

# **Az adrenerg transzmisszió farmakológiája**

**2019**

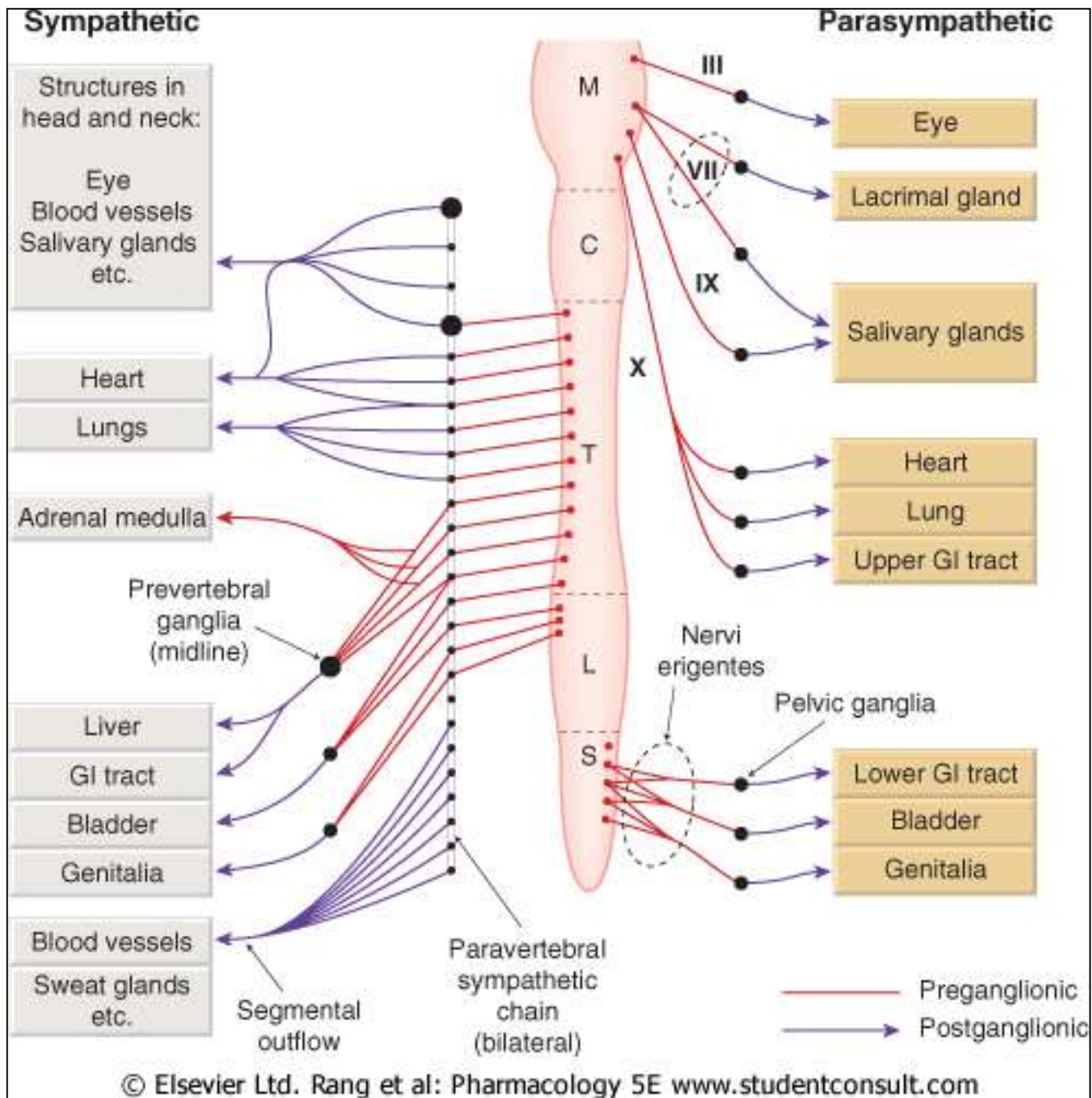
**Dr. Köles László**

**[koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu](mailto:koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu)**

**Dr. Kató Erzsébet**

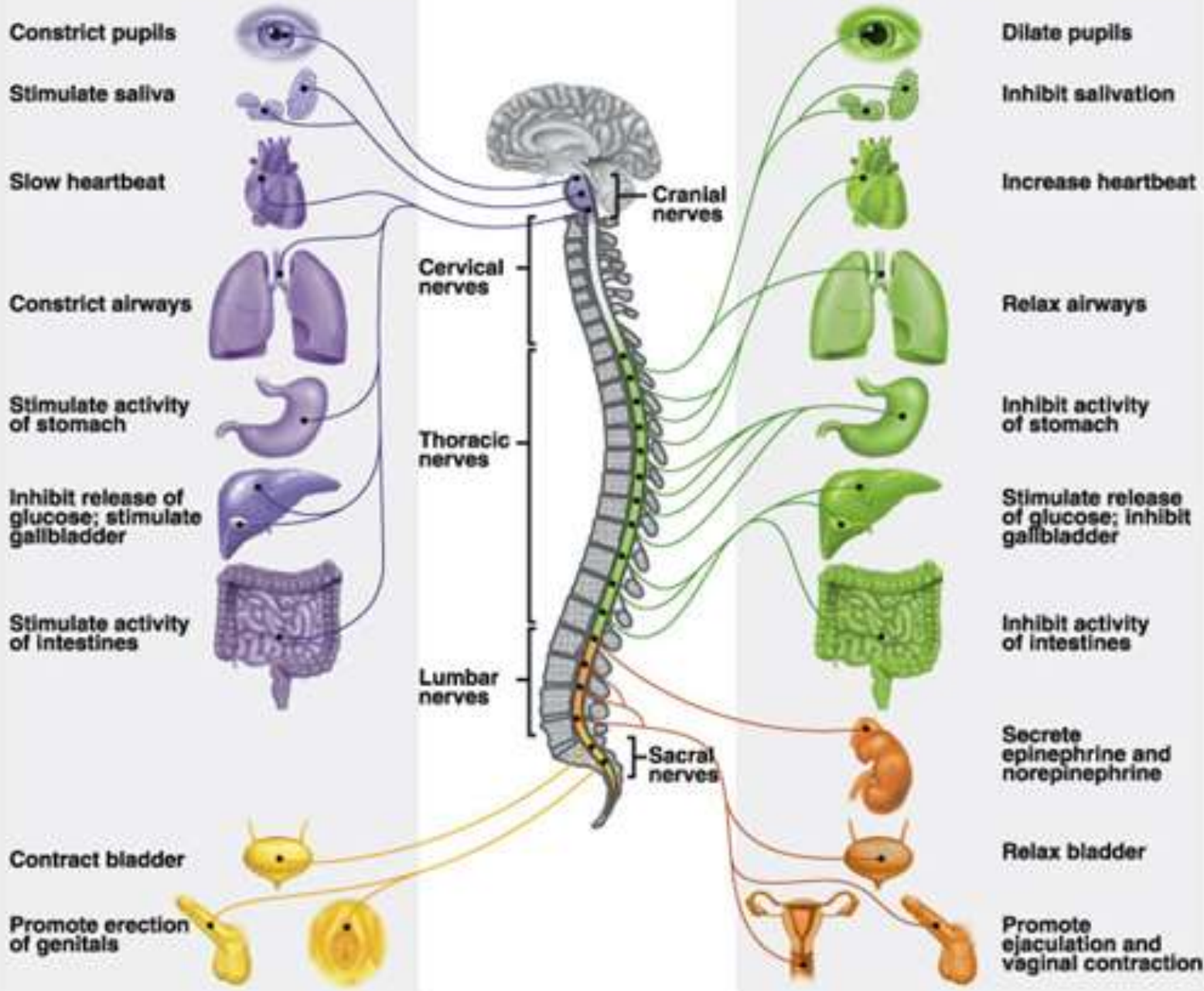
**[kato.ertzsebet@med.semmelweis-univ.hu](mailto:kato.ertzsebet@med.semmelweis-univ.hu)**

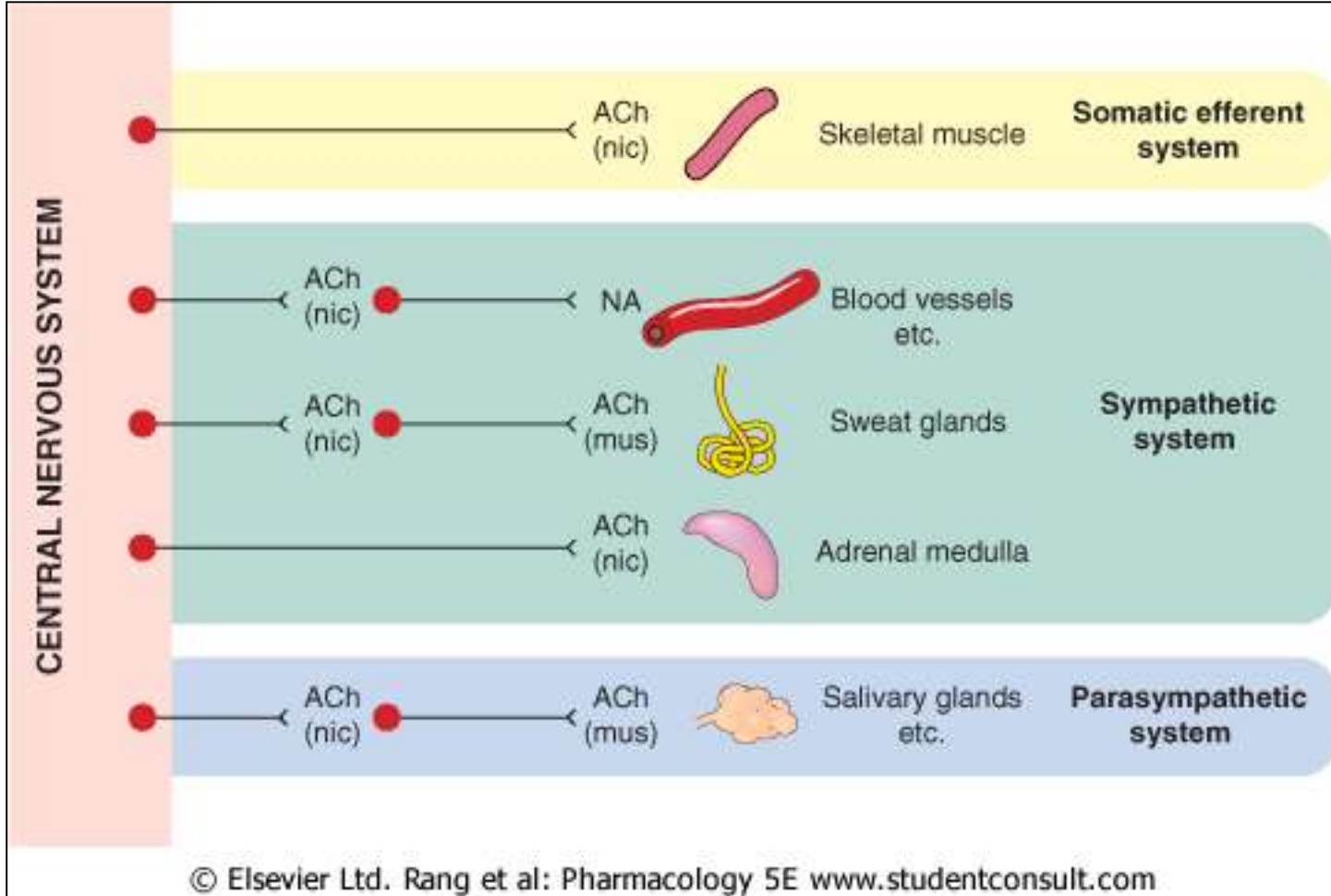
**[semmelweis.hu/pharmacology](http://semmelweis.hu/pharmacology)**



