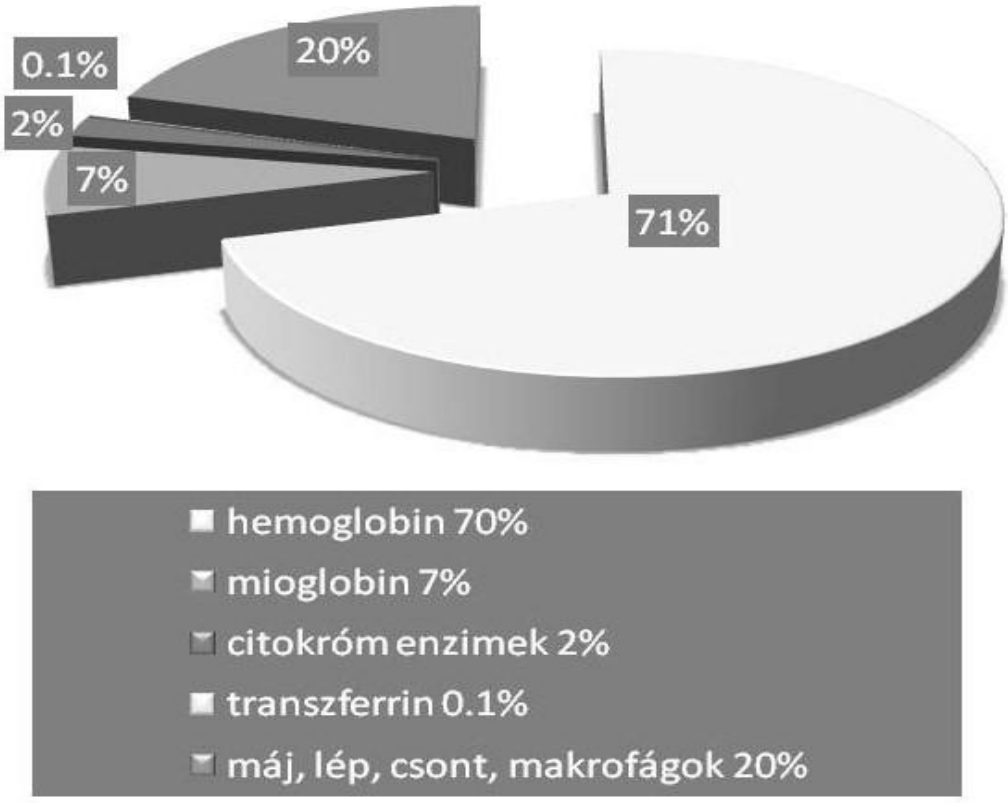
A vashiányos vérszegénység oka leggyakrabban a gyomor-bélhuzamban történő vérvesztesség, illetve egyéb jellegű idült vérvesztés (menstruáció, okkult vérzések), de kialakulhat jelentős mértékben csökkent vasbevitel, felszívódási zavarok, (például gyulladásos bélbetegségek) vagy fokozott igény (újszülöttek, különösen koraszülöttek, gyermekek, terhesség) esetén. Gyakorisága a fejlődő országokban 25% feletti, míg a fejlett államokban 1% alatt van. A vashiány lehet prelatens-, latens és manifeszt, mivel

akkor ismerhető fel, amikor a vasraktárak kiürülnek, és ez általában egy hosszú folyamat. Kifejezett vashiányban *hipokróm, mikrocitás anémia* figyelhető meg, magas transzferrin és alacsony ferritin szinttel. Mivel az anémiák számos betegség kísérőjelenségeként is létrejöhetnek, fontos, hogy ne csak a diagnosztizált vashiányt kezeljük, hanem annak okát is

A vasterápia eredményességének alapvető feltétele az adagolt vas bejutásának a biztosítása a szervezetbe, figyelembe véve a vasanyagcsere jellegzetességeit. A *vasanyagcsere* mozzanatait, továbbá a szervezet esszenciális vastartalmú vegyületeiben található és a raktárakban tárolt vas megolszlását az alábbi ábrák mutatják be:



