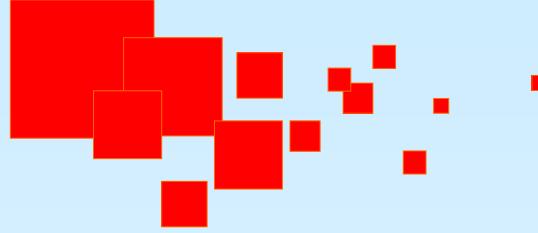


Szerotonin, agonisták, antagonisták, Migrén, Hisztamin, antihisztaminok,

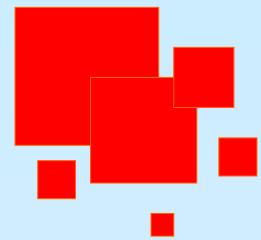
Varga Balázs Pharm.D., PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

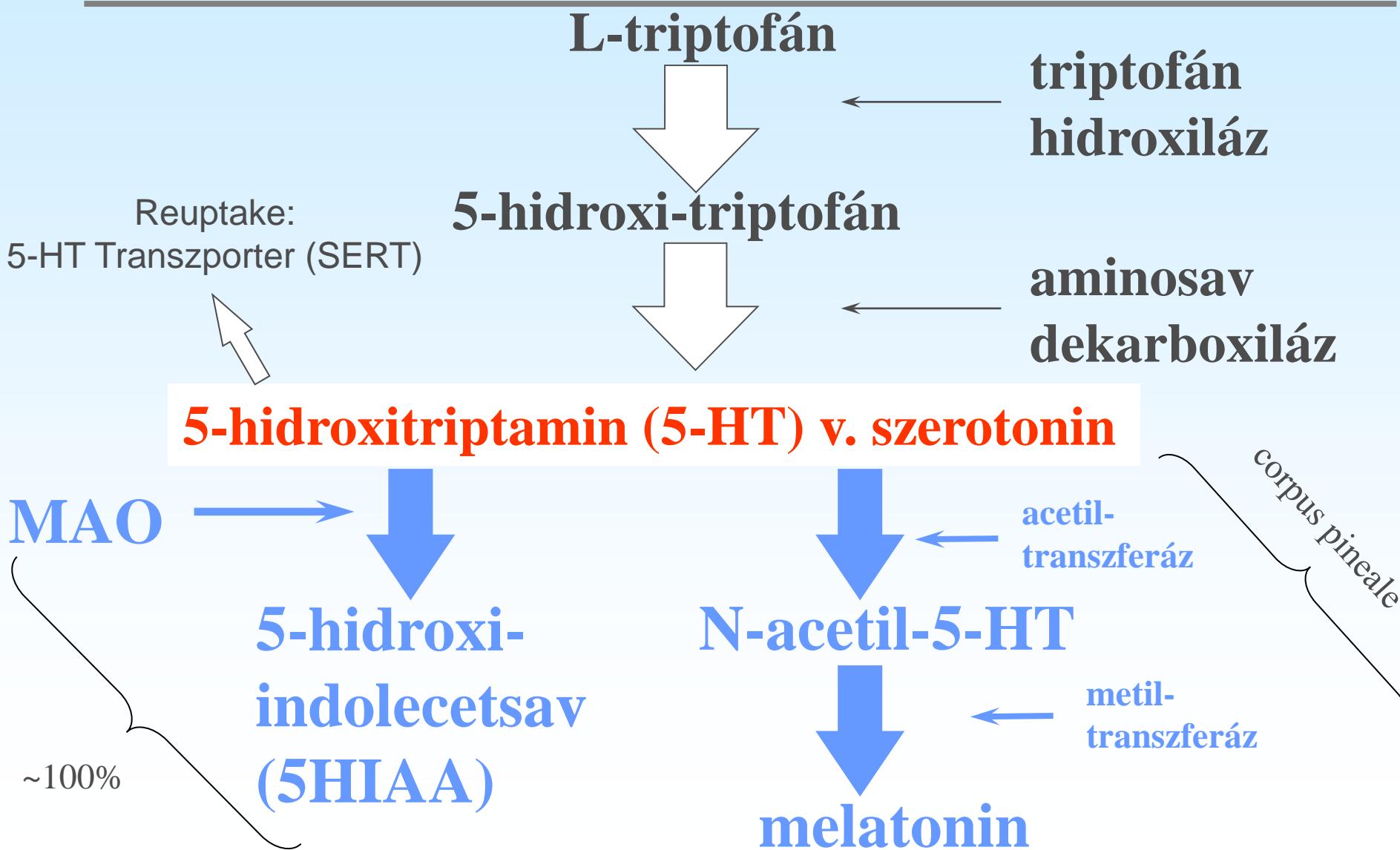
Debreceni Egyetem

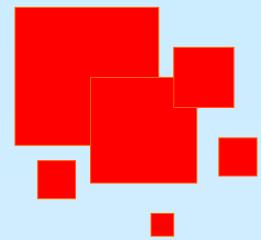


Szerotonin agonisták, antagonisták

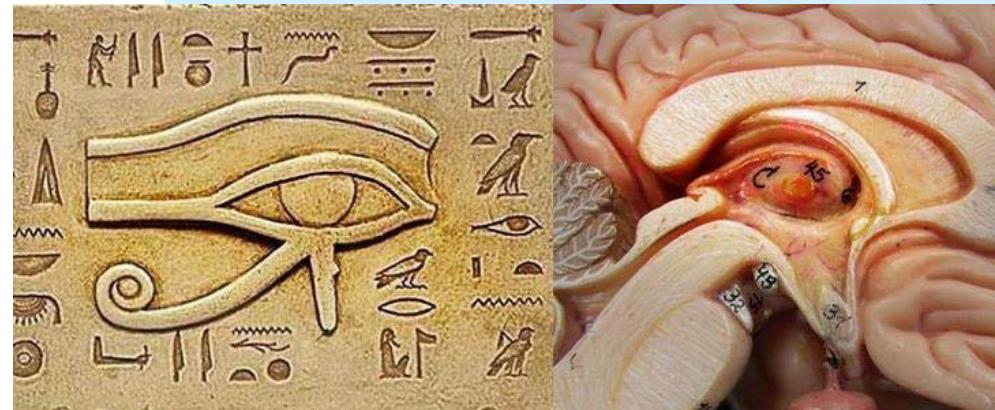
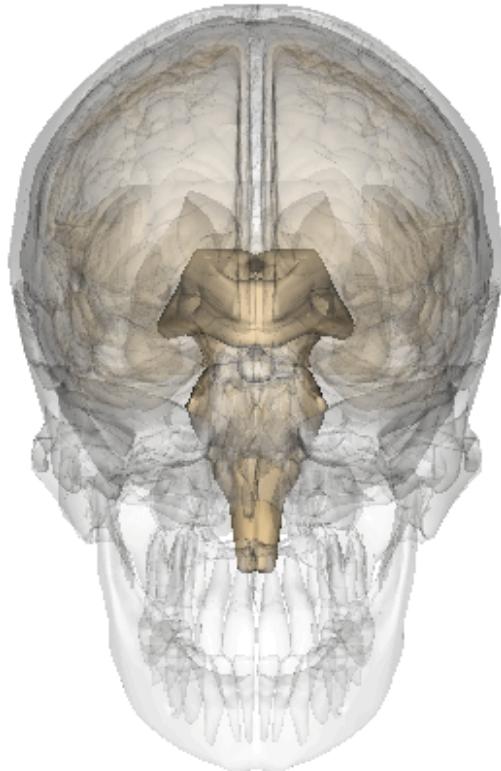


A szerotonin szintézise és lebontása

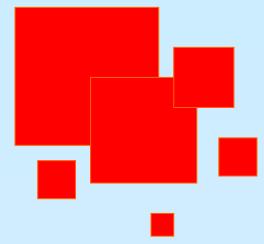




Corpus pineale - melatonin



- Emlékeztek Horus szemére és a cirkadiens ritmusra? (lásd 1. szeminárium)