**PARASYMPATHETIC NERVES**  
"Rest and digest"

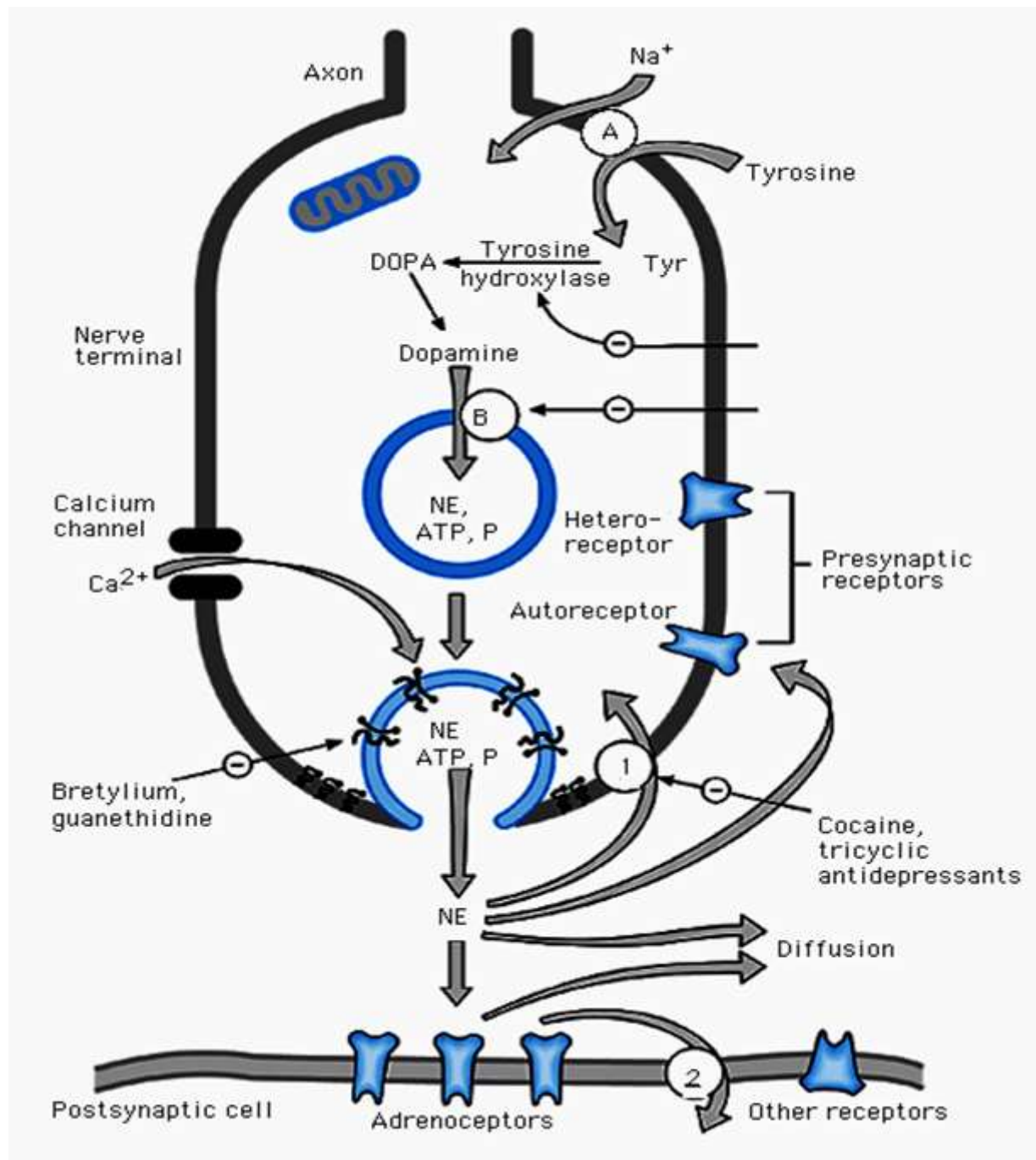
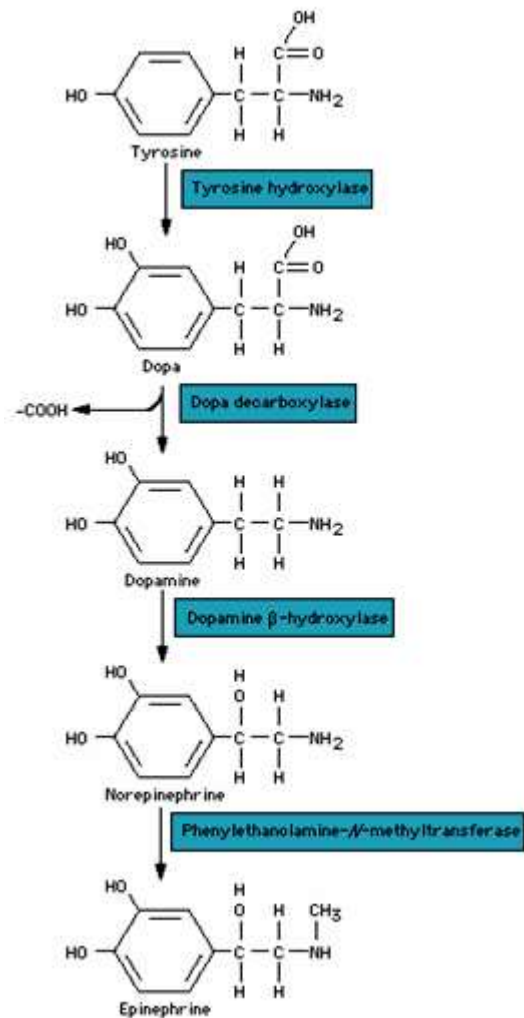
**SYMPATHETIC NERVES**  
"Fight or flight"







# Az adrenerg végkészülék



# Adrenoceptorok

## G protein kapcsolt receptorok ( $G_q$ , $G_i$ , $G_s$ )

- $\alpha_1$  -  $IP_3$  /DAG/ $Ca^{2+}$  rendszerhez kapcsolt  
jellemző lokalizáció: simaizmok, szerep: kontrakció
- $\alpha_2$  - negatívan kapcsolt az adenilcikláz/cAMP rendszerhez  
jellemző lokalizáció és szerep: preszinaptikus gátlás  
(posztzinaptikusan: érösszehúzás)
- $\beta_1$  - pozitívan kapcsolt az adenilcikláz/cAMP rendszerhez  
jellemző lokalizáció: szív, szerep: pozitív hatások
- $\beta_2$  - pozitívan kapcsolt az adenilcikláz/cAMP rendszerhez  
jellemző lokalizáció: simaizmok, szerep: relaxáció
- $\beta_3$  - pozitívan kapcsolt az adenilcikláz/cAMP rendszerhez  
jellemző lokalizáció: zsírsejtek, szerep: lipolízis

# A szimpatikus idegrendszer aktiválásának főbb következményei

- Szem: pupillatágulat ( $\alpha_1$ ), csarnokvíz termelése ( $\beta$ )
- Szív: pozitív inotrop, chronotrop, dromotrop, bathmotrop hatások ( $\beta_1$ )
- Erek: vasokonstriktció ( $\alpha_1$ ), vasodilatáció ( $\beta_2$ )
- Tüdő: bronchodilatáció ( $\beta_2$ )
- Gasztrointesztinális r.: csökkent motilitás ( $\alpha_2, \beta_2$ ), sphincterek összehúzása ( $\alpha_1$ )
- Genitourinális r.: csökkent motilitás ( $\beta_2$ ), sphincterek összehúzása ( $\alpha_1$ ), uterus elernyesztése ( $\beta_2$ ), ejaculatio ( $\alpha_1$ )
- Bőr: pilomotor simaizomzat kontrakciója ( $\alpha$ ), apocrin mirigyek - szekréció fokozódása ( $\alpha$ )
- Máj: glükoneogenezis, glükogenolízis ( $\alpha_1$  és  $\beta_2$ )
- Zsírsejtek: lipolízis ( $\beta_3$ )
- Vese: renin felszabadulás ( $\beta_1$ )