10. A vas anyagcseréje



A vas szervezetünk egyik legfontosabb nyomeleme. Fehérjékhez kötődve kering, hasznosítódik, illetve raktározódik. Az emberi szervezet vastartalma 3-4 g, férfiben 50 mg/kg, nőkben 37 mg/kg, amelynek a 80%-a funkcionális vegyületekben - hemoglobinban, mioglobinban, enzimekben (citokrómok) – található, 20%-a vasraktárakban foglal helyet, 0.1% van szállításban. A vas eliminációja nem specifikus folyamat, legnagyobb részt leváló hámsejetekkel ürül. Igy ürülése korlátozott, naponta kb. 1 mg, nőknél 2 mg, a menstruáció alatti vasveszteség miatt.

A táplálékkel bevitt vas *felszivódása* ferro-ionok vagy hem-vas alakjában a vékonybél kezdeti szakaszán aktív transzporttal történik. A ferro-vas jól abszorbeálódik, mig a ferri-vas részben ferrová redukálódva, részben komplex vegyületekből szívódik fel. A vas felszívódását több tényező befolyásolja. Igy például elősegítik a gyomor-sósav, a táplálék redukáló anyagai (pl. glukóz), a C-vitaminnal történő együttadás, ami szintén kedvez a ferri-ferro redukciós folyamatnak. Viszont a táplálék Ca, foszfát, fitin tartalma csökkenti a felszívódást.

Ezen felszívódás speciális vas receptorokon keresztül valósul meg: ilyenek a luminális sejtfelszinen a DMT1-es (divalent metaltransporter), a bazális oldalon pedig a ferroportin. A bél hámsejtjeiben a vasionok részben egy réztartalmú membránfehérjén át oxidálódva apotranszferrinhez kötődnek és transzferrinként jutnak a keringésbe, másrészt apoferritinhez kötődve egy labilis ferritin tartalékot képeznek a sejtben. A folyamat energia- és carrier igényes, a felszívódást a hemopoetikus transzkripciós faktor ($NF\text{-}E_2$) szabályozza. A tápcsatornából felszívódó vas mennyisége függ a bélnyálkahártya sejtjeinek szabad apoferritin és apotranszferrin tartalmától, és végső soron a vasraktárakban tárolt vas mennyiségétől. Ez abban is megnyilvánul, hogy vashiányban megnő a vasfelvétel, mert ilyenkor a receptorok száma növekszik. Viszont ezek telítődésekével a nyálkahártya blokádot képez, amiért a sejtek a táplálékvas legtöbb kb. 12%-át veszik fel és csak 3-4%-át továbbítják. A felszívódás mértéke a vashiány függvényében sem haladhatja meg a napi 50-100 mg-ot.

Az apotranszferrinhez kötött vas transzferrinként *kering* a vérben, majd ferritinhez és hemosziderinhez kötődve *raktározódik*. A transzferrinhez kötött vasat a csontvelőben az eritroid sejtek hasznosítják, illetve az elöregedett és lebontott sejtek hem-állományát a vérképzésben ujra hasznosítják. A ferritinben tárolt vas szintén mobilizálható a vérképzéshez, vashiány esetén a plazmában a mérhető szintje csökken.

A vas egyetlen terápiás javallata a *vashiányos anémia*. Már a középkor és a kora reneszánsz idején végeztek megalapozatlan vaskezeléseket, de csak a XVII. században Sydenham javasolta először vérszegénység kezelésére. Jóval azután kezdődött meg a vas szerepének a pontos felderítése.

A gyógyszerként bejuttatott vas és vaskészítmények *farmakokinetikája* az élettani vasforgalomhoz nagyon hasonló.

A <u>vaskészitmények</u> szájon keresztül és parenterálisan is adagolhatók, de a vashiányos anémia kezelése leggyakrabban orális készítményekkel történik. Parenterálisan vas csak súlyos felszívódási elégtelenség, egyes gyomorbetegségek, vagy olyan nagyfokú vérzés esetén javallt, amikor a szubsztitúció orális vaskészítményekkel nem biztosítható.