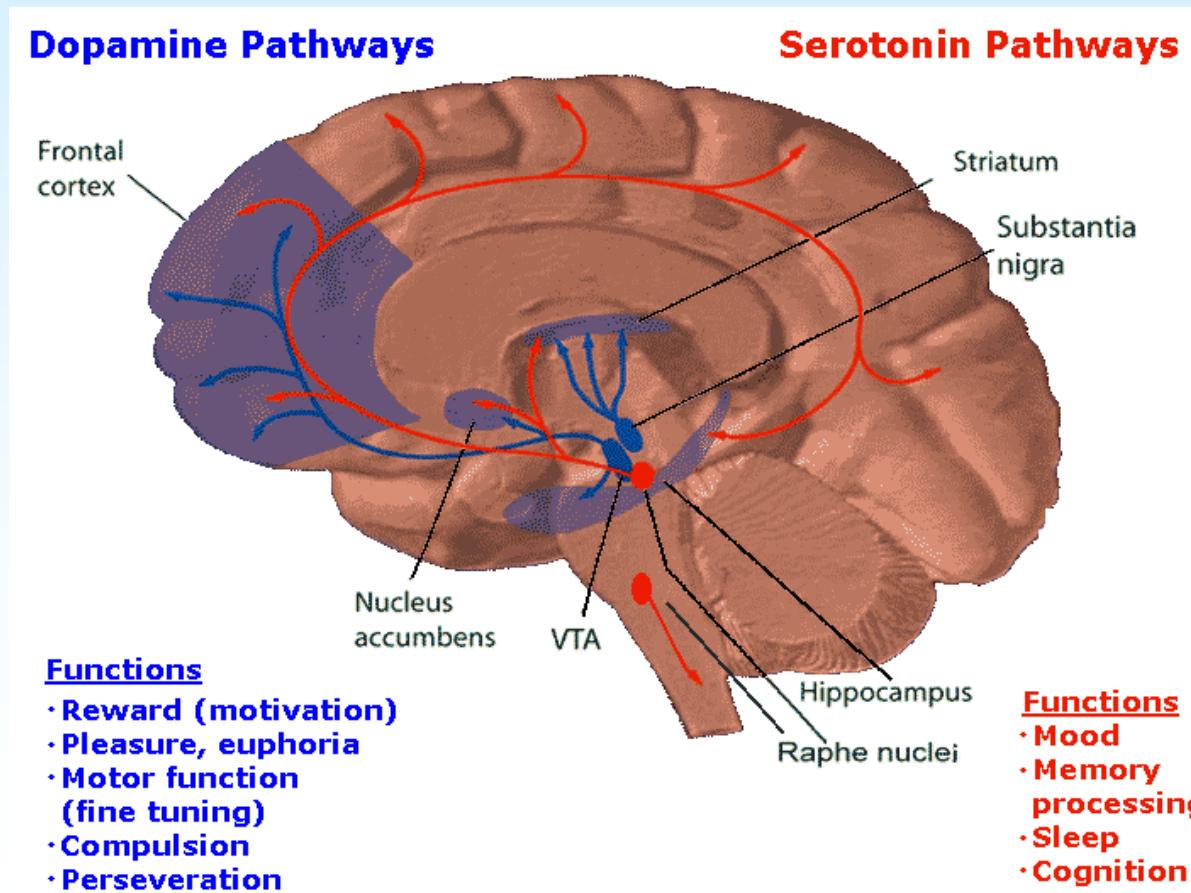


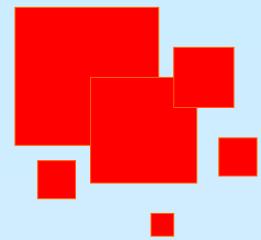
Szerotonin

- A szerotonin egy biogén amin, amely triptofánból keletkezik.
- A szerotonin lokalizációja a szervezetben:
 - kb 90% a belek enterochromaffin sejtjeiben
 - Ezek helyileg szabályozzák a GI-rendszer működését (vagus stimuláció / fizikai megnyúlás = szerotonin exkréció → legalább 6 féle receptoron keresztül → motilitást serkent = simaizom összehúzódás/elernyedés)
 - A maradék a thrombociták granulumjaiban
 - A szerotonin részt vesz a koaguláció mechanizmusában (a thrombocitákból felszabadulva a szerotonin vissza hat rájuk)
 - Egy kevés van a mesencephalon raphe magjaiban

Szerotonin

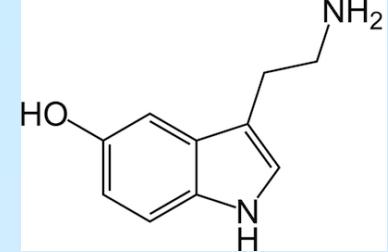
- A mesencephalon Raphe magjaiból:



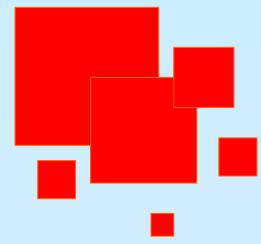


Szerotonin –

receptorok és hatások

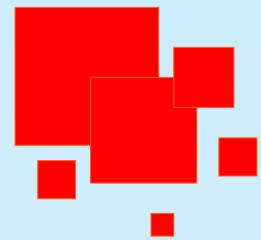


| Elhelyezkedésük, hatás: | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------|--|
| Típus | Jelátvitel | Altípusok | |
| 5-HT ₁ | Gi | A,B,D,E,F | 5-HT _{1A} - KIR : neuronalis gátlás, viselkedési hatások (alvás, táplálkozás, hőszabályozás, aggresszió, idegesség) 5-HT _{1B} - KIR : presynapticus gátlás, viselkedési hatások vascularisan : pulmonaris vasoconstrictio |
| 5-HT ₂ | Gq | A,B,C | 5-HT _{1D} - KIR : mozgás, idegesség; vascularisan : agyi vasoconstrictio 5-HT _{2A} - KIR : neuronalis excitatio, viselkedési hatások , tanulás, idegesség; simaizmon : contractio, vascularisan : vasoconstrictio / vasodilatatio; thrombocitákön : aggregatio 5-HT _{2B} – gyomor : contractio 5-HT _{2C} – KIR : idegesség; liquor elválasztás |
| 5-HT ₃ | Na+ és K+ csatorna | | 5-HT ₃ – KIR, PIR : neuronalis excitatio, idegesség, hányás |
| 5-HT ₄ | Gs | | 5-HT ₄ – GI : gastrointestinalis motilitás KIR : neuronalis excitatio, tanulás, memória |
| 5-HT _{5A} | Gi | | 5-HT _{5A} – KIR (cortex, hippocampus, kisagy): ismeretlen hatás |
| 5-HT ₆ | Gs | | 5-HT ₆ – KIR : a glutamát és acetilkolin felszabadulást szabályozza |
| 5-HT ₇ | Gs | | 5-HT ₇ – KIR, GI, erek : ismeretlen hatás |

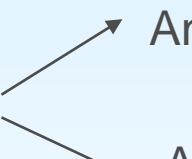


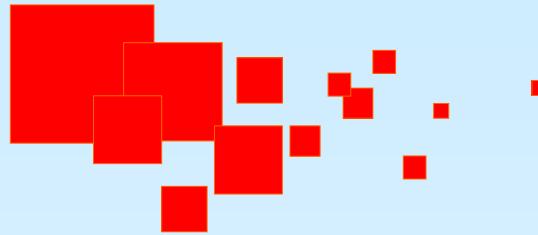
A szerotonin legfőbb hatásai

- Erek – 3 fázisú vérnyomás-csökkentés
 - Vérnyomás csökken, a kemoszenzitív triggerzóna 5-HT receptorainak izgalma miatt
 - Vérnyomás nő, vazokonstriktió miatt
 - Vérnyomás csökken, vázizmok ereinek tágulása miatt
- Bronchus simaizmát összehúzza
- Belek simaizmát összehúzza (motilitást fokozza)
- Thrombocyta aggregációt vált ki
- Hányás (5-HT_3 inger a kemoszenzitív triggerzónában vagy a viscerális afferens idegekben)
- KIR hatások
 - Alvás/ébrenlét szabályozása (5-HT hiány = insomnia)
 - Viselkedés befolyásolása (szerotonin = anxioliticum, antidepressivum, antipszichoticum, és sedativum) (valamint 5-HT hiány = agresszió)
 - Fájdalom gátlásban is van szerepe (anti-nocicepció)
 - Étvágy központban (szerotonin = jóllakottság)
 - Testhőmérséklet szabályozásában is van szerepe (növeli, de túlingerlés csökkenti)
 - Szexuális aktivitásban

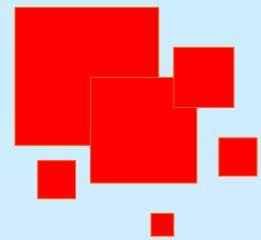


Szerotoninerg szerek

- **5-HT₁-agonisták** 
 - Antimigrén hatás
 - Anxiolitikus, szedatív hatás
- **5-HT₂-antagonisták** 
 - Antimigrén hatás
 - Anxiolitikus, antidepresszív, antipszichotikus hatás
- **5-HT₃-antagonisták** 
 - Antiemetikus hatás
- **5-HT₄-agonisták** 
 - Prokinetikus hatás



5-HT₁ agonisták



5-HT₁-agonisták

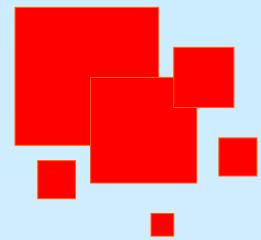


■ Antimigrén szerek

- Triptánok (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan)
 - Hatásmechanizmus: agonisták az 5-HT_{1B} és 5-HT_{1D} -receptorokon
 - az agyi erekben (vasoconstrictio) és
 - az agyi idegvégződésekben (gátolják gátló anyagok pl. CGRP és P-anyag felszabadulását)
 - Alkalmazás: migrén eseti terápia
- Ergot alkaloidok (Dihydroergotamine, Ergotamine, Methysergide) (köv dia)

■ Anxiolyticumok

- 5-HT_{1A}-receptor agonisták (Binospirone, ***Buspirone***, Gepirone, Ipsapirone, Tandospirone)



Ergot alkaloidok



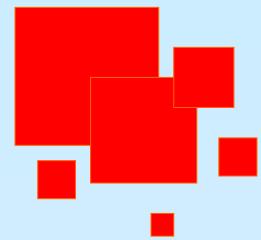
- Hatásmechanizmus: agonisták vagy antagonisták adreno-, dopamin- és szerotonin-receptorokon: nagyon komplex hatásokkal;
antimigrén hatásmechanizmus:

- ergotamin, dihydroergotamin 5-HT_{1B} és 5-HT_{1D} -receptor agonisták,
- emellett a methysergid 5-HT_{2A/C} antagonista is!