# Az adrenerg transzmisszió befolyásolási lehetőségei

**1. Preszinaptikus serkentés**

**2. Preszinaptikus gátlás**

---

**3. Posztzinaptikus serkentés**

**4. Posztzinaptikus gátlás**



# Szimpatikus izgatók

**1. Preszinaptikus serkentés**


2. Preszinaptikus gátlás

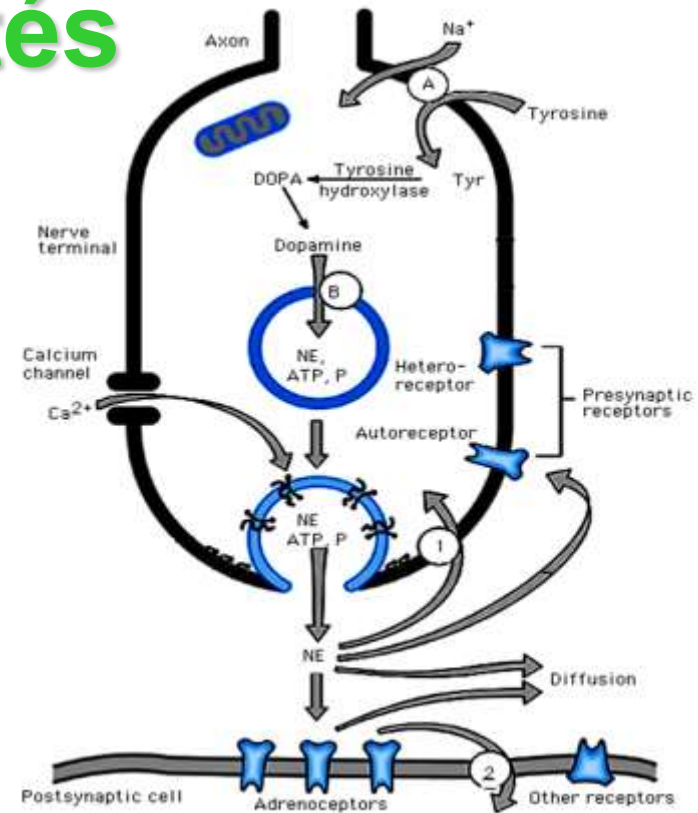
---

**3. Posztzinaptikus serkentés**

4. Posztzinaptikus gátlás

# Preszinaptikus serkentés

- Szintézis: precursor anyag – *levodopa*
- Felszabadulás:
  - depolarizáció: 4-aminopyridin (**fampridine**) (K<sup>+</sup> csatorna blokkoló)
  - Ca<sup>2+</sup> koncentráció emelése
  - latrotoxin – robbanásszerű transzmitter felszabadítás 
  - Preszinaptikus receptorok
    - Serkentő  $\beta_2$  autoreceptorok aktiválása
    - Gátló  $\alpha_2$  autoreceptorok blokádjá (yohimbin, **mirtazapin**)
    - Serkentő heteroreceptorok aktiválása (pl. AT<sub>1</sub> receptorok)
  - *Indirekt módon ható szimpatomimetikumok* (tiramin, amfetamin) - kémiai úton felszabadítják a transzmittert
- *Visszavétel (reuptake) gátlók* (kokain, triciklikus antidepresszánsok, setralin)
- *MAO bénítók* (selegilin, moclobemid)



# Posztszinaptikus serkentés

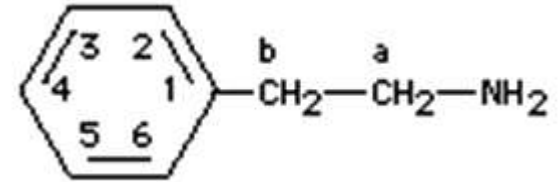
*Direkt módon ható szimpatikus izgatók  
( $\alpha$  és/vagy  $\beta$  receptor agonisták)*

# Szimpatomimetikumok

- **Katecholaminok**
- **$\beta_1$  receptor agonisták**
- Perifériás D receptor agonisták
- **$\beta_2$  receptor agonisták**
- **$\alpha$  receptor agonisták**
- **Indirekt módon ható szimpatomimetikumok**
- (Visszavétel gátlók és MAO bénítók)

# Hatás-szerkezeti összefüggések

A szimpatomimetikumok többsége **feniletilamin** származék (néhány  $\alpha$  agonista imidazolin származék)



## • Szubsztitúciók az aromás gyűrűn

- **-OH szubsztitúciók** (különösen a 3. és a 4. pozícióban) fokozzák a szer hatékonyságát, de csökkentik a lipophilitást, ezáltal romlik a felszívódás, és a penetráció az agyba.

- **a catecholaminok (3,4-OH származékok)**

- a leghatékonyabb szimpatomimetikumok (**jó farmakodinámia**), de

- **rossz a farmakokinetikájuk**: orálisan nem adhatók, rövid a hatástartamuk és nem jutnak át a vér-agy gáton.

- **az -OH csoporttal nem szubsztituált származékok**

- nagyon gyenge receptor agonisták, vagy csak indirekt (noradrenalin-felszabadító) szimpatomimetikus hatásuk van, (**rossz farmakodinámia**), de

- **jó a farmakokinetikájuk**: jól szívódnak fel és bejutnak az agyba (központi idegrendszeri hatások!)

## • Szubsztitúciók az amino csoporton

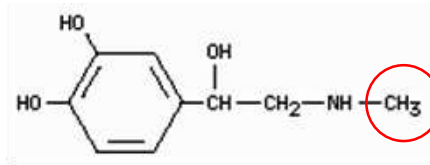
- metil szubsztitúció fokozza az affinitást a  $\beta_2$  receptorokhoz (pl. adrenalin/noradrenalin)

- nagyobb szubsztitúciók  $\rightarrow$  szelektív  $\beta_2$  receptor agonisták

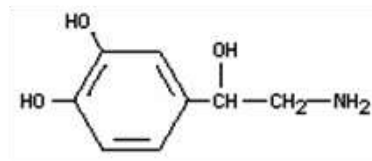
# Katecholaminok

A katecholaminok a legerősebb szimpatomimetikumok, de rövid a hatástartamuk, orálisan hatástalanok, és nem jutnak át a vér-agy gáton.

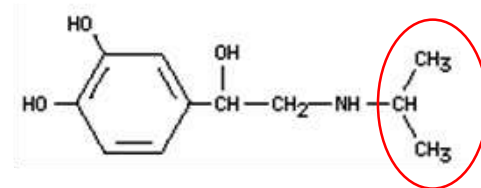
- **Adrenalin**



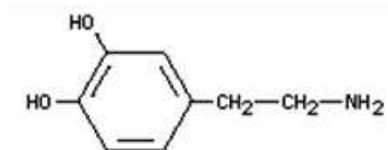
- **Noradrenalin**



- **Isoproterenol (Isoprenalin)**



- **Dopamin**



- **Dobutamin, Dopexamin**



# Adrenalin

- Az adrenalin minden adrenoceptort aktivál.
- Mind vasodilatációt ( $\beta_2$ ), mind vasokonstriktációt ( $\alpha_1$ ) kivált, a receptor eloszlás határozza meg az egyes szerveken domináló érhatást.
- Az artériás középnyomást nem változtatja meg jelentős mértékben.
- Pozitív inotrop és chronotrop hatása van a szíven.
- Bronchodilatációt okoz.
- Anyagcsere hatások: glikogén mobilizáció a májban
- Indikációi:
  - anaphylaxiás shock (0,3-0,5 mg sc. vagy im.)
  - sürgősségi ellátásban teljes szívleállás esetén (1 mg iv.)
  - status asthmaticus
  - lokálisan (inhalálás) heveny obstruktív laryngitis (krupp) kezelése
  - regionális véráramlás csökkentésére lokálisan
    - helyi érzéstelenítőkkel kombinálva (1:200 000)
    - arcon, nasopharyngeális területen és a szájüregben végzett sebészi beavatkozások során, diffúz vérzések esetén

# Noradrenalin

- A noradrenalin aktiválja az  $\alpha$  és a  $\beta_1$  receptorokat, de nincs jelentős hatása a  $\beta_2$  receptorokon.
- Vasokonstriktiót okoz, és emeli a vérnyomást.
- Kompenzatórikus vagus stimuláció legyőzheti a noradrenalin direkt pozitív chronotrop hatását a szíven, ezért in vivo bradycardiát okozhat.
- **Indikációi:**
  - neurogén shock (korai fázisa), szeptikus shock, kardiogén shock (sürgősségi vazopresszor támogatás akut hypotonia esetén)
  - regionális véráramlás csökkentésére lokálisan (diffúz vérzések; helyi érzéstelenítőkkel történő kombináció)

# Isoprenalin

- **Az isopenalin erős és szelektív  $\beta$  receptor agonista (aktiválja mind a  $\beta_1$ , mind a  $\beta_2$  receptorokat).**
- **Pozitív inotrop és chronotrop hatása van a szíven.**
- **Vasodilatációt okoz, csökkenti a diasztolés vérnyomást, és az artériás középnyomást.**
- **Bronchodilatációt okoz.**
- **Lehetséges indikációi:**
  - **Bradycardia, szív (AV) blokkok**

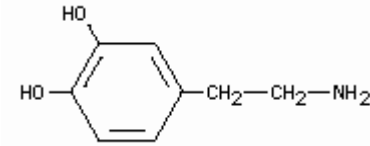
# Dopamin

- Alacsony dózisban (0,5-2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ ) szelektíven aktiválja a  $D_1$  dopamin receptorokat (vasodilatáció - a vese vérátáramlása fokozódik).
- Közepes dózisban (2,5-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ ) emellett aktiválja a  $\beta_1$  adrenerg receptorokat (pozitív inotrop hatás a szíven).
- Nagy dózisban (több, mint 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ ) elveszti szelektivitását, úgy hat, mint az adrenalin.
- Indikációja: cardiogén shock (alacsony-közepes dózistartomány)
- Alkalmazásával kapcsolatos problémák
  - tachycardia, gazdaságtalan szív működés, oxigénigény fokozása
  - tolerancia kialakulása
  - rossz farmakokinetika.