A szájon át leggyakrabban ferro-vas ionokat tartalmazó sókat alkalmazunk, vagy pedig a ferri-vas szerves vegyületekkel képzett komplexeit. A készitményeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze (9.1 Táblázat).

9.1 Táblázat: Orális vaskészítmények

készítmények	Elemi vastartalom	C vitamin
Ferroszulfát tartalmuak:		
Tardyferron, drazsé	80 mg/drazsé	
Ferrum-Gradumet, tabletta	105 mg/tabletta	
Sorbifer Durules, tabletta	100 mg/tabletta	60 mg/tabletta
Ferrofumarát tartalmu:		
Ferronat, szuszpenzió	50 mg/5 ml (kávéskanál)	
Ferroglukonát tartalmuak:		
Sirofer, szirup	37 mg/5 ml (kávéskanál)	30 mg/5 ml
Makrofer, tabletta	80 mg/tabletta	100 mg/tabletta
Ferrihidroxid polimaltóz tartalmuak		
Maltofer, rabletta	100 mg/tabletta	
Ferrgluron, szirup	50 mg/5 ml (kávéskanál)	
Pharma Ferrum, cseppek	50 mg/ml	
Ferrum Hausmann, cseppek	50 mg/ml	
Ferrum Hausmann, szirup	50 mg/5 ml (kávéskanál)	

Folsavval kombinált vaskészitmények a következők: Tardiferon Fol, Ferro Gradumet Fol, Maltofer Fol. A Feero Folgamma kapszulánként 37 mg vasat, 5 mg folsavat és 0. 01 mg B12 vitamint tartalmaz.

Vashiányban, annak fokától függően a vasnak akár 25%-a is képes felszívódni, és a szervezet napi maximális vasfelvétele elérheti az 50-100 mg-ot. A különböző készitmények elemi vasrartalmától, biohsznosíthatóságától és mellékhatásaitól függően adagjuk úgy alakul, hogy napi 100-400 mg vas adagolásának feleljen meg, amit azonban nem minden páciens tolerál. Az orális kezelés hosszú, 3-6 hónap, mindaddig,

amig a klinikai tünetek elmúlása és a vérkép rendeződése után a vasraktárak telítődnek. Üres gyomorból a felszívódás jobb, viszont az erősebben iritáló mellékhatású készitményeket étkezés közben célszerű szedni.

Az orálisan adagolt vas leggyakoribb *mellékhatása* a hányinger, az epigasztriális diszkomfort érzés, a görcsös hasi fájdalom és a székrekedés vagy hasmenés. A tünetek általában az adag csökkentésével megszűnnek vagy enyhülnek. Az orális vas feketére festi a székletet, ez megnehezíti a gasztrointesztinális okkult vérzés diagnózisát.

Gyógyszeregyüttthatások: A a vas felszívódását gátolják Ca, Mg, Al tartalmú antacid szerek, H_2-blokkoló cimetidin, ugyanakkor a vas könnyen lép interakcióba tetraciklinnel, ciprofloxacinnal és más kelátképző vegyületekkel, ami szintén a felszívódás csökkenéséhez vezet.

Nagymennyiségű vas bevétele *mérgezést* okozhat, amely akut és krónikus formában nyilvánulhat meg (lásd alábbiTáblázat).

9.2 Táblázat: Vasmérgezés

Akut vasmérgezés	Krónikus vasmérgezés
− gyermekeknél fordulhat elő − már 10 tabletta vas is halálos lehet Tünetei: − nekrotizáló gasztroenteritisz: hányás, hasi fájdalom, véres széklet − a kezdeti súlyos tünetek után átmeneti javulás következik be − ezt követően sokk, diszpnoé, metabolikus acidózis, kóma alakul ki	− hemokromatózis néven ismert − ritka − vas rakódik le a szívben, májban, pancreasban és más szervekben − oka leggyakrabban öröklött genetikai elváltozás

A mérgezés kezelése a még fel nem szívódott vas eltávolítása bélátmosással, illetve **deferoxamin** (Desferal) adásával, amit súlyos esetben im. és iv. is adagolnak. Ez utóbbi egy kelátor molekula, amely a vas felszívódást gátolja és gyorsítja a vas ürülését.