- Alkalmazás:

- Methysergid migrén intervallum terápiára (mint megelőzés)
- Ergotamin, Dihydroergotamin migrén eseti terápiában, valamint...
- ... az Ergonovin/Ergometrin és a Metergin/Metil-ergometrin mellett, erős vasoconstrictor (α -agonista) hatás miatt postpartum/postabortus vérzés elállítására
- Bromocriptin, Cabergolin, Dihidro-ergokriptin, Lisurid, Pergolid, mint antiParkinson szerek **dopamin-agonista** hatásuk miatt
- LSD - Pszichedelikus kábítószer (5-HT_{1A} agonista, valamint parciális agonista 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorokon)

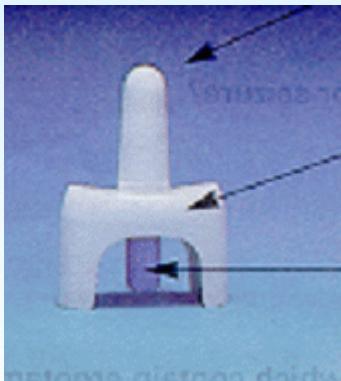




Imigran orrspray

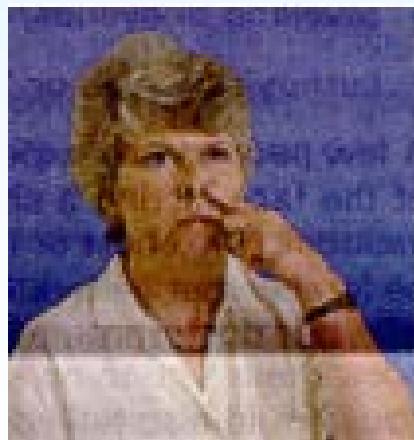
Parts of the nasal spray

szájrész

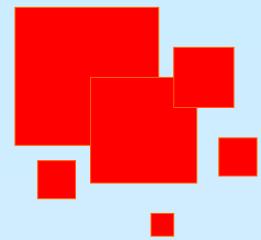


vállrész

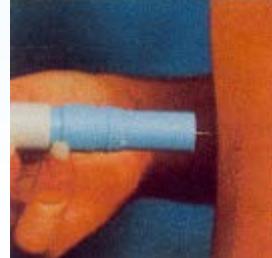
kék puma



Beteg a levegőt vegye az orron keresztü, és egyidejűleg nyomja meg a szivattyút. Ezt követően légzés: az orron keresztül be a, a szájon keresztül ki.



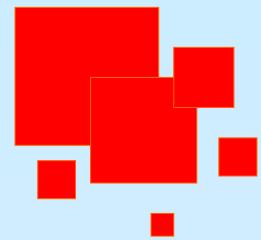
Imigran autoinjector



autoinjector

testdosebox

testdosevial



Szerotonin reuptake inhibítorkok

Szintén 5-HT₁ agonista hatásúak

- Antidepresszánsok (lásd 3. szeminárium)

- Triciklikus antidepresszánsok

- Desipramine, imipramine, amitriptilline, dibenzepine, doxepine, clomipramine

- SSRI szerek

- Citalopram, seropram, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline

- NSRI szerek

- Venlafaxin, duloxetin

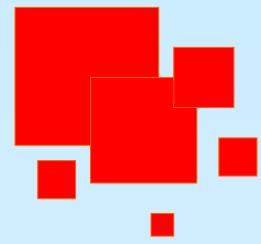
- SARI

- Trazodone, Nefazodone

- Anorecticum

- A jóllakottság-központban szerotonin = jóllakottság)
 - Sibutramin (Magyarországon forgalomból kivonták)

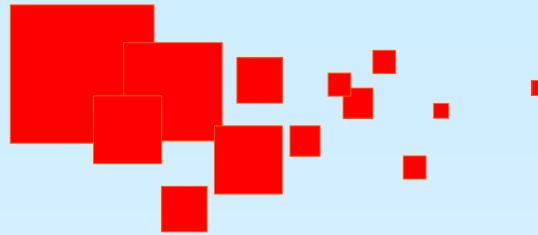




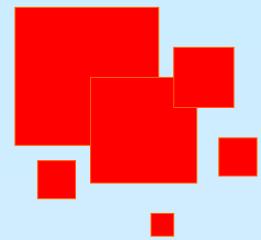
Egyéb Szerotoninerg szerek

Szintén 5-HT₁ agonista hatásúak

- Antidepresszánsok (lásd 3. szeminárium)
 - MAO-bénítók
 - moclobemid



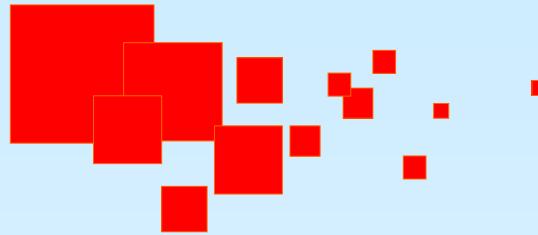
5-HT₂ antagonisták



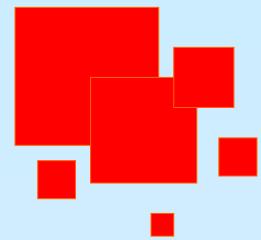
5-HT₂-antagonisták

- Az ide tartozó szerek kevert hatásúak, de van 5-HT₂-receptor antagonista hatásuk is
- Antimigrén-szerek
 - 5-HT_{2A,C} gátló hatásuk miatt tágítják az agyi ereket → migrén intervallum terápia (megelőzés)
 - Pizotifen, Iprazochrom
- Anxiolitikus, antidepresszív hatás
 - α_2 -antagonista hatásuk is van és preszinaptikus 5-HT_{2A,C} gátlók (→ segítik az adrenalin/szerotonin felszabadulást → agonista-szerű hatás (!)→ anxiolitikus, antidepresszív)
 - Mianserin, Ritanserin; TCA; Trazodon, Nefazodon
- Antipszichotikus hatás (ún. atípusos antipszichotikumok)
 - 5-HT₂-rec. gátlás = csökkent dopamin felszabadulás; és általában van dopamin-receptor antagonista hatásuk is → csökkent dopamin hatások = antipszichotikus hatás
 - Clozapin 5-HT₂ antagonistája, (5-HT₁ agonista) és D₄-antagonista is
 - Olanzapin 5-HT_{2A} -antagonista és H₁R > D₄R > D₂R antagonistája is
 - Risperidon 5-HT_{2A,C} -antagonista és D₂-antagonista
 - Ziprasidon 5-HT_{2A} -antagonista és D₂-antagonista
 - Blonanserin 5-HT₂ -antagonista és D₂-antagonista
 - Fananserin 5-HT_{2A} -antagonista és D₄-antagonista





5-HT₃ antagonisták

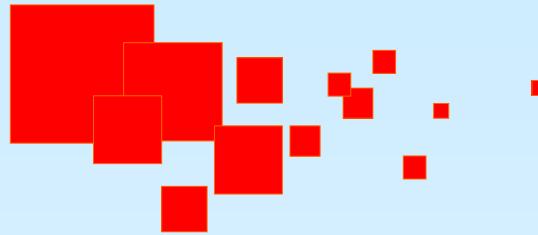


5-HT₃-antagonists

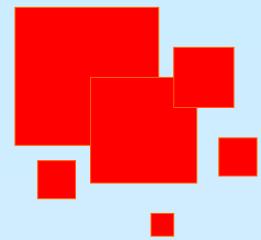
■ Antiemetics

- Alosetron, Azasetron, Bemesetron, Cilansetron, Dolasetron, **Granisetron**, Lerisetron, **Ondansetron**, Palonosetron, Ramosetron, **Tropisetron**, Zatosetron
- Hatásmechanizmus: gátolják a kemoszenzitív trigger zónából (a vérből és liquor felől) és a viszcerális afferensekből (nucleus tractus solitarii) (étel, testből) a hányás központba érkező 5-HT₃ stimulusokat így, antiemetikumok





5-HT₄ agonisták



5-HT₄-agonisták



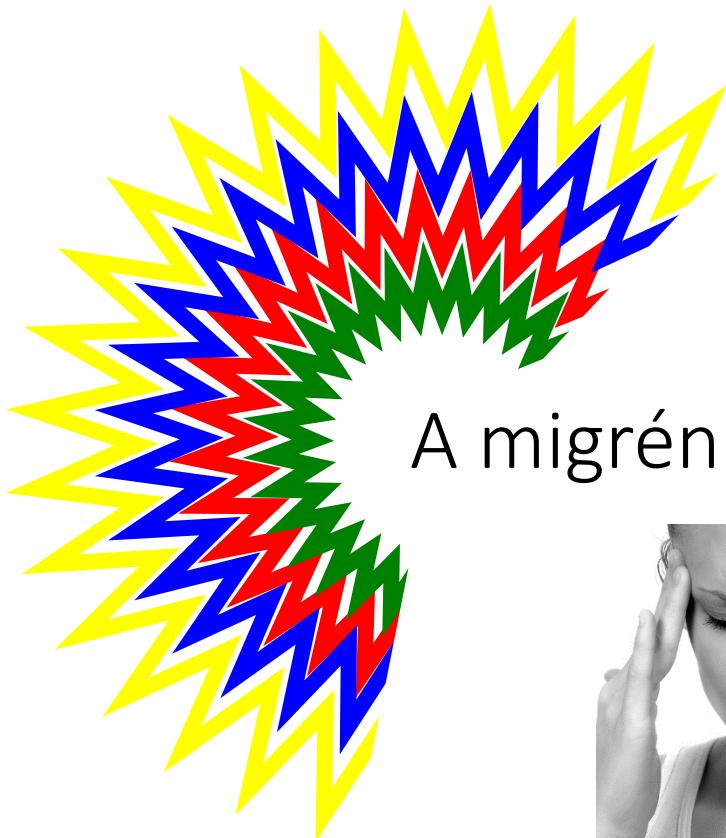
- **Metoclopramide, Cisapride, Mosapride, Prucalopride, Tegaserod, Zacropride**
- Hatásmechanizmus: agonisták az 5-HT₄-receptorokon, így, serkentik gastrointestinalis motilitást, és a peristaltikát = prokinetikumok