# Szelektív $\beta_1$ receptor agonisták

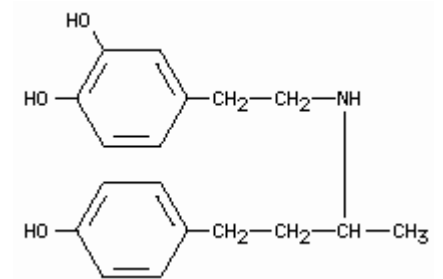
- **Dopamin**

- közepes dózistartományban (2,5-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )



- **Dobutamin**

- kevésbé tachycardizál, mint a dopamin
  - a dobutamin két sztereoizomer racém keveréke,
    - a (+) izomer a hatékony  $\beta_1$  agonista,
    - a (-) izomer gyenge egyéb hatásokkal (pl.  $\alpha$ -izgató) is rendelkezik



- **Egyéb: prealterol, ibopamin**

- **Indikációik: - cardiogen shock**

- szívelégtelenségben tartós terápiaként nem jönnek szóba (tolerancia, gazdaságtalan szívműködés)

- **Mellékhatás: tachycardia**

# Perifériás D receptor agonisták

- **Dopamin alacsony dózisban**
  - **mesenterialis és veseerek tágítása**
    - vese vérátáramlás fokozása (potenciális előny shockban)
    - terápiás jelentőség kérdéses
- **Fenoldopam**
  - **mesenterialis értágítás**
    - iv. súlyos hipertónia kezelése
- **Dopexamin**
  - dopaminszármazék, D és  $\beta_2$  ( $\beta_1$ ) agonista, (visszavétel gátló)



# Szelektív $\beta_2$ receptor agonisták

- **Fő hatásai és indikációik**

- **bronchodilatáció (asthma bronchiale és COPD kezelése)**

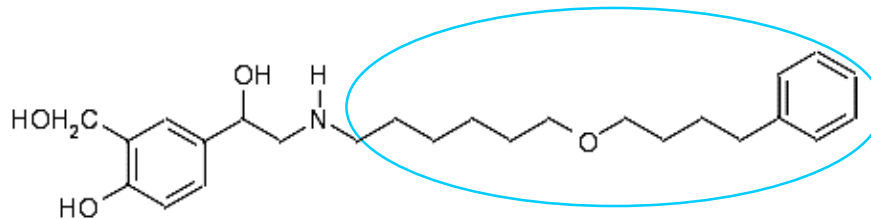
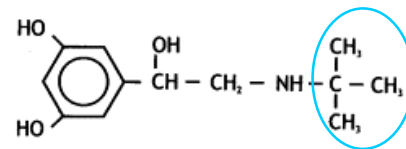
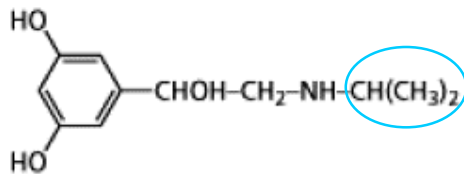
- **SABA:** salbutamol, terbutalin, fenoterol, levosalbutamol (levalbuterol)

- **LABA:** salmeterol, formoterol, clenbuterol, bambuterol, procaterol  
indacaterol, olodaterol, vilanterol

- **terhes uterus relaxálása** (terbutalin, ritodrin)

- **Mh-ok:** tremor, tachycardia, hyperglycaemia, hypokalemia

- abszolút szelektivitás nem létezik – ha lehetséges – lokális alkalmazás (asthma)



# $\alpha$ receptor agonisták

- szisztémás alkalmazás

- ebben az esetben a szelektivitás ( $\alpha_1$  vagy  $\alpha_2$ ) rendkívül fontos szempont

- **szelektív  $\alpha_1$  agonisták – szimpatikus izgalom**

- vasokonstriktiót okoznak, emelik a vérnyomást
- pl. phenyleprin, midodrine, methoxamin

- **szelektív  $\alpha_2$  agonisták – szimpatikus tónus csökkenése**

- csökkentik a vérnyomást

(a negatív feedback fokozása a periférián és/vagy centrális  $\alpha_2$  és I receptorok aktiválása, amelyek szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában)

- pl. clonidin, guanfacin

- antihipertenzív szerként használatosak

- nagy szisztémás adagjuk átmeneti jelentős posztzinaptikus  $\alpha_2$  receptor aktiváláshoz vezethet az erekben, amely ennek következtében átmeneti vérnyomás-emelkedést okozhat, mielőtt a vérnyomás csökkenni kezd (Isd. lokális hatások)

# $\alpha$ receptor agonisták

## • lokális alkalmazás – szimpatikus izgalom

- **orrcseppként** (csökkentik a nyálkahártya duzzanatot, szekréciót: náthában, szénanáthában)

- **ebben az esetben a szelektivitás ( $\alpha_1$  vagy  $\alpha_2$ ) nem lényeges szempont** (amíg a szer lokális marad)

- **mindkét posztzinaptikus  $\alpha$  (pl.  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ) receptortípus aktiválása a nyálkahártyán lokális vasokonstriktiót eredményez – szimpatikus izgalom**

- **naphazolin, xylometazolin, oxymetazolin, phenylephrin**

- **mellékhatások: rebound hiperémia, a nyálkahártya isémiás károsodása (tartós használat esetén), a garatba jutva és lenyelve szisztémás mellékhatásokat okozhatnak (szelektivitás lényeges lehet)**

- **szemcseppként**

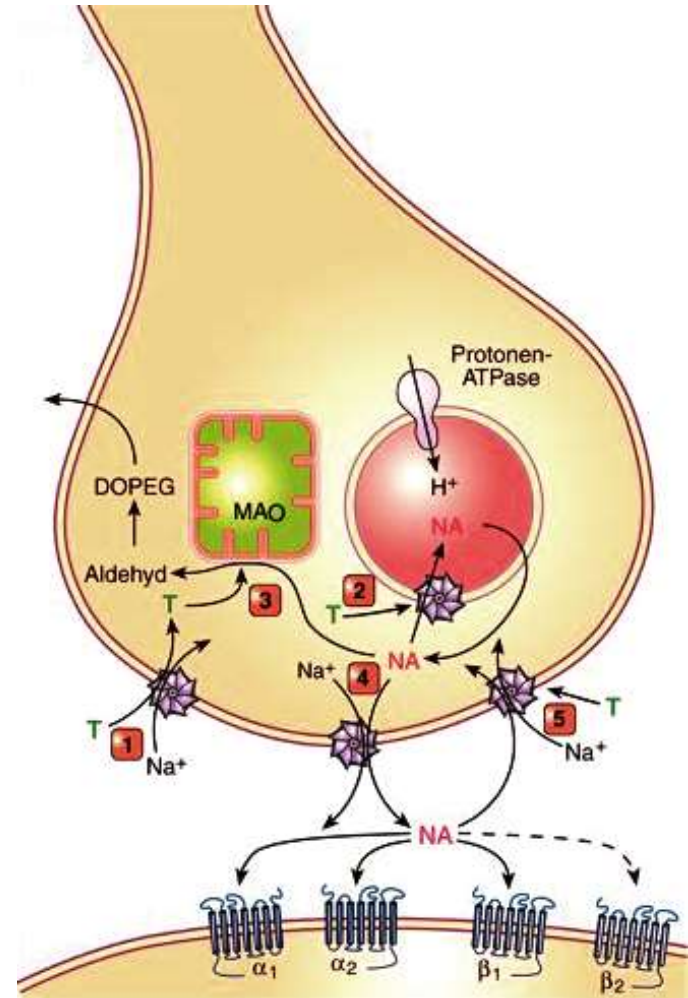
- **gyulladásos hiperémia csökkentése (phenylephrin)**

- **pupillatágítás (phenylephrin)**

- **glaucoma kezelése (apraclonidin, brimonidin)**

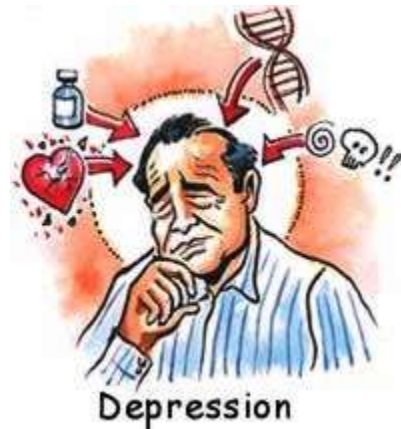
# Indirekt módon ható szimpatomimetikumok

- Kémiai úton noradrenalin szabadítanak fel a szimpatikus végkészülékből.
- Tolerancia (tachyphylaxia) alakul ki a hatásukhoz.
- Tiramin, efedrin és amfetamin hatnak ilyen módon.



# Tiramin

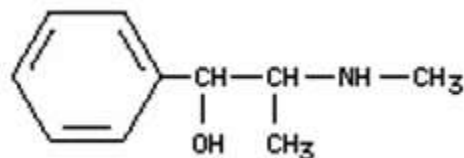
- Terápiás jelentősége nincs.
- Bizonyos élelmiszerek nagy mennyiségben tartalmazzák (sajt, csirkemáj, pácolt hal, füstölt ételek, vörösbor).
- Ha az élelmiszerekből a béltraktusba kerül, az ott található MAO-A lebontja, ezért nem jut be a szisztémás keringésbe.
- Sajt-reakció



Irreverzibilis MAO-A bénítóval kezelt betegeknek szigorú diétát kell tartani: nem fogyaszthatnak tiramin tartalmú élelmiszert. Ha a diétát nem tartják be, a tiramin a szisztémás keringésükbe jut, noradrenalint szabadít fel, ami a szimpatikus tónus fokozódásához vezet. Mindez hipertóniás krízis formájában manifesztálódhat.