Parenterálisan a vas nem adható ionos formában, csak kötött állapotban, más anyagokkal képzett komplex vegyületek alakjában. Ilyen volt a **vas-dextrán**, a ma használatos készítményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Készítmény	Hatóanyag	Beviteli út	Vastartalom
Jectofer	Ferriszorbit citrát	im.	100mg/amp.
Venofer	Ferrihidroxid-polimaltóz komplex	iv. injekció vagy perfúzió	100mg/amp.
Ferrum Hausmann	Ferrihidroxid-polimaltóz komplex	im.	100mg/amp

A parenterális adagolás viszonylag ritka, súlyos esetekben javallt. Minthogy a nyálkahártya-blokád nem érvényesül, a teljes adag vas felszívódik, ezért könnyen előfordulhat túladagolás. Emiatt a szükséges dózist pontosan ki kell számítami a vashiány mértékétől függően, biztosítva a megfelelő szubsztitúciót.

Pótlandó vasmennyiség (mg) = hemoglobin-deficit g% (normál hemoglobin - aktuális hemoglobin) x tskg x 0.24 + raktározott vas. Aszükséges mennyiség beadható több alkalomra elosztva, de a teljes adag beadható lassú infúzióban egyszerre is.

A parenterális vasadagolás legveszélyesebb *mellékhatása* az anafilaxiás sokk, ezért a kezelés megkezdése előtt, próbaként kis adag iv. vas vagy im. beadása javasolt. Intramuszkuláris alkalmazáskor a beadás helyén barnás elszíneződés keletkezik, a beteg fájdalomra panaszkodhat. Iv. befecskendezéskor szédülés, vérnyomáscsökkenés, izületi fájdalmak és vazomotoros zavarok fordulhatnak elő.

A vaskezelés *ellenjavallt* hemosziderózis és hemokromatózis esetén, a vashasznosítás zavaraiban (ólom anémia, sideroachresticus anémia, thalassaemia), és nem vashiányos anémiákban (megaloblasztos anémia, hemolítikus anémia). A vas akut májbetegségben és porphyria cutanea tarda-ban sem adható.

8.1.2. A megaloblasztos anémiák gyógyszerei

A megaloblasztos, hiperkróm, makrocitás anémiát Combe és Addison írta le először 1824-ben. Lésöbb bebizonyosodott, hogy kialakulásában szerepe van a gyomornyálkahártya atrófiájának, majd kiderült, hogy még inkább a B_{12} vitamin hiányának. A máj adgolás terápiás hatásának a felfedezése miatt Minot, Whipple és Murphy 1934-ben Nobel-díjban részesült. Utóbb tisztázódott, hogy a májkészitmények

hatóanyagaiként szereplő B_{12} vitamin és folsav a vérképzésben egymáshoz kapcsolt folyamatokban vesznek részt.

A **B_{12} vitamin** vagy **kobalamin** két alakja: a **ciánokobalamin** és a **hidroxokobalamin** használatos a terápiában. Baktériumok szintetizálják, és a legnagyobb mennyiség a táplálékkal jut be a szervezetbe. Legfontosabb források a máj, hús, tojás, valamint a gabonafélék. Felszívódáshoz a gyomornyálkahártya sejtjei által termelt intrinszik faktorra van szükség. Ha az intrinszik faktor termelése lecsökken vagy megszűnik anémia perniciosa (Biermer anémia) alakul ki. Ilyenkor a fel nem szívódó B_{12} vitamint az elszaporodó bélbakériumok hsznosítják, majd a széklettel ürül. Ez lehetveleszületett betegség, de gyomorrezekciót követően is kialakulhat. A B_{12} vitamin hiánya előrehaladotabb állapotában a vérképzés zavarán kivül súlyos idegrendszeri tünetek létrejöttét is eredményezheti, a gerincvelőben és az agyban végbemenő demielinizáció és sejtelhalás következtében. Az éhezés nem vezet Biermer anémiához, mivel a májban tárolt B_{12} vitamin mennyisége 3000-5000 μg, míg a napi szükséglet 2 μg, és ezért a májraktárak kiürüléséig évekre volna szükség