A metoclopramid D₂-receptor antagonista és 5-HT₃-receptor antagonista is → antiemetikumként is használják

Zacopride szintén 5-HT₃-receptor antagonista (antiemetikus)

- Alkalmzás:
 - fekél ellen („antiulcer” szerek)
 - Gastroesophagalis reflux
 - gastroparesis-ben és székrekedésben motilitás serkentésére
 - irritábilis bél szindrómában (spasticus colon)





A migrén terápiája



fejfájás formái:

- cephalgia (rövid ideig tartó, enyhe fájdalom)
- cephalea (krónikus, súlyos fájdalom)
- heterocrania (féloldali fejfájás)

↑
ilyen a migrén is

migrén jellemzői:

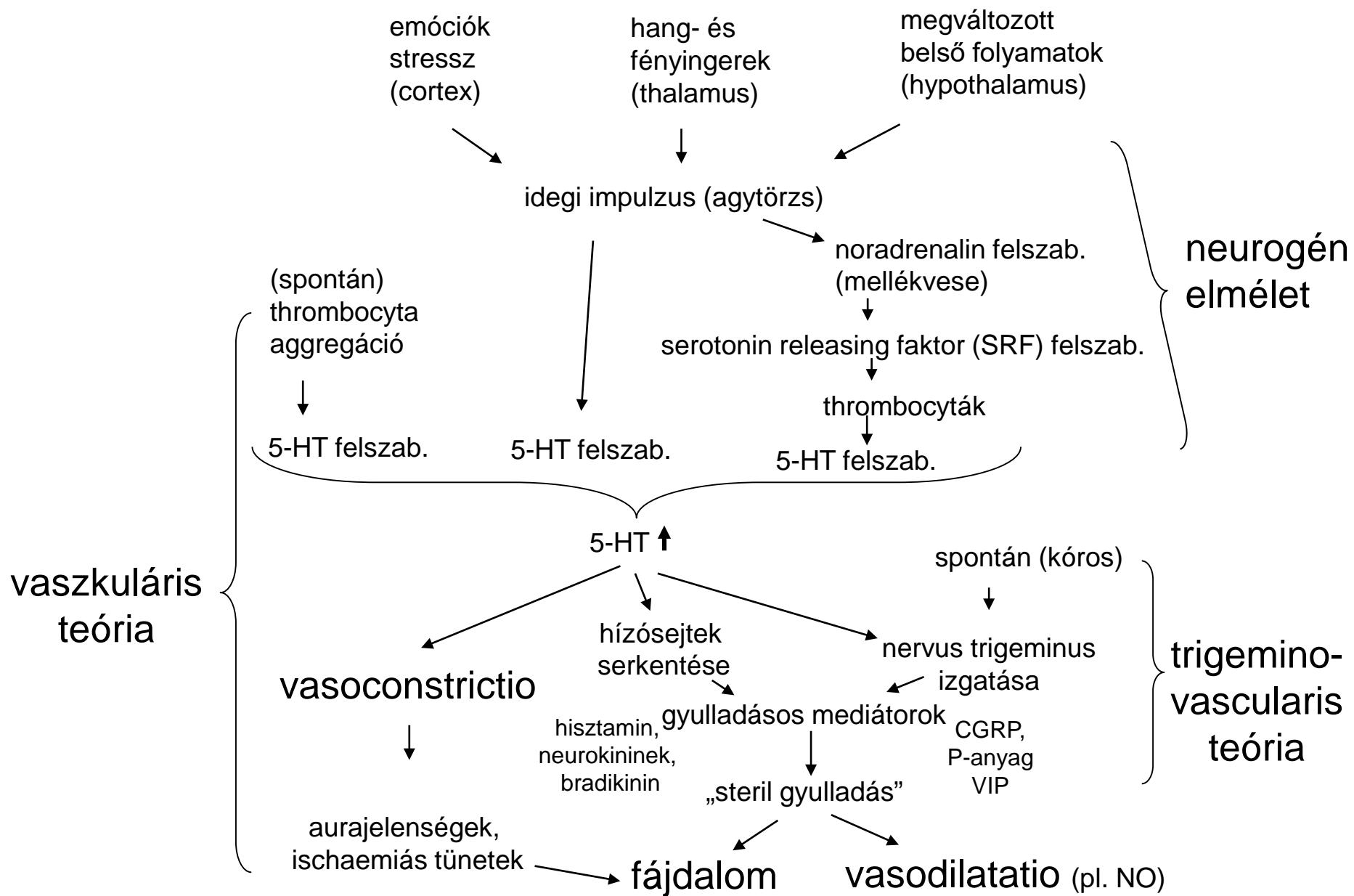
1. féloldali, erős fejfájás (= heterocrania)
2. visszatérő rohamokkal
3. lüktető fájdalom
4. fizikai terhelés fokozza
5. Aura (a beteg megérzi, hogy a roham be fog következni)
6. látászavar (szikralátás, látótérkiesés, stb.)
7. fény és hangkerülés
8. hánypász / hánymás

migrén típusai:

- „klasszikus” migrén (aura előzi meg)
- „közönséges” migrén (aura nélkül)



migrén kialakulása



A migrén diagnosztikai kritériumai az International Headache Society szerint (2004):

A. Legalább 5 roham lejátszódása, melyekre jellemzőek a B-D pontokban említett kritériumok.

B. A fejfájás 4-72 óráig tarthat (kezeletlenül)

C. A fejfájást legalább 2 jellemzi az alábbiak közül:

- egy oldalra való lokalizáció
- lüktető jelleg
- mérsékelt vagy súlyos intenzitás
- súlyosbítja a megszokott, minden napos fizikai aktivitás (pl. séta, lépcsőzés)

D. A fejfájást legalább 1 kíséri az alábbiak közül:

- hányinger, hányás
- fény- és hangérzékenység

E. Nem jellemzi további rendellenesség.



1. Migrén aura nélkül („közönséges migrén”)
2. Migrén aurával (15-30%) („klasszikus migrén”)
 1. Tipikus aura migrénes fejfájással
 2. Tipikus aura nem migrénes fejfájással
 3. Tipikus aura fejfájás nélkül
 4. Familiáris hemiplegiás migrén
 5. Sporadicus hemiplegiás migrén
 6. Basilaris típusú migrén
3. Gyermekkor periódikus szindrómák, melyek általában a migrén előfutárai:
 1. Ciklikus hányás
 2. Hasi migrén
 3. Benignus paroxysmalis gyermekkor vertigo
4. Retinalis migrén
5. Migrén szövődményei
 1. Krónikus migrén
 2. Status migrainosus ($72\text{h} <$)
 3. Állandó/tartós aura infarktus nélkül
 4. Migrénes infarktus
 5. Migrén következtében kialakult agyvérzés

Migrén alosztályok az IHS 2004-es besorolása alapján:

6. Lehetséges migrén
 1. Lehetséges migrén aura nélkül
 2. Lehetséges migrén aurával
 3. Lehetséges krónikus migrén.



A migrén szakaszai



- Prodroma
 - görög szó *prodromos*, jelentése „előfutár„
 - Korai tünet(ek) amik jelezhetik a migrén kezdetét
 - 2 órával vagy akár 2 nappal a migrén kezdete előtt (az aura előtt)
 - Megváltozott kedv, ingerlékenység, depresszió v. euphoria, fáradtság stb.

- Aura
 - Átmeneti, fokális neurológiai jelenség, ami a fejfájás előtt vagy alatt jelentkezik: észlelési zavar (általában vizuális)
 - Percek alatt alakul ki és általában kevesebb, mint 60 perc

- Fájdalom

- Postdroma
 - Beszűkült gondolkodás a migrén után néhány napig
 - Gasztrointesztnális tünetek, változékony hangulat, gyengeség stb.