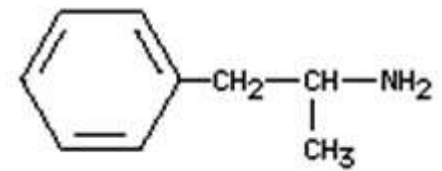
# Ephedrin



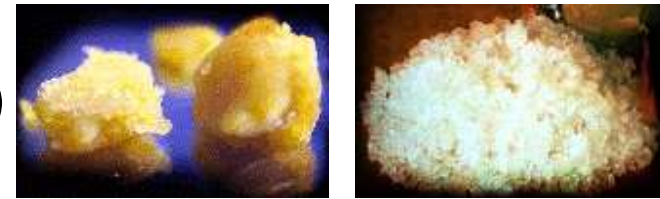
- orálisan jól felszívódó alkaloid, tartós hatással
- átjut a vér-agy gáton, enyhe stimuláló hatása van a központi idegrendszerre
- szimpatomimetikus hatásmechanizmusa összetett, elsősorban noradrenalint szabadít fel, emellett gyenge direkt receptor agonista hatása is van
- vasokonstriktorként vagy bronchodilatátorként használható, ha gyenge, de tartós hatás elérése a cél (elavult szer)
- egyik enantiomere, a pseudoephedrin nyálkahártyaduzzanat csökkentő kombinált készítmények alkotórésze lehet



# Amfetamin

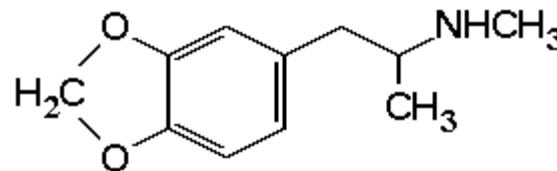


- noradrenalint szabadít fel az adrenerg végkészülékből
- orálisan felszívódó, tartós hatású vegyület
- könnyen bejut a központi idegrendszerbe, stimuláns hatása van a hangulatra és az éberségre (pszichostimuláns).
- az általa létrehozott eufória dependencia kialakulásához vezet (abúzszer: pl. speed)
- csökkenti az étvágyat
- a periférián indirekt módon ható szimpatikus izgató hatása van



## • szerkezeti rokonai:

methyphenidat (ADHD kezelése),  
pemolin,  
phenmetrazin  
metamfetamin,  
MDMA (ecstasy)



# Reuptake gátlók és (MAO inhibitorok)

## • Visszavétel gátlók

### • Kokain

- helyi érzéstelenítő



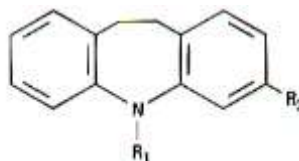
- gátolja a noradrenalin és a dopamin visszavételét mind a periférián, mind a központi idegrendszerben, szimpatomimetikus hatásokat, és eufóriát okoz, dependencia alakul ki hozzá

### • TCA és hasonló hatású vegyületek

- pl. desipramin, amitriptylin

- depresszió kezelésére használatosak; gátolják a noradrenalin (és a szerotonin) visszavételét a központi idegrendszerben és a periférián

- $\alpha$  és M antagonisták hatásuk komplikálja a vegetatív hatásait; túladagolva jelentős a kardiovaszkuláris rizikójuk

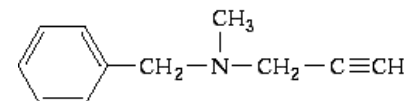


### • SNRI, SSNRI

- pl. reboxetin, venlafaxin – csak visszavétel gátlás, receptorális hatások nélkül

## • MAO bénítók

- Irreverzibilis, nem szelektív MAO bénítók



- pl. tranylcypromin, pargylin

- elavult antidepresszív szerek, súlyos mellékhatások veszélye (pl. sajt-reakció) a legtöbb országban kivonták őket a forgalomból

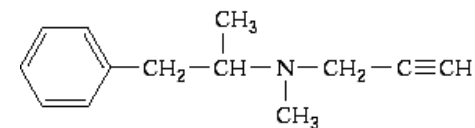
### • Reverzibilis MAO-A bénítók

- pl. moclobemid

- depresszió kezelésére használatos, sajt-reakció veszélye nélkül

### • Irreverzibilis MAO-B bénítók

- selegilin



- Parkinson kór kezelésére használatos, szelektív dózisban a sajt-reakció veszélye nélkül

# Szimpatikus bénítók

1. Preszinaptikus serkentés

**2. Preszinaptikus gátlás**



3. Posztzinaptikus serkentés

**4. Posztzinaptikus gátlás**

# Preszinaptikus gátlás

- Szintézis:  *$\alpha$ -metiltirozin*  
(blokkolja a tirozin hidroxilázt)

- Raktározás: *Reserpin*

- Transzmitter felszabadulás



- feszültségfüggő  
Na<sup>+</sup> csatornák blokkolása: tetrodotoxin, saxitoxin, helyi érzéstelenítők

- kalcium csatornák blokkolása:  
 $\omega$ -Conotoxin

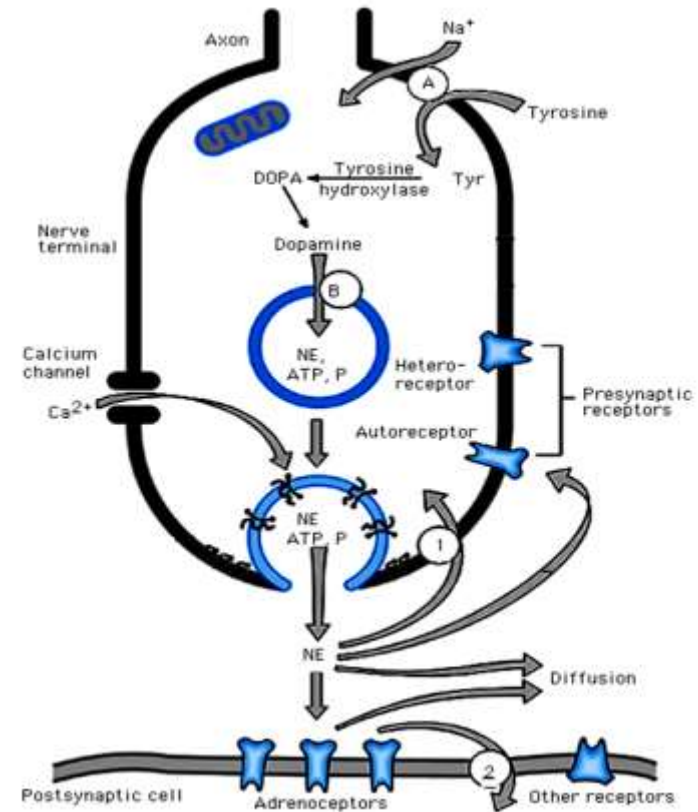
- Preszinaptikus receptorok

- Gátló  *$\alpha_2$  autoreceptorok aktiválása (clonidin, methyldopa)*

- Gátló heteroreceptorok aktiválása (M<sub>2</sub> acetilkolin, D<sub>2</sub> dopamin, adenosin, H<sub>3</sub> hisztamin, neuropeptid Y, EP<sub>3</sub> prosztaglandin,  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  opioid receptorok)

- *Adrenerg neuron bénítók* (guanethidin, bretylium) – gátolják a transzmitter felszabadulását

- 6-OH-dopamin (kémiai denervációt okoz)



# Posztoszínaptikus gátlás

*$\alpha$  és/vagy  $\beta$  receptor antagonisták*

# Szimpatikus bénítók

- $\beta$  receptor antagonisták
- $\alpha$  receptor antagonisták
- $\alpha_2$  receptor agonisták
- adrenerg neuron bénítók
- reserpin
- metiltirozin

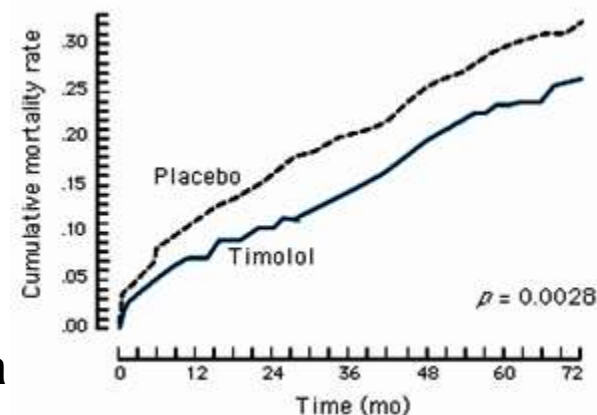
# $\beta$ receptor antagonisták

A  $\beta$  receptor blokádnak legfontosabb következményei:

- **negatív chronotrop és inotrop hatások a szíven ( $\beta_1$ )**
- **vérnyomáscsökkenés** (többek között a perctérfogat csökkenése, és a renin felszabadulás gátlása miatt -  $\beta_1$ )
- **bronchokonstriktió ( $\beta_2$ )**
- **lokális érszűkület veszélye** - főleg a végartériákon, vagy károsodott perifériás ereken manifesztálódhat ( $\beta_2$ )
- **a csarnokvíz termelésének a csökkenése**
- **hipoglikémiás hatások fokozása, tünetek elfedése ( $\beta_2$ )**
- **VLDL szint emelkedése, HDL szint csökkenése**

# A $\beta$ blokkolók lehetséges indikációi

- hipertónia
- angina pectoris (kivéve Prinzmetal angina)
- tachyarrhythmiák (elsősorban szupraventrikuláris)
- krónikus szívelégtelenség (bevezetést követően átmenetileg a tünetek fokozódhatnak – bev. fokozatosan titrálva! – Hosszú távon javítják a túlélést.)
- szívinfarktuson átesett betegek (szekunder profilaxis)
- hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia
- hipertireózis, pheochromocytoma
- portális hipertónia csökkentése májcirrhosisban, oesophagus varixokból kialakuló vérzések prevenciója
- szorongás szomatikus tüneteinek csökkentése (lámpaláz)
- glaucoma (szemcseppként)
- migrénprofilaxis (propranolol, pindolol - részben, mint 5-HT<sub>2</sub>-antagonisták?)
- esszenciális tremor, proliferatív infantilis hemangióma (propranolol)