A B_{12} vitamin a szervezetben koenzimmé alakulva transzferáz- és mutáz enzimek által katalizált anyagcserefolyamatokban vesz részt; így a DNS szintézisben, egyes aminosavak képzésében, az elágazódó szénláncú zsirsavak oxidációjában, a folsav redukciójában.

A **folsav** (Acidum folicum) kémiailag pteroilglutaminsav. Legfontosabb forrásai a zöldségek, de sok folsav található az élesztőben, májban és a vesében is. A folsav a vékonybélből nagy százalékban (80%) felszívódik és plazmafehérjékhez kötődve szállítódik, metabolizálódik, majd a széklettel és a vizelettel ürül. A napi szükséglet 50-200 μg, ami terhességben 300-400 μg-ra nő. A májban 5-20 mg folsav raktározódik.

A táplálékkal felvett folsav működéséhez az emberi szervezetben szükséges, hogy dihidrofolsavvá, majd tetrahidrofolsavvá redukálódjék, és ez a reakció B_{12} vitamint igényel.

A tetrahidrofolsav, mind a tinidilátszintézis kofaktora, alapvető jelentőségű a DNS szintézisban és minden sejtproliferációban. A táplálkozás vagy a felszívódás zavara

miatt elmaradó folsavbevitel esetén a plazmaszint napokon belül csökken, a megaloblasztos anémia pedig 1-6 hónap alatt kialakul.

Mind a kobalamin, mint a folsav legfontosabb javallatát a megaloblasztos anémiák képezik, amelyek egyik vagy mindkét vegyület hiányában alakulhatnak ki. A megaloblasztos anémia diagnózisa egymagában még nem elegendő a helyes kezelés elkezdéséhez, fontos a kiváltó ok (lásd alábbi Táblázat) felderítése is. Ugyanis neurológiai tüneteket a folsav hiánya nem okoz, csak a B_{12} vitamin hiánya, ezért Biermer anémiában a folsav csak a vérképet javítja, miközben az idegrendszeri károsodás tovább súlyosbodhat. Ha B_{12} hiány okozza az anémiát, parenterális B_{12} pótlásra van szükség, amely a legtöbb esetben élethossziglan tart, és teljesen rendezi a kórfolyamatot.

A megaloblasztos anémia oka

B_{12} vitamin hiánya	Folsav hiány
– anémia perniciosa: a gyomor fedősejtjei nem termelnek intrinszik faktort. – részleges vagy totális gasztrektómia – malabszorpciós szindrómák – gyulladásos bélbetegségek – vékonybél rezekció – a nem megfelelő táplálkozás (idősek, terhes nők és fogyókúrázók)	– alkoholistáknál a máj károsodása miatt – dializált betegeknél a dialízis eltávolítja a folsavat a keringésből – tumoros betegek kezelése a dihidrofolsav-reduktáz gátló methotrexattal – táplálkozási és felszívódási elégtelenség

A **B_{12} vitamin** (cyanocobalamin) orális és parenterális készítmények (Scovit B_{12}, Vitaqmin B_{12}, Hydroxocobalamin) formájában is adható, de a hiányában létrejött anémia esetén kizárólag a parenterális adagolás javallt. Egyetlen terápiás javallatát a megaloblasztos anémia jelenti, más állapotokban nem bizonyított a hatékonysága.

Adagolása jellegzetes:

kezdő dózis 50-1000 μg cyanocobalamin vagy hydroxocobalamin im., naponta vagy kétnaponta, 1-2 hétig;

fenntartó dózis 100-1000 μg B_{12} vitamin im., havonta egyszer, élethossziglan;

neurológiai tünetek esetén heti 1000 μg im. injekcióban 6 hónapig, ezután havi egy injekció, élethossziglan

A kezelés hatására a csontvelő 48 órán belül regenerálódik, 2-3 nap múlva pedig a keringésben is megjelennek a retikulociták. A hemoglobin szint 1-2 hónap alatt normalizálódik.