Néhány aura-típus



scintillating scotoma



scotoma



Blurred vision



hemianopsia

Nem gyógyszeres kezelés

- Migrént kiváltó anyagok kerülése:

- csokoládé
- tej
- tejtermékek
- különösen: érlelt sajtfélék (brie, camembert, ementáli, grói, rockfort, blue)
- alkohol tartalmú italok (főleg a vörösbor)
- amerikai mogyoró
- egyes kínai ételek
- füstölt húsok
- nagy mennyiségű kávé

- Preventív táplálékok:

- zöldségek és gyümölcsök,
- káposztafélék,
- brokkoli,
- karfiol,
- bimbóskel,
- spárga,
- zeller,
- saláta,
- hüvelyesek,
- spenót
- avokádó
- alma
- omega-3-zsírsavban gazdag halfélék, mint a lazac és tonhal
- sószegény diéta

- Gyógynövény teák

- szegfűszeg és koriander tartalmú tea (Peru)
- erős chili tartalmú tea (Dél-Amerika)
- gyömbéres tea (Ázsia)
- fahéj tea
- őszibarack margitvirág
- kamilla,
- páfrányfenyő,
- borsmenta,
- citromfű
- babérlevél

- Akupunktúra

- Következetes alvási szokások
(ne legyen túl sok/túl kevés)

- Relaxációs technikák



Gyógyszeres terápia - Rohamterápia

1. Rohamterápia

A rohamterápia jellegét a roham súlyossága alapján határozzuk meg.

- Mérsékelt roham → analgeticum, antiemeticummal kombinálhatunk.
- Komolyabb fejfájás: analgeticum + koffein + antiemeticum; szükség szerint specifikus rohamoldó szer is alkalmazható.
- Súlyos migrén: specifikus rohamoldó



1.1. Analgeticumok:

| Hatóanyag | Dózis | Javaslat szintje | Megjegyzés |
|------------------------------------|--|------------------|--|
| Acetylsalicyl-sav (ASA) | 1000 mg (orálisan) 1000 mg (iv.) | A | gastrointestinalis mellékhatások és elvétve vérképzési zavar |
| Ibuprofen | 200-800 mg | A | gastrointestinalis mellékhatások és elvétve vérképzési zavar |
| Naproxen | 500-1000 mg (orálisan) | A | gastrointestinalis mellékhatások és elvétve vérképzési zavar |
| Diclofenac | 50-100 mg | A | |
| Paracetamol | 1000 mg (orálisan) 1000 mg (kúp) | A | máj- és veseleégtelenség esetén fokozott óvatossággal adandó |
| ASA + paracetamol + koffein | 250 mg + 200-250 mg + 50 mg (orálisan) | A | ugyanaz mint az ASA-nál és paracetamolnál |
| Metamizol | 1000 mg (orálisan) 1000 mg (iv.) | B | agranulocytosis és hypotensio veszélye |
| Phenazon | 1000 mg (orálisan) | B | ugyanaz mint a paracetamolnál |
| Tolfenamat | 200 mg (orálisan) | B | ugyanaz mint az ASA-nál |

A: első vonalbeli szer; B: második vonalbeli szer; C: harmadik vonalbeli szer (további táblázatokban)

Gyógyszeres terápia – Rohamterápia (folyt)

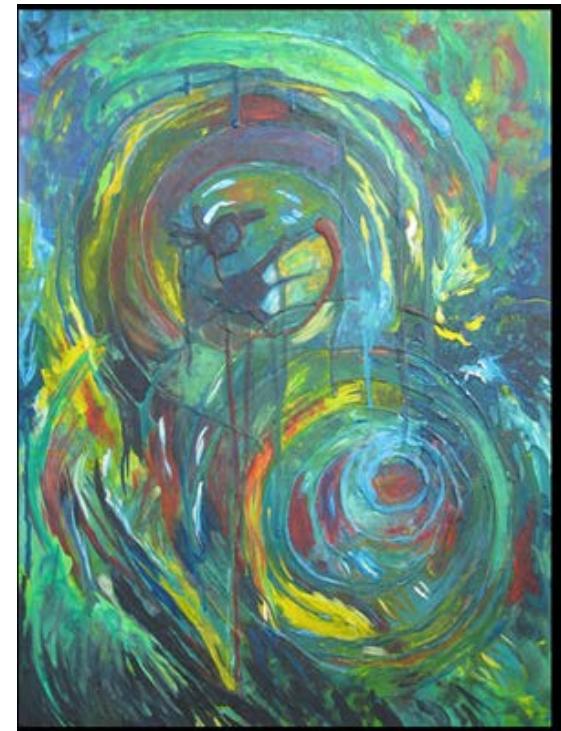
1.2. Antiemeticumok/prokinetikumok:

a metoclopramid és domperidon

hatásmechanizmus: **D2-antagonisták;**
(a metoclopramid 5-HT3 antagonistája
és 5-HT4 agonista is)

- ➔ a gyomor-bél rendszer perisztaltikáját serkentik
- ➔ antiemeticumok

Felnőtt és serdülő korban a metoclopramid 20 mg-
ban ajánlott, míg gyermekkorban 10 mg
domperidon, mivel náluk a metoclopramid
extrapiramidalis tüneteket válthat ki



| Hatóanyag | Dózis | Javaslat szintje | Megjegyzés |
|---------------|-----------------------|------------------|---|
| Metoclopramid | 10-20 mg (orálisan) | B | mellékhatás: dyskinesia, kontraindikált gyermekkorban és terhességben |
| | 20 mg (kúp) | | |
| | 10 mg (im., iv., sc.) | | |
| Domperidon | 20-30 mg (orálisan) | B | mellékhatásai kevésbé súlyosak, mint a metoclopramidnál, ezért gyermekeknek is adható |

Gyógyszeres terápia – Rohamterápia (folyt)

1.3. Specifikus rohamoldók:

1.3.1. Ergot alkaloidok: (ergotamin-tartarát)

- Előnyük (a páciensek egy részénél): hosszabb felezési idő és alacsonyabb rohamvisszatérési ráta.
- Hatásmechanizmus:
 - a neurogén steril gyulladás gátlásában és a
 - trigeminalis rendszerben történő információáramlás akadályozása
 - 5-HT_{1B, D} és F parciális receptor-agonisták
- Mellékhatásai:
 - a hányinger,
 - hányás,
 - paresthesia
 - ergotismus (Anyarozs mérgezés)
- Kontraindikált:
 - cardiovascularis és
 - cerebrevascularis rendellenességben,
 - Raynaud-szindrómában,
 - artériás hypertensioban,
 - veseelégtelenségben,
 - terhességben és szoptatás alatt.



Gyógyszeres terápia – Rohamterápia (folyt)

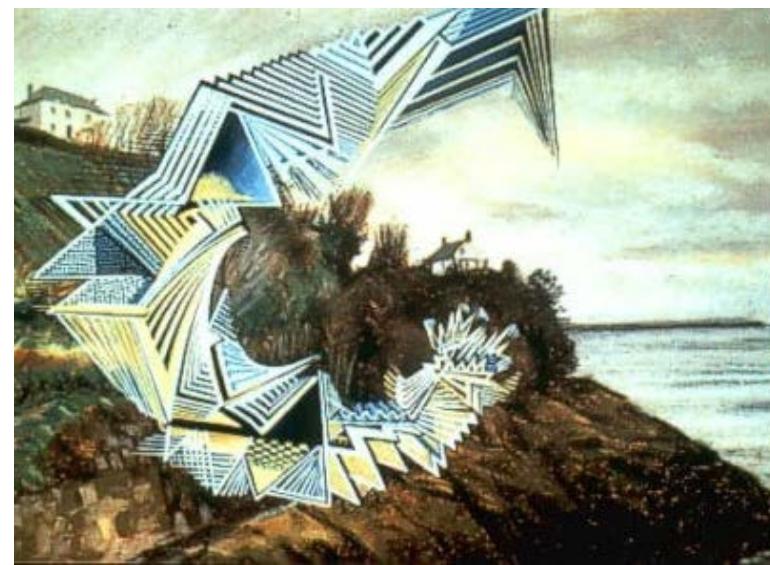
Specifikus rohamoldók: (folyt.)

1.3.2.Triptánok:

- Hatásmechanizmus:
 - 5-HT_{1B/1D} agonisták.
 - Szűkítik az agyi ereket és
 - megakadályozzák a neuropeptidek felszabadulását (a n. trigeminus érző idegvégződései depolarizációjának gátlásával),
 - a neurotranszmissziót is gátolják a trigeminalis rendszerben.
- Mellékhatások:
 - myocardialis infarktus,
 - arrhythmia
 - stroke
 - gastricus stasis
 - a sikeres roham alatti fájdalomcsillapítás után 24 órán belül visszatérő fejfájás. (hosszabb felezési idő → alacsonyabb ismétlődési ráta)

- Kontraindikált használatuk:
 - artériás hypertensioban,
 - koronária rendellenességekben,
 - Raynaud-szindrómában,
 - ischaemias stroke-ban,
 - terhességben,
 - szoptatás alatt
 - súlyos máj illetve
 - vese elégtelenségen.