# A $\beta$ blokkolók mellékhatásai

- **bronchokonstriktió (asthma bronchiale súlyosbodása)**
- **szívelégtelenség** - különösen akkor, ha a fokozott szimpatikus tónus már elengedhetetlen a perctérfogat fenntartásához (kombinációjuk más negatív inotrop hatású szerekkel kontraindikált!)
- **bradycardia, AV átvezetés rontása**
- **végtaghidegség, perifériás érbetegségek rontása**
- **hipoglikémia fokozódása, tünetek elfedése**
- **hiperlipidémia**
- **terhességben koraszülés veszélye**
- **alvászavarok (rémálmok), depresszió**
- **hiperkalémia lehetőségének növelése**
- **krónikus használat után a terápia hirtelen felfüggesztése fokozza az isémiás szívbetegség kockázatát**

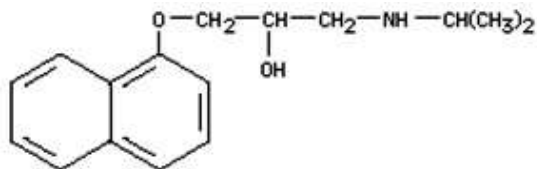
# $\beta$ blokkolók közötti különbségek

- **szelektivitás** mértéke
- **van-e** intinsic aktivitásuk (ún. **ISA hatás**)  
(gyenge parciális agonisták vagy tiszta antagonisták-e)
- **zsírdékonyság** mértéke
- esetleges **ion csatornákra** kifejtett hatások
- esetleges **vasodilatátor** hatáskomponens
- **felezési idő**

# A $\beta$ blokkolók szelektivitása

## Nem-szelektív $\beta$ blokkolók

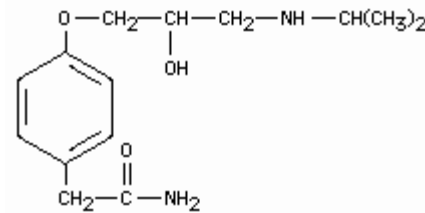
- propranolol



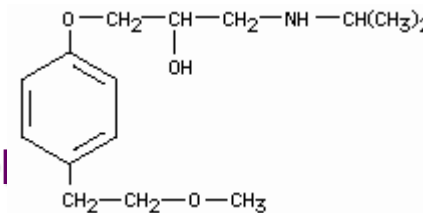
- pindolol
- timolol
- carvedilol (+ $\alpha_1$ -bl.)
- labetalol (+ $\alpha_1$ -bl.)
- sotalol (+K-csat-bl.)
- oxprenolol
- alprenolol
- nadolol
- carteolol
- penbutolol
- levobunolol

## $\beta_1$ szelektív (kardioszelektív) blokkolók (2. generáció)

- atenolol



- metoprolol



- bisoprolol
- nebivolol (+)
- betaxolol
- esmolol
- celiprolol
- acebutolol

A szelektív  $\beta_1$  blokkolók kevésbé hajlamosítanak pl. bronchokonstrikcióna, hipoglikémiára és perifériás keringési zavarokra

***A  $\beta_1$  szelektivitás azonban soha nem abszolút!***

# A $\beta$ blokkolók parciális agonista (ISA) hatása

**ISA (intrinsic szimpatomimetikus aktivitással) rendelkező  $\beta$  blokkolók (pl.)**

- pindolol
- acebutolol
- oxprenolol
- alprenolol
- celiprolol  
(ISA hatás a  $\beta_2$  receptorokon)

- **Az ISA hatással rendelkező  $\beta$  blokkolók kevésbé okoznak bradycardiát és kedvezőtlen plazmalipid eltéréseket.**
- **A celiprolol kevésbé okoz bronchokonstriktiót.**
- **Az ISA hatás klinikai jelentősége nem egyértelműen tisztázott.**

# A $\beta$ blokkolók lipidoldékonyága

nagyon  
lipidoldékony

- propranolol
- nebivolol

legkevésbé  
lipidoldékony

- atenolol
- sotalol
- acebutolol

## • Farmakokinetika

lipofil vegyületek – metabolizálódniuk kell a májban

hidrofil vegyületek – változatlan formában tudnak ürülni a vizelettel  
(vese ill. májbetegség jelentősége az eliminációban)

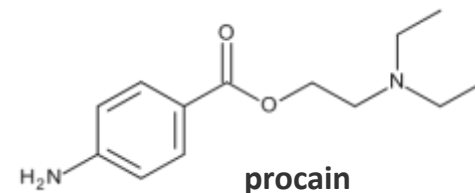
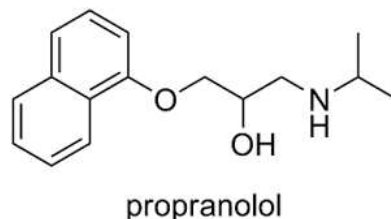
• Csak a lipidoldékony  $\beta$  blokkolók alkalmazhatók központi idegrendszeri indikációkra (pl. tremor)

• Az alacsony lipidoldékonyágú  $\beta$  blokkolók kevesebb központi idegrendszeri mellékhatást okoznak (pl. rémálmok, alvászavarok, depresszió).

Substanz	Octanol-Wasser Verteilungs- koeffizient, pH 7,4 <sup>2</sup>	Renal unver- ändert aus- geschieden (%) <sup>5</sup>
Atenolol	0,02	88
Sotalol	0,04	85
Acebutolol	0,7	20
Pindolol	0,8	50
Metoprolol	1	5
Timolol	1,2	15
Bisoprolol	5	50
Propranolol	20	0

# A $\beta$ blokkolók ioncsatornákra kifejtett hatása

- A  $\beta$  blokkolók egy része **gyenge  $\text{Na}^+$  csatorna blokkoló** (helyi érzéstelenítő-szerű, vagy ún.: membránstabilizáló) hatással rendelkeznek



- propranolol
- metoprolol
- pindolol
- acebutolol

Szisztémás használat esetén nem valószínű, hogy ez a hatás jelentőséggel bír.

A szemcseppek esetén ez a hatás kedvezőtlen.

- A sotalol **blokkolja a  $\text{K}^+$  csatornákat**
  - az antiarrhythmias szerek III. csoportjába is tartozik.
  - A sotalol összetett hatásmódó antiarrhythmias szer, ezzel az indikációval használjuk.

# $\beta$ blokkolók értágító hatáskomponenssel

## (3. generációs $\beta$ blokkolók)

- $\alpha_1$  blokkoló hatással is rendelkező  $\beta$  blokkolók
  - carvedilol, labetalol
    - racém keverékek: egyik isomerük szelektív  $\alpha_1$  blokkoló, a másik nem szelektív  $\beta$  blokkoló hatással rendelkezik
    - indikációk: hipertónia, szívelégtelenség, krónikus stabil angina
      - szinergista antihipertenzív hatás súlyosabb tachycardia vagy bradycardia nélkül
      - nem jellemző a lipidprofil romlása
- NO-mediált vasodilatációt okozó  $\beta$  blokkolók
  - nebivolol
    - antihipertenzív indikáció
      - racém keverék, egyik enantiomer szelektív  $\beta_1$  blokkoló, a másik NO felszabadulást okoz

# $\beta$ blokkolók felezési ideje

- **Ultrarövid hatású**

- **Esmolol**

- felezési idő: 10 perc, szelektív  $\beta_1$  blokkoló
    - észter kötést tartalmaz, gyorsan bontják az észterázok
    - biztonságosabb lehet, ha a  $\beta$  blokkoló kezelés fokozott veszéllyel jár, de mégis indokolt (pl. supraventriculáris arrhythmia, perioperatív hypertonia)

- $\beta$  blokkolók **hosszú felezési idővel** (10 óra vagy több)

- nadolol (16-20 h)
  - betaxolol (14-20 h)
  - bisoprolol (10-12 h)
  - nebivolol (~10 h)



# $\alpha$ receptor antagonisták

- **Szelektív  $\alpha_1$  receptor antagonisták**
- **Nem-szelektív  $\alpha$  receptor antagonisták**
  - **Szintetikus vegyületek**
    - phenoxybenzamin
    - phentolamin
    - tolazolin
  - **Ergot alkaloidok**

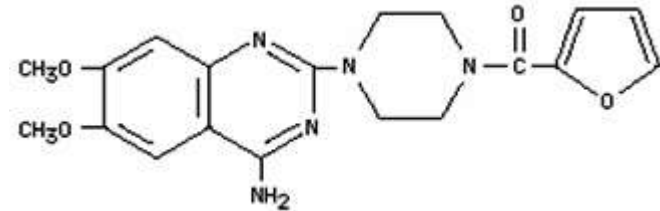
Terápiás szempontból fontos hatás – simaizmok elernyesztése az ereken és a sphinktereken (**Vérnyomáscsökkentés, perif. keringési zavarok kezelése, benignus prosztatahiperplázia kezelése**)

**A szelektív  $\alpha_1$  antagonisták kevésbé okoznak tachycardiát mint a nem-szelektív  $\alpha$ -blokkolók.**

# Szelektív $\alpha_1$ receptor antagonisták

- legfontosabb előnyük a nem-szelektív  $\alpha$ -blokkolókkal szemben: **kevésbé okoznak tachycardiát**

## Prazosin



- indikációi:
  - enyhe és közepsúlyos **hipertónia** kezelése, Raynaud-szindróma
  - benignus **prosztata hiperplázia** kezelése (inkább a származékai)
- orálisan hatékony, felezési ideje viszonylag rövid (3x)
- mellékhatásai
  - első dózis hatás (a kezelés kezdetén, az első adag bevétele után - súlyos ortosztatikus hipotónia és ájulás)
    - elkerülhető, ha az első adagot este, ágyban fekvő betegnek adjuk, és a kezelést fokozatosan emelkedő adagokkal kezdjük
  - a további mellékhatások: vérnyomásesés, szédülés, fejfájás, enyhe tachycardia, szívdobogás-érzés, orrdugulás

Az  $\alpha_1$  blokkolók nem számítanak elsővonalbeli antihipertenzív szereknek, de vannak jelentős előnyeik: nem rontják a lipidprofilt, nem borítják fel a diabetes terápiáját.