A **folsav** önálló készitményekben (Acifol, Huma-Folacid), ezenkivül számos vitaminkombinációban is megtalálható. Mindezek orálisan alkalmazhatók, mivel még malabszorpciós szindrómában is elégséges a folsav felszívódása a hsznált adagokban. Adagja 5-10 mg naponta, de napi 1mg folsav rendszeres szedése elegendő a vérkép normalizálására és a raktárak feltöltésére.

A folsav adagolása profilaktikusan javallt terhességben, alkoholos májkárosodás, hemolítikus anémia, dialízált betegek esetében és methotrexát kezelés alatt. Különböző veleszületett fejlődési rendellenességeket jelentős mértékben képes kivédeni a terhesség elött megkezdett folsavterápia. Az ezen célra szolgáló un. magzatvédő vitamin készitmény összetevői a folsav mellett a B_{12} B_6 és B_2 vitamin.

Ellenjavallata a B_{12} vitamin adagolásnak gyakorlatilag nincs (a poliglubuliát kivéve). A folsav adagolása nem javallt folsav-dependens tumorok esetén, tisztázatlan eredetű megaloblasztos anémiában, és hiperszenzitivitás során.

Bizonyos vérszegénységek esetén *más B vitaminok* is szóba jöhetnek. Így egyes szideroblastos anémiák jól reagálnak **pyridoxin**ra (B_6 vitamin), a ritkán előforduló hipoproliferatív anémiát **riboflavin**nal (B_2 vitamin) lehet kezelni.

<u>Eritropoetin</u>

(*epoetin alfa, epoetin beta, alfa-darbepoietin,* Eprex, Neorecormon, Epophar)

Az erythropoietin a hemopoietikus növekedési faktorok közé tartozik. Az endogén eritropoietin szöveti hipoxia hatására a vesében termelődik. Eredetileg súlyos anémiában szenvedő betegek vizeletéből izolálták, manapság rekombináns DNS technológiával állítják elő (r-HuEPO). Szerkezetileg egy 165 aminosavat tartalmazó fehérje.

Intravénás adás után urémiás betegekben plazma felezési ideje 4-13 óra, de bevihető im.-an és sc. is. Dialízissel nem távolítható el. Adagját nemzetközi egységekben (IU) jelzik.

Az erythropoietin az eritroid proliferációt és differenciálódást stimulálja az eritroblasztokon lévő eritropoietin receptor aktiválásával. Emellett fokozza a retikulociták kiáramlását a csontvelőből. Korrigálja az anémiát, hatására legjobban a krónikus vesebetegség okozta anémia reagál.

Legfőbb *klinikai indikációja* a fenti kórkép. Adható aplasztikus anémia vagy egyéb csontvelő elégtelenség esetén, mieloproliferatív és mielodiszpláziás kórképekben, myeloma multiplexben, daganatos vagy krónikus gyulladásos betegségekben és AIDS-ben kialakuló anémiákban is (ilyen betegeknél a zidovudin kezelés okozta anémiában is jó) akárcsak heemochromatosis terápiájában.

Sportolók tiltott doppingszere (ezen célra már az un. harmadik generációs készítményeket használják, ilyen a most “lebukott” CENA). Ezen “modern” szerek azonban csak annyiban “jobbak“, hogy nehezebb őket kimutatni.

Az eritropoietin leggyakoribb *mellékhatása* a gyorsan növekvő hemoglobin koncentráció miatt fellépő hipertónia és a trombózisos szövődmények megjelenése, és ezek jelentik legfontosabb *ellenjavallatait* is.