Mindezek ellenére minden idők legjobb rohamoldó szereinek tartják a triptánokat, habár nem elég hatékonyak az aurával jelentkező migrén során



| Hatóanyag | Dózis | Javaslat szintje | Megjegyzés |
|---------------------|---|------------------|---|
| Sumatriptan | 25, 50 és 100 mg (orálisan); 25 mg (kúp); 10 és 20 mg (orrispray); 6 mg (sc.) | A | 100 mg sumatriptan adható a többi helyett. |
| Zolmitriptan | 2,5 és 5 mg (orálisan) 2,5 és 5 mg (orrispray) | A | |
| Naratriptan | 2,5 mg (orálisan) | A | Kicsi, de hoszabb hatású, mint a sumatriptan. |
| Rizatriptan | 10 mg (orálisan) | A | Dózisa 5 mg, ha propranolollal együtt adjuk. |
| Almotriptan | 12,5 mg (orálisan) | A | Valószínű kevesebb mellékhatás, mint a sumatriptan-nál. |
| Eletriptan | 20 és 40 mg (orálisan) | A | 80 mg adható, ha 40 mg nem hatásos. |
| Frovatriptan | 2,5 mg (orálisan) | A | Kisebb, de hoszabb hatás, mint a sumatriptan-nál. |



Gyógyszeres terápia – intervallum terápia

Profilaktikus/intervallum terápia:

célja

- a rohamok gyakoriságának,
- súlyosságának
- időtartamának csökkentése.

indokolt, ha:

- (1) az akut roham gyógyszerei nem elég hatásosak;
- (2) túl erős mellékhatásokat okoznak illetve alkalmazásuk kontraindikált;
- (3) túl sokszor jelentkezik (több, mint heti egyszer);
- (4) az aura hosszú és kellemetlen;
- (5) speciális esetekben (pl. hemiplegiás migrénben);
- (6) de önmagában az is elegendő, ha a páciens ezt igényli.

A migrén profilaktikus kezelése sikeresnek mondható, ha a roham gyakorisága legalább 50 %-kal csökken 3 hónapon belül. A terápia kiértékeléséhez a páciensnek érdemes migrénnaplót vezetni a kezelés ideje alatt.



Elsőként választandó szerek

Gyógyszeres terápia - intervallum terápia



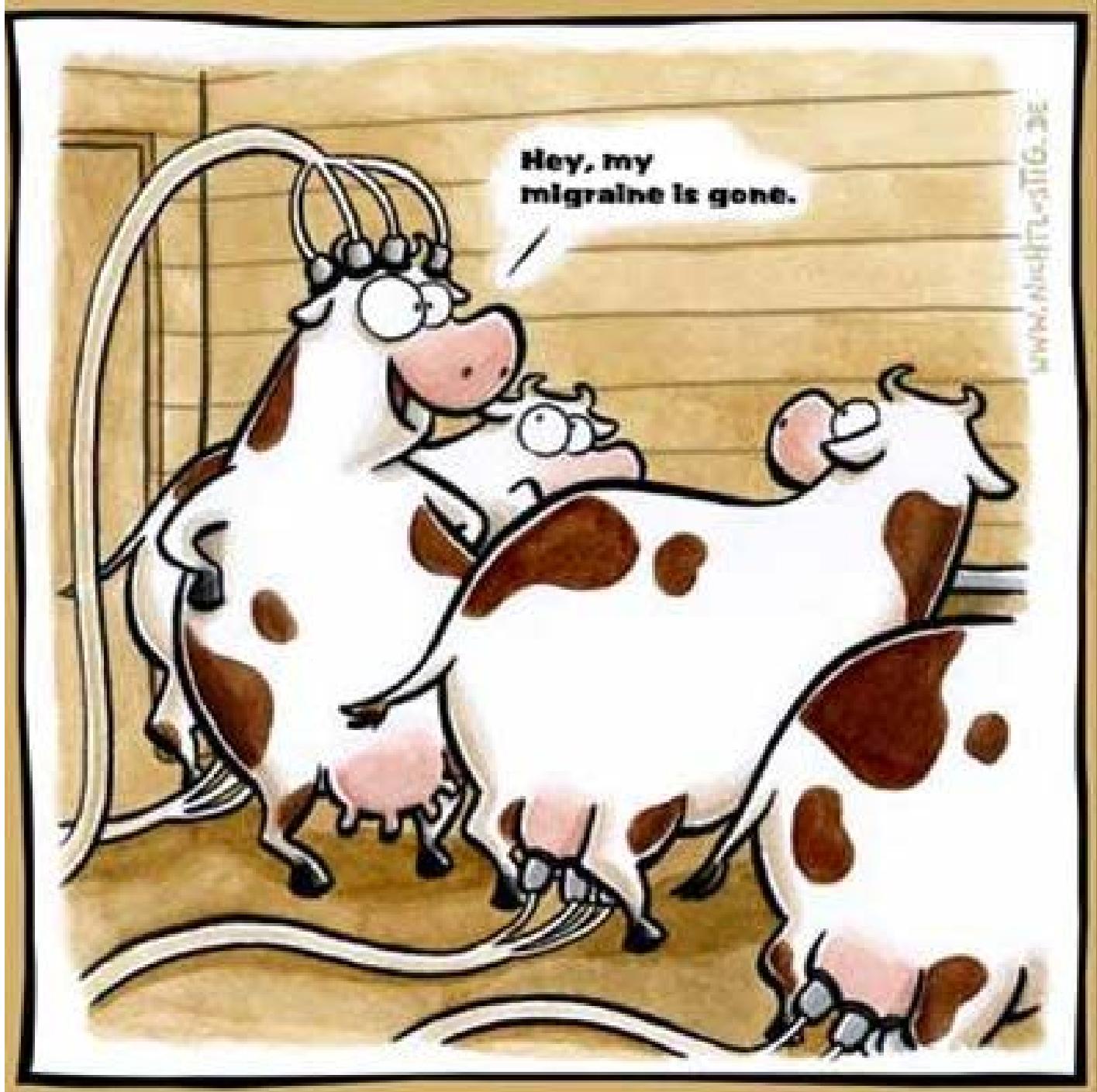
| Hatóanyag | Napi dózis | Szint |
|-----------------------|--------------------------|-------|
| Béta-blokkolók | 50-200 mg 40-240 mg | A |
| Metoprolol | | |
| Propranolol | | |
| Ca-csatorna-blokkolók | 5-10 mg | A |
| Flunarizin | | |
| Antiepilepticumok | 500-1800 mg 25-100 mg | A |
| Valproe-sav | | |
| Topiramát | | |

Másodvonalmi
szerek

| Hatóanyag | Napi dózis | Szint |
|--------------|----------------|-------|
| Amitriptylin | 50-150 mg | B |
| Naproxen | 2 x 250-500 mg | B |
| Petasites | 2 x 75 mg | B |
| Bisoprolol | 5-10 mg | B |

Harmadlagosan választható
szerek

| Hatóanyag | Napi dózis | Szint |
|----------------------|--------------|-------|
| Acetylsalicyl-sav | 300 mg | C |
| Gabapentin | 1200-1600 mg | C |
| Magnézium | 24 mmol | C |
| Tanacetum parthenium | 3 x 6,25 mg | C |
| Riboflavin | 400 mg | C |
| Koenzim Q10 | 300 mg | C |
| Candesartan | 16 mg | C |
| Lisinopril | 20 mg | C |
| Methysergide | 4-12 mg | C |



Lori Hartigan © 2006

Antihisztaminok

• Gyógyszeres kezelésben alkalmazott gyógyszerek

• A hisztamin hatásainak elleni hatású gyógyszerek

• Gyógyszeres kezelésben alkalmazott gyógyszerek

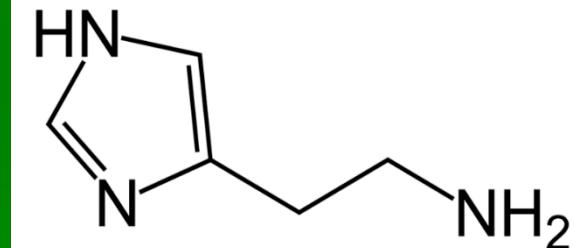
• A hisztamin hatásainak elleni hatású gyógyszerek

• Gyógyszeres kezelésben alkalmazott gyógyszerek

• A hisztamin hatásainak elleni hatású gyógyszerek

• Gyógyszeres kezelésben alkalmazott gyógyszerek

Hisztamin



- Imidazol gyűrűs hidrofil molekula, biogén amin.
- Szintézis: A hisztidinből képződik dekarboxileződéssel. Enzim: L-hisztidin-dekarboxiláz
- Előfordulás: mindenhol; nagy mennyiségben:
 - hízósejtekben,
 - bazofil granulocitákban,
 - tüdőben,
 - ornyálkahártyán,
 - bőrben,
 - gyomorban (ECL sejtekben),
 - duodenumban
- A hízósejtekből felszabadulhat IgE mediáltan, vagy egyes gyógyszerek hatására is (pl. morfin, tubokurarin).

Hisztamin-receptorok

| Típus | Megalálható | Jelátvitel | Szerep |
|----------------------|--|----------------|---|
| H ₁ -rec. | simaizmokon, endotheliumon, KIR-ben | G _q | Vasodilatot, bronchoconstrictiot, bronchialis simaizom contractiot, ér permeabilitás-növekedést, valamint fájdalmat és viszketést okoz. Allergiás rhinitisben and tengeri/utazási betegségekben ez a receptor típus vesz részt. |
| H ₂ -rec. | Gyomor parietalis/fali sejtjeiben | G _s | Gyomorsav termelést vált ki |
| H ₃ -rec. | KIR-ben preszinaptikusan (autoreceptor) | G _i | Csökkent neurotranszmitter elválasztást okoz: hisztamin, acetylcholin, norepinephrin, serotonin, dopamin, GABA. |
| H ₄ -rec. | Főleg bazofileken és csontvelőn; valamint thymuson, lépen, beleken | G _i | Valószínűleg hízósejt chemotaxist okoz. |

Hisztamin főbb hatásai

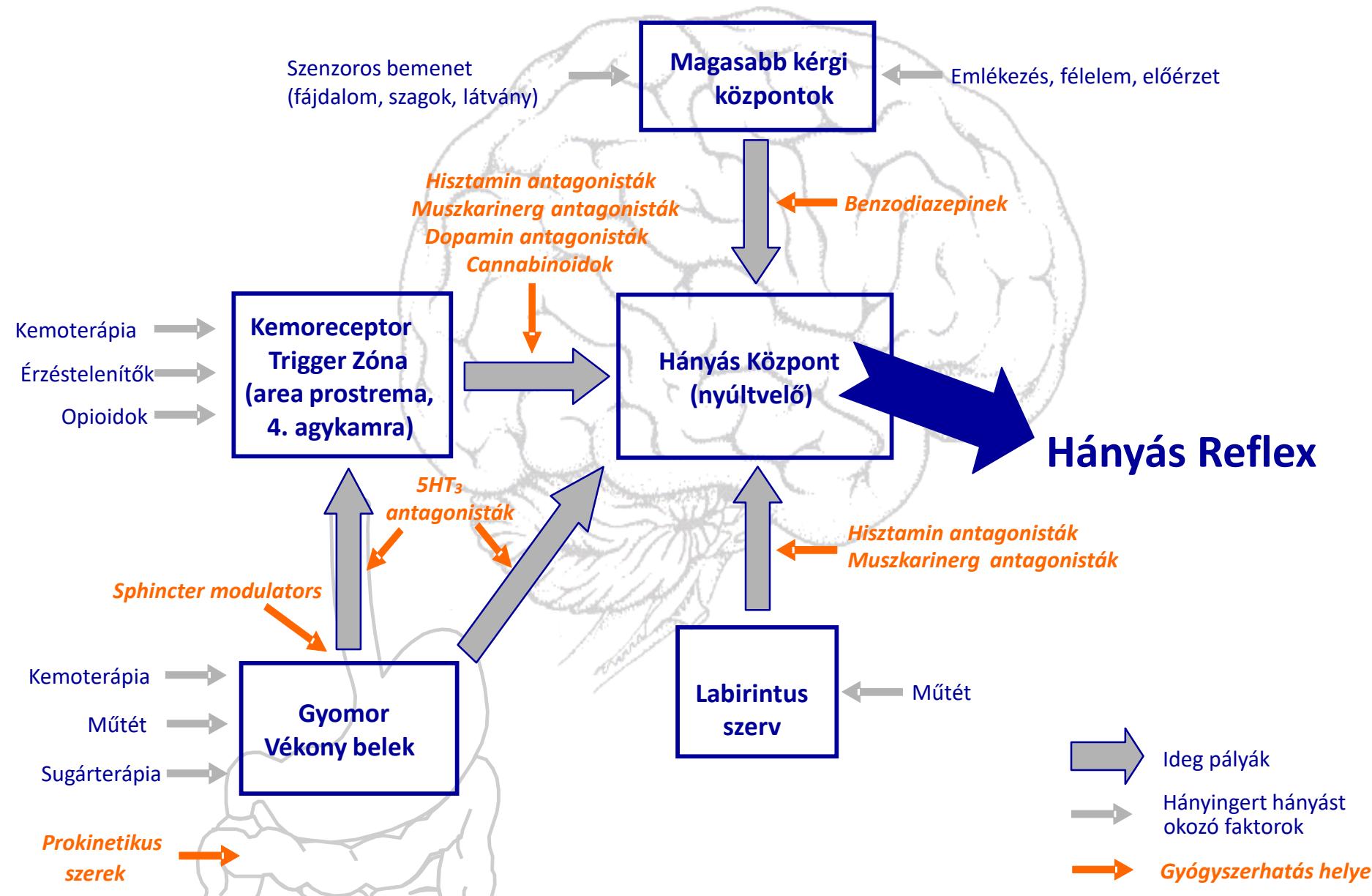
- Perifériás hatások
 - Értágulást, és permeabilitás-növekedést,
 - Fájdalmat, viszketést okoz
 - Bronchusösszehúzódást vált ki
 - Szíven pozitív inotrop és chronotrop hatású
 - Gyomorsav termelést fokozza
- KIR hatások
 - Éberséget fokoz
 - Félelem/szorongás keltő
 - Éhségérzet csökkentő
 - Emeticus hatású
 - Légzés frekvenciát fokozza

Antihisztaminok

- H₁-receptor blokkolók (antiemetikumok)
- H₁-receptor blokkolók (antiallergicumok)
- Hisztamin-felszabadulást gátló szerek (antiallergicumok)
- H₂-receptor blokkolók (antifekély szerek)

Antiemeticumok

Hányás: A hányinger és a hánysás védekező reflexek, szerepük megszabadítani a gyomrot és a beleket a toxikus anyaguktól és megakadályozni a további emésztést.



Allergia

kialakulásának okai

- Az allergia az *immunrendszer* kóros túlműködése.
- A betegség lényege, hogy egyébként ártalmatlan anyagokkal szemben is „támadásba lendül” az immunrendszer.

KEMIKÁLIÁK

szabadgyökképződés
hiányos enzimműködés

ATOPIA

(veleszületett hajlam)

HELYTELEN TÁPLÁLKOZÁS

nyomelem és vitaminihiány

BÉLFLÓRA KÁROSODÁS

(mucosasérülés
dysbacteriosis,
az immunológiai
érés zavara)

ALLERGIA

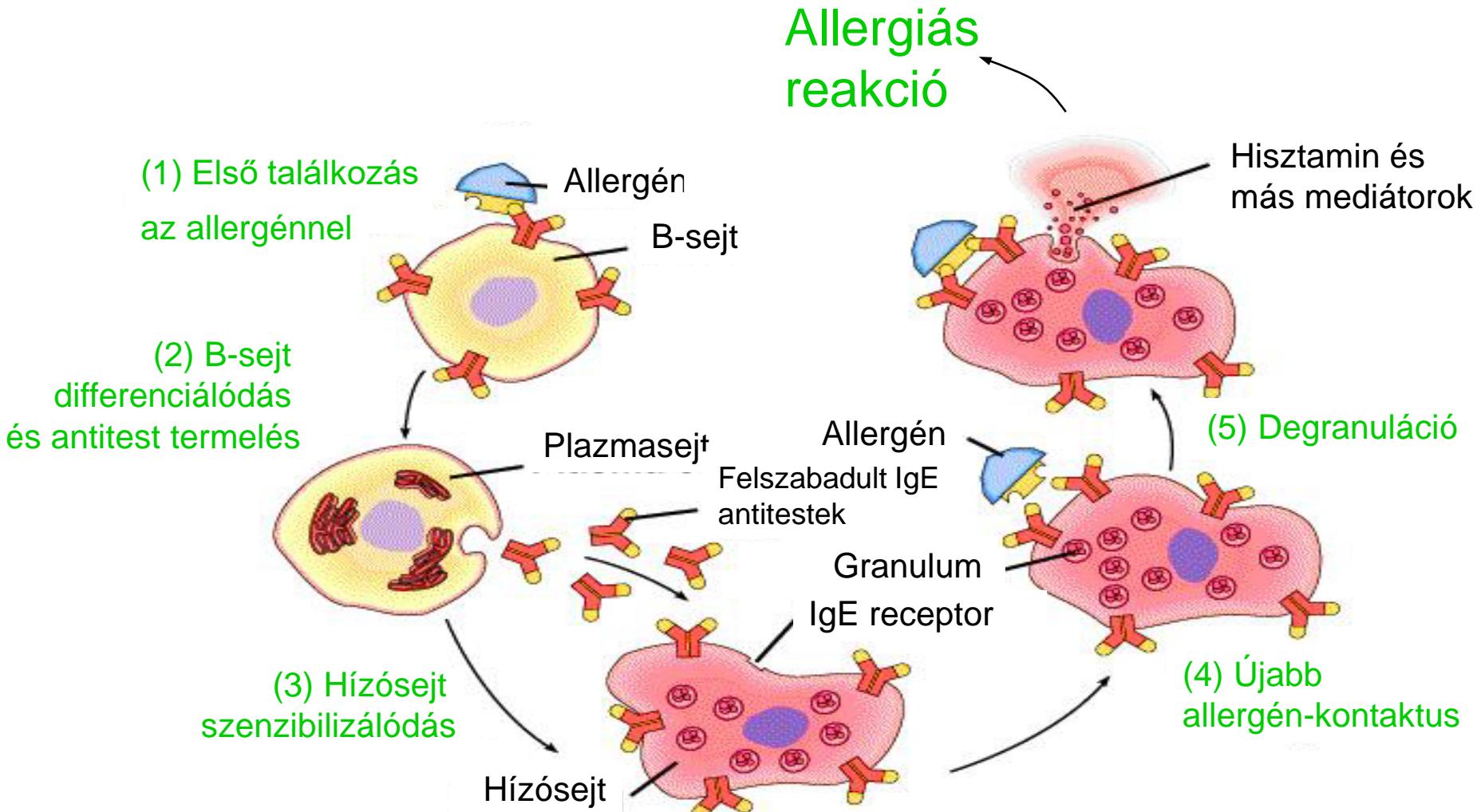
PSZICHOVEGETATÍV
PSZICHOSZOMATIKUS
PSZICHOSZOCIÁLIS
ZAVAROK, DISTRESS
(zavart szülő-gyermek,
tanár-gyermek kapcsolat)

ÉTELEK

LÉGSZENNYEZÉS

GYENGÜLT IMMUNRENDSZER (infekciók)

Hisztamin felszabadulás



H_1 -receptor blokkolók

■ Generációk:

■ I. generációs szerek

- Antiemetikumként, antiallergikumként
- Szedatív mellékhatás; reflexeket nyújtják → autóvezetés, nehézgépkezelés, veszélyes helyen dolgozók!
- Nem szelektívek, soknak van m-acetilkolin-receptor antagonista hatásuk; egyesek α -rec., 5-HT-rec., D-rec. okon is hatnak
(pl. prometazin
 D_2 -rec gátló is → antipszichotikus, antiemetikus
 H_1 -rec gátló is → antiemetikus, antiallergikus)

H₁-receptor blokkolók

■ I. generációs szerek (folyt.)

■ Etilén-diamin származékok

- Legelőször felfedezett szerek
- **Chloropyramine**, Chlorothen, Histapyrrodine, Methafurylene, Mepyramine, Methapyrilene, Pyrilamine, Talastine, Thenyldiamine, Thonzylamine, Tripelennamine (Pyribenzamine)



■ Etanol-aminok

- Jelentős antikolinerg mellékhatás, szedatív mellékhatás
- Bromazine/Bromodiphenhydramine, Carbinoxamine, Chlordiphenhydramine, Chlorphenoxamine, Clemastine, **Dimenhydrinate**, Diphenylpyraline, Diphenhydramine, Doxylamine, Embramine, Fluordiphenhydramine, Iododiphenhydramine, p-Methyldiphenhydramine, Moxastine, **Orphenadrine**, Phenyltoloxamine, Setastine



Chloropyramine

SUPRASTIN injekció EGISR06AC03

SUPRASTIN tabletta EGISR06AC03

Dimenhydrinate

ARLEVERT tabletta Hennig ArzneimittelN07CA52

DAEDALON tabletta Richter GedeonR06AA02

DAEDALON végbélkúp PharmamagistR06AA

DAEDALONETTA végbélkúp gyermeknek PharmamagistR06AA

Orphenadrine

NEODOLPASSE oldatos infúzió Fresenius Kabi AustriaM01AB55

H₁-receptor blokkolók

■ I. generációs szerek (folyt.)

■ Alkilaminok

- Kevesebb szedatív és GI mellékhatás, ehelyett → KIR serkentő mellékhatás gyakoribb
- Bepotastine, Bampipine, Brompheniramine, Chlorpheniramine, Deschlorpheniramine, Dexbrompheniramine, Dexchlorpheniramine, **Dimetindene**, Fluorpheniramine, Iodopheniramine, Iproheptine, **Pheniramine**, Pyrrobutamine, Talastine, Thenalidine, Tolpropamine, Triprolidine



Dimetindene

FENISTIL belsőleges oldatos cseppek Novartis Hungária (Consumer Health részleg)R06AB03

FENISTIL gél Novartis Hungária (Consumer Health részleg)D04AA13

FENISTIL 24 retard kapszula Novartis Hungária (Consumer Health részleg)R06AB03

OTRIVIN Allergia adagoló oldatos orrspray Novartis Hungária (Consumer Health részleg)R01AB01

VIBROCIL oldatos orrcsepp Novartis Hungária (Consumer Health részleg)R01AB01

VIBROCIL oldatos orrspray Novartis Hungária (Consumer Health részleg)R01AB01

Pheniramine

FERVEX cukormentes granulátum oldathoz Bristol-Myers SquibbR06AK

FERVEX gyermek granulátum oldathoz Bristol-Myers SquibbR06AK

NEO CITRAN por felnőtteknek Novartis Hungária (Consumer Health részleg)N02

NEO CITRAN por gyermeknek Novartis Hungária (Consumer Health részleg)N02BE51

H₁-receptor blokkolók

■ I. generációs szerek (folyt.)

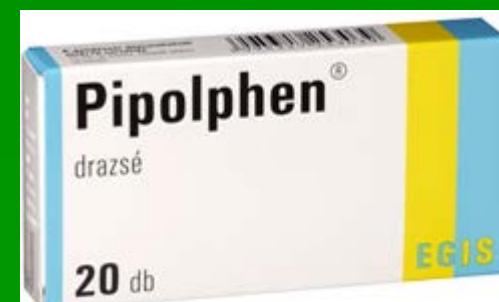
■ Piperazin-származékok

- Antikolinerg mellékhatások jelentősek
- A csoport képviselőit gyakran használják utazási betegségben, szédülésben, hányinger, hányás ellen
- Buclizine, **Chlorcyclizine**, Cinnarizine, Clovinizine, **Hydroxyzine**, Niaprazine, Oxatomide, Benzhydryl-vegyületek (**Cyclizine**, Meclizine)



■ Triciklikus-származékok

- Fenotiazin-vázas antipszichotikumokhoz és triciklikus antidepresszánsokhoz hasonlítanak: Mellékhatások emiatt
- Ahistan, Azatadine, Clobenzepam, **Cyproheptadine**, Deptropine, Etymemazine, Hydroxyethylpromethazine, Isopromethazine, Isothipendyl, Mequitazine, Methdilazine, Oxomemazine, **Promethazine**, Thiazzinamium



Hydroxyzine

Atarax filmtab.
UCB Medica N05BB01

Cyproheptadine

PERITOL szirup
EGISR06AX02

PERITOL tabletta
EGISR06AX02

Promethazine

PIPOLPHEN drazsé
EGISR06AD02

PIPOLPHEN injekció
EGISR06AD02

H₁-receptor blokkolók

- II. generációs szerek
 - Sokkal szelektívebbek perifériás H₁-receptorra nézve
 - Így sokkal kevesebb a mellékhatásuk, míg antiallergiás hatásuk megtartott
 - Acrivastine, **Antazoline**, Astemizole, Azatadine, **Azelastine**, Bampipine, **Cetirizine**, Clemizole, Clobenztropine, Deptropine, Dimebon, Ebastine, **Emedastine**, **Epinastine**, **Ketotifen**, Levocabastine, **Loratadine**, Mebhydrolin, Mizolastine, **Olopatadine**, Phenindamine, Pimethixene, Pyrrobutamine, Rupatadine, Terfenadine, Thenalidine, Tritoqualine

Forgalomban lévő H₁-receptor blokkolók II.generáció

Antazoline

SPERSALLERG szemcsepp Novartis HungáriaS01GA52

Azelastine

ALLERGODIL orrspray Meda Pharma HungaryR01AC03

ALLERGODIL szemcsepp Meda Pharma HungaryS01GX07

Cetirizine

ALERID 10 mg filmtabлетта NeopharmaR06AE07

CETIGEN 10 mg filmtabлетта Merck GenericsR06AE07

CETIRIZIN 1a Pharma 10 mg filmtabлетта 1a PharmaR06AE07

CETIRIZIN HEXAL 10 mg/ml cseppek Sandoz HungáriaR06AE07

CETIRIZIN HEXAL 10 mg filmtabлетта Sandoz HungáriaR06AE07

CETIRIZIN-EP 10 mg filmtabлетта ExtractumPharmaR06AE07

CETIRIZIN-ratiopharm 10 mg filmtabлетта ratiopharm HungáriaR06AE07

CETRIN filmtabлетта TEVA MagyarországR06AE07

CETRIN AKUT filmtabлетта TEVA MagyarországR06AE07

MERZIN filmtabлетта Actavis HungaryR06AE07

PARLAZIN 10 mg/ml cseppek EGISR06AE07

PARLAZIN 10 mg filmtabлетта EGISR06AE07

REVICET 10 mg préselt szopogató tabletta Sager PharmaR06AE07

REVICET AKUT 10 mg préselt szopogató tabletta Sager PharmaR06AE07

ZYRTEC 1 mg/ml belsőleges oldat UCB MagyarországR06AE07

ZYRTEC 10 mg/ml belsőleges oldatos cseppek UCB MagyarországR06AE07

ZYRTEC 10 mg filmtabлетта UCB MagyarországR06AE07

ZYRTEC START 10 mg filmtabлетта UCB MagyarországR06AE07

ZYRTEC-D filmtabлетта UCB MagyarországR01BA52



Forgalomban lévő H₁-receptor blokkolók II.generáció (folyt.)

Emedastine

EMADINE 0,05% oldatos szemcsepp Alcon Laboratories (UK)S01GX06



Epinastine

RELESTAT 0,5 mg/ml oldatos szemcsepp Allergan Pharmaceuticals (Ireland)S01GX10

Ketotifen

ZADITEN 0,25 mg/ml szemcsepp Novartis HungáriaS01GX08



Loratadine

CLARINASE tabletta SP EuropeR01BA52



CLARITINE 1 mg/ml szirup SP EuropeR06AX13

CLARITINE tabletta SP EuropeR06AX13

CLARITINE AKUT tabletta SP EuropeR06AX13

EROLIN szirup EGISR06AX13

EROLIN tabletta EGISR06AX13

FLONIDAN 5 mg/5 ml szuszpenzió TEVA MagyarországR06AX13

FLONIDAN 10 mg tabletta TEVA MagyarországR06AX13

LORANO 10 mg tabletta Sandoz HungáriaR06AX13

LORATADIN HEXAL 10 mg tabletta Sandoz