# Szelektív $\alpha_1$ receptor antagonisták

## Terazosin és doxazosin

- prazosin-szerű, hosszabb hatástartamú vegyületek
- indikációik: hipertónia, benignus prosztata hiperplázia

## Alfuzosin, tamsulosin és silodosin

- a tamsulosin és a silodosin szelektíven blokkolja, az  $\alpha_{1A}$  receptorokat (melyek elsősorban a vizeletelvezető rendszerben található?)
- benignus prosztata hiperplázia kezelése során kevesebb kardiovaszkuláris mellékhatást okoznak?

## Urapidil

- $\alpha_1$  antagonistá, gyenge  $\alpha_2$  agonista, 5-HT<sub>1A</sub> agonista és  $\beta$  blokkoló hatásokkal
- antihipertenzív szer (akut esetekben – hipertenzív krízis)

## Carvedilol és labetalol

- $\alpha_1$  és  $\beta$  antagonistá hatású vegyületek (lásd  $\beta$  blokkolóknál)

# Nem-szelektív szintetikus $\alpha$ blokkolók

## Phenoxybenzamin

- irreverzibilis  $\alpha$  blokkoló (alkilálja a receptort)
- tartós blokádot okoz (14-48 óra)
- indikáció: pheochromocytoma

## Phentolamin és tolazolin

- kompetitív, reverzibilis  $\alpha$  blokkolók
- a phentolamin lényegesen erősebb, pheochromocytomában is használható (kezelés és diagnózis)
- a tolazolin gyenge blokkoló, perifériás érbetegségeken jöhet szóba vasodilatátorként (a legtöbb országban nincs forgalomban)

# Ergot alkaloidok

- gabonákon (rozs) élősködő gomba (anyarozs) alkaloidjai, a lizergsav származékai



- ergometrin, ergotamin, ergocryptin, ergocrystin, ergocornin (egotoxin)
- különböző receptorokon:  $\alpha$ , 5-HT, D agonista, parciális agonista és/vagy antagonistá hatással rendelkeznek
- fő hatásaik: vasokonstriktio, vasopazmus (elfedi az  $\alpha$ -blokkoló hatást), nem ritmikus jellegű méhösszehúzó hatás, központi idegrendszeri hatások
- féliszintetikus vagy szintetikus, szerkezetileg rokon vegyületek
  - dihidro-származékok: előtérbe kerül az  $\alpha$  blokkoló hatás (ők már értágulatot okoznak)
  - methysergid: 5-HT antagonistá
  - bromocryptin, cabergolin: D agonista
  - LSD: parciális 5-HT agonista

# Ergot alkaloidok

## • **klinikai alkalmazás - alkaloidok**

- ergometrin, ergotamin
  - méh vérzések (pl. szülés után)
  - **nem ritmikus, tartós kontrakciók – csak a placentáris fázisban!**
- ergotamin – migrén kezelése  
(az ergotamint sok országban kivonták – mh-ok, + LSD szintézis lehetősége)

## • **klinikai alkalmazás – származékok**

- hiperprolaktinémia (bromocriptin, cabergolin)
- Parkinson-kór (bromocriptin, cabergolin)
- migrén (dihydroergotamin)
- perifériás keringési zavarok (dihydro-származékok)
- orthosztatikus hipotónia (dihydroergotamin) – vénás vazokonstriktiót okoz

## • lehetséges **mellékhatások**

- hányinger, hányás, tartós vazokonstriktió, ischémiás zavarok, gangréna, hasmenés, központi idegrendszeri zavarok

# $\alpha$ blokkoló mellékhatással rendelkező vegyületek

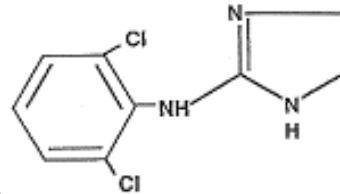
- egyes visszavétel gátló **antidepresszánsok** (általában a triciklikus szerkezetűek, pl. amitriptylin, imipramin)
- egyes **antipszichotikumok** (ugyancsak jellemzően a három gyűrűs szerkezetűek, pl. a fenotiazin típusúak - chlorpromazin)
  - mindezek a vegyületek vérnyomásesést és reflexes tachycardiát okozhatnak
- **chinidin**
  - antiarritmiás szer, túl gyors iv. adása vérnyomáseséshez vezethet

# $\alpha_2$ receptor agonisták

Az  $\alpha$  agonisták lokális, a nyálkahártyákra történő, alkalmazása esetén a szelektivitás ( $\alpha_1$  vagy  $\alpha_2$ ) nem túlságosan lényeges szempont (lokális érzőület - orrcseppek)

Szisztémás alkalmazás esetén az  $\alpha_1$  agonisták fokozzák, míg az  $\alpha_2$  agonisták csökkentik a szimpatikus tónust

## Clonidin



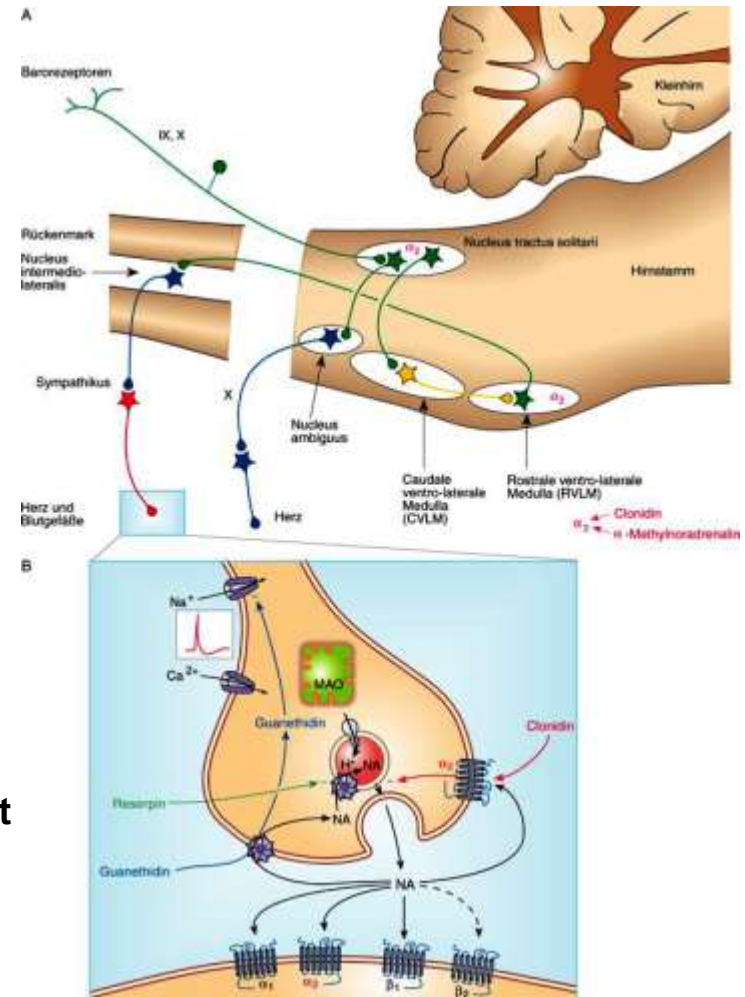
- imidazolin származék, eredetileg orrcseppeként tesztelték

- hatásmód

- **aktiválja a preszinaptikus  $\alpha_2$  receptorokat a periférián,** fokozza a negatív feed back-et a noradrenerg végkészüléken

- **aktiválja a posztzinaptikus  $\alpha_2$  receptorokat az agytörzsben,** csökkenti a szimpatikus, fokozza a vagus aktivitást

- **aktiválja az  $I_1$  imidazolin receptorokat az agytörzsben,** csökkenti a szimpatikus aktivitást





# $\alpha_2$ receptor agonisták

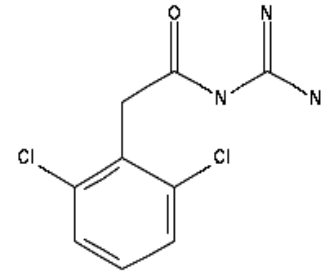
## Clonidin

- **potenciális indikációi (gyakrabban a származékokat használják):**
  - hipertonia kezelése (elsősorban akut: hipertenzív krízis - krónikusan csak rezerv)
  - alkohol és opiát elvonás tüneteinek mérséklése, dohányzásról való leszoktatás
  - perianeszt. medikáció
  - szedáció és analgézia (intenzív osztály), adjuváns analgetikum (epidurálisan, intratekálisan)
  - ADHD
  - glaukóma
  - diabeteszes hasmenés
- **mellékhatásai:** szedáció, szájszárazság, bradycardia, ortosztatikus hipotónia (ritka), depresszió (ritka)  
túl gyors i.v. adása átmeneti vérnyomásemelkedést okozhat
- **hirtelen elhagyása hypertóniás krízist és fokozott szimpatikus aktivitást okozhat,** ezért tartós használata esetén csak a dózis fokozatosan csökkentése után szabad abbahagyni a kezelést.

# $\alpha_2$ receptor agonisták

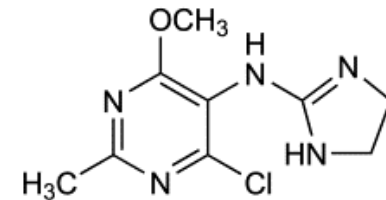
## Guanabenz és guanfacin

- $\alpha_2$  izgatók clonidin-szerű hatással, nem imidazolin származékok
- indikáció: hipertónia (rezerv), guanfacin- ADHD



## Moxonidin és rilmenidin

- újabb imidazolin-származékok, clonidin-szerű szerkezettel
- **szelektívebbek az  $I_1$  imidazolin receptorokra ?**
- kisebb az affinitásuk az  $\alpha_2$  receptorokhoz ?
- indikáció: hipertónia kezelése
- a clonidinnél ritkábban okoznak szedációt és szájszárazságot ?



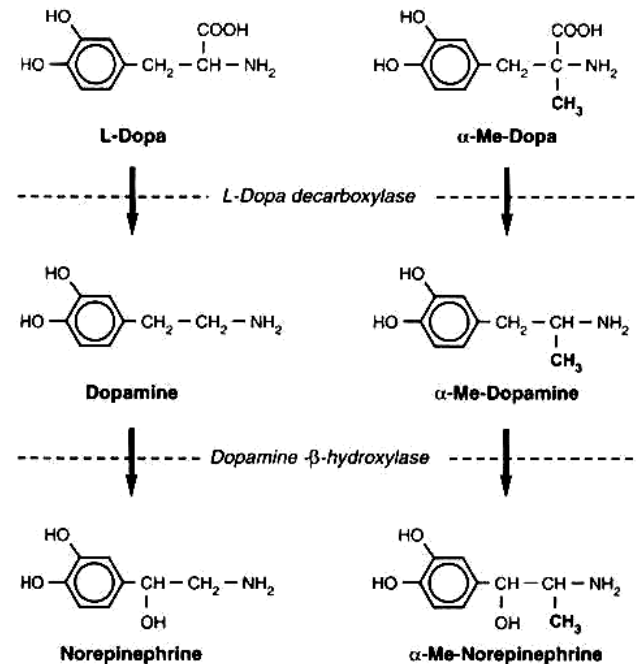
? Nem világos, mennyi a fentiek klinikai jelentősége ?

# $\alpha_2$ receptor agonisták

## Metildopa

- **hatásmód**

- a DOPA-dekarboxiláz „hamis” szubsztrátja, ami „**hamis transzmitter**” képződéséhez vezet
- a belőle képződő metilnoradrenalin  **$\alpha_2$  agonista** (mint a clonidin – imidazolin-hatások nélkül)
- a hatása lassabban alakul ki



- **indikáció:** hipertónia kezelése (rezerv szer), terhességi hipertónia

- **mellékhatások:**

- mint a clonidinn + depresszió (gyakoribb), hiperprolaktinémia, extrapiramidális tünetek, pozitív Coombs teszt, immunhemolízis, hemolitikus anémia, májkárosodás

# $\alpha_2$ receptor agonisták

**További szerek és indikációik:**

- **dexmedetomidin – perianesztetikus medikáció, intenzív ellátás (szedáció)**
- **tizanidin – centrális támadáspontú hcs. izomrelaxáns**
- **apraclonidin, brimonidin – glaucoma**
- **egyres orrnyálkahártya duzzanat csökkentő orrcseppek kevert receptor hatásúak (lásd előző előadás)**

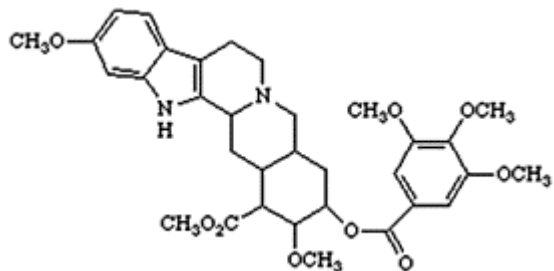
# Adrenerg neuron bénítók

## Guanethidin és debrisoquin

- gátolják a noradrenalin felszabadulást a noradrenerg végkészülékből
  - felveszi őket az idegvégződés, majd a transzmitter vesiculumokba kerülnek, ahonnan a noradrenalint kiszorítják; emellett a végkészülék  $\text{Na}^+$  csatornáit is blokkolják (gyenge helyi érzéstelenítő hatás)
- elvileg antihipertenzív szerek, de alig használatosak
- mellékhatások
  - átmeneti vérnyomásemelkedés, ortosztatikus hipotónia, hasmenés, ejakulációs zavarok,  $\text{Na}^+$  és víz retenció, orrdugulás

## Bretylium

- adrenerg neuron bénító, és  $\text{K}^+$  csatornákat blokkol a szíven
- ritka antiarrhythmias alkalmazás (csak újraélesztéskor)
- mellékhatásai
  - az i.v. kezelés kezdetén átmenetileg ritmuszavarok, vérnyomásemelekedés
  - a kezelés során később szimpatolitikus mellékhatások



# Reserpin



- blokkolja a biogén aminok felvételét a szinaptikus vesiculumokba, ezáltal azok nem raktározódnak ott, és a plasmában a MAO lebontja őket
- könnyen bejut az agyba, az egész szervezetben a noradrenalin, a dopamin, és a szerotonin raktárak kiürüléséhez vezet
- történelmi indikációi (ma már elavult, a terápiából kiszorult szer)
  - hipertónia kezelése (perifériás noradrenalin depléció)
  - pszichózisok kezelése (dopamin depléció a mesolimbikus rendszerben)
- legfontosabb mellékhatásai
  - perifériás szimpatolitikus hatások (hasmenés, ortosztatikus hipotónia)
  - depresszió (központi idegrendszeri noradrenalin és szerotonin depléció)
  - Parkinson-szindróma (a nigrostriatális rendszerben történő dopamin depléció)
- **Tetrabenazin (hasonló hatás) – ind.: Huntington chorea, Tourette szindróma**

# Metiltirozin

- blokkolja a noradrenalin szintézis sebességmeghatározó enzimét (tirozin hidroxiláz)
- a pheochromocytoma kezelésében a phenoxybenzammal szinergista hatást fejt ki - ez az egyetlen lehetséges indikációja (inoperábilis, vagy metasztatikus pheochromocytoma)

# Szent Antal tüze - ergotizmus (krónikus ergot alkaloid mérgezés)

- anyarozzsal fertőzött gabona (liszt → kenyér) tartós fogyasztása miatt kialakuló „járványszerű”

- vezető tünetek:

- tartós vasospazmus, gangrenák, égető fájdalom (végtagok)  
(Ergotismus gangrenosus, Ignis sacer)

- epilepsziás rohamok, motoros zavarok, hallucinációk (Ergotismus convulsivus)

- vetélés

- 857 – Xanten (Északnyugat-Németo., Rajna-völgy) első dokumentált „járvány”

- 922 súlyos „járvány” Európában – ~40000 haláleset

- 1692 – Salem ?

- 1926-27 Szovjetúnió (~11000 haláleset);

- 1951 Pont-St. Esprit (utolsó „járvány” Európában, 7 halott);

- 2001 – Etiópia;

- hántolatlan gabonák – mérgezés lehetséges (1985 – Németország, müzli)



Szent Antal (251-356),  
egyiptomi remete





**Pieter Bruegel: The Beggars 1568**





**Matthias Grünewald**

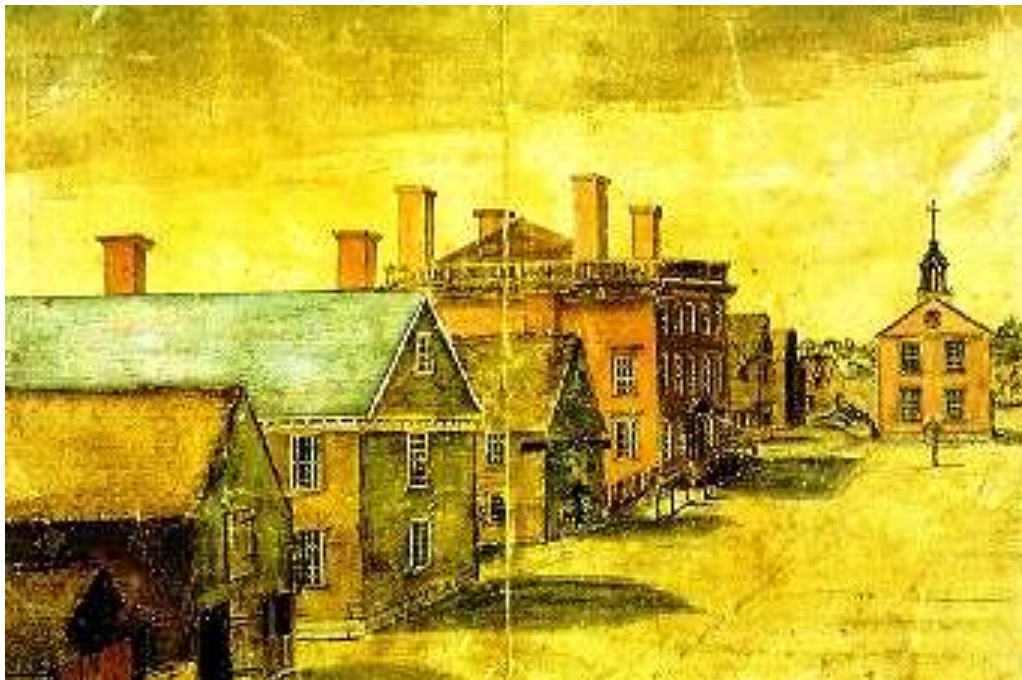
**Szent Antal  
megkísértése**

**(ca. 1512-16,  
Isenheimeri oltár)**

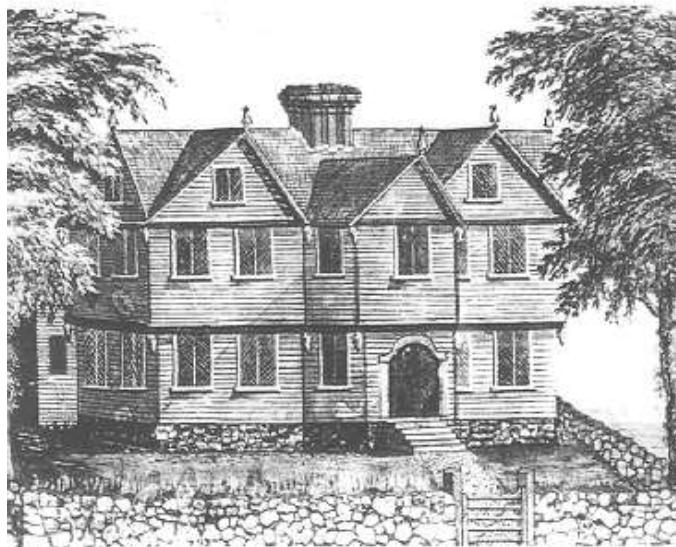


**Salvador Dalí    Szent Antal megkísértése    1946**





**Salem (Massachusetts) – 1692**



**Boszorkányház, Essex Street 310**



**T.H. Matteson Examination of a Witch 1853**  
**(A „vizsgálat” a boszorkányjel keresését jelenti)**