8.1.3. Neutropéniákban használt gyógyszerek: Növekedési faktorok

Jelenleg két mieloid növekedési faktor, a G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) és a GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) érhető el klinikai alkalmazásra. Eredetileg mindkettőt humán sejtkultúrákból tisztították, ma már azonban rendelkezésre áll humán rekombináns G-CSF (rHuG-CSF): **filgrastim** (Neupogen), **lenograstim** valamint GM-CSF (rHuGM-CSF): **sargramostim**, **molgramostim** (Leucomax) is.

A filgrastim egy 175 aminosavból álló nem glikozilált fehérje, a sargramostim pedig 127 aminosavból áll és részben glikozilált. Intravénás vagy szubkután adagolás után plazma felezési dejük 2-7 óra.

Ezen szerek saját (tirozin-kináz tipusú) specifikus receptoraikat aktiválva a *mieloid progenitor sejtek differenciálódását és proliferációját idézik elő*. A G-CSF a már neutrofil irányba elkötelezett progenitor sejtekre hat, valamint fokozza a már érett neutrofil granulociták fagocita aktivitását és túlélésüket a keringésben. A csontvelői őssejteket is mobilizálja, megnöveli koncentrációjukat a plazmában. A GM-CSF mind a granulocita, mind az eritroid és megakariocita progenitor sejtek érését proliferációját stimulálja, valamint a G-CSF-el megegyezően hat az érett neutrofil granulocitákra továbbá (az interleukin-2.-höz hasonlóan) a T-sejtek proliferációt is fokozza.

A két hatóanyag *számos neutropeniával járó kórképben indikált* lehet, így tumoros betegek csontvelő szupressziót okozó kemoterápiás kezelése, illetve akut mieloid leukémia kemoterápiás kezelése után. Ezeken kívül adható még kongenitális neutropeniában, ciklikus neutropéniában, valamint mielodiszpláziához és aplasztikus anémiához társuló neutropeniában és csontvelő transzplantáció után is. Újabb indikációt képez autológ transzplantáció előtt a perifériás őssejt-gyűjtés, mivel a G-CSF mobilizálja az őssejteket.

A G-CSF leggyakoribb *mellékhatásai* a fejfájás és a csontfájdalom. A GM-CSF magasabb dózisban lázat, rossz közérzetet, izom- és izületi fájdalmat és kapilláris károsodás miatt bekövetkező ödémákat, pleurális és perikardiális folyadékgyülemet okozhat, néha allergizálhat is.

8.1.4. Trombocitopéniában használt gyógyszerek: oprelvekin és trombopoietin

A súlyos trombocitopenia gyógyszerei **az interleukin-11** (**oprelvekin**) és a **trombopoietin**. Az oprelvekin az interleukin-11 rekombináns DNS technológiával előállított analógja, szubkután adagolás után plazma féléletideje 7-8 óra. A thrombopoietin egy glikozilált fehérje, amely számos szervben termelődik, de legfőbb forrása a máj.

Az interleukin-11 specifikus sejtfelszíni receptor aktiválásával stimulálja a megakariocita progenitor sejt és számos limfoid és mieloid előalak proliferációját. Emellett a periférián növeli a trombociták és neutrofil granulociták számát.

A trombopoietin egyrészt fokozza a megakariocita előalakok növekedését, másrészt az érett megakariocitákat is stimulálja, és fokozza a trombociták válaszkészségét az aggregációs stimulusokra.

Az interleukin-11-et a nonmieloid daganatos betegekben, a citotoxikus *kemoterápiát követő trombocitopénia* kialakulásának megelőzésére használják. A trombopoietin egyelőre klinikai kipróbálás alatt van, javallata valószínüleg hasonló.

Az interleukin-11 *mellékhatásai* a gyengeség, szédülés, hemodilució miatt kialakuló anémia, diszpnoe és pitvari arritmiák. A másik szer mellékhatásai még nem ismertek.

IRODALOM

1) Fürst Zs.: Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999, pp. 429-521; 569-617
2) Gyíres K, Fürst Zs.: Farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007, pp. 175-275, 547-579
3) Vizi Esz.: Humán farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest 2002, pp. 482-696, 744-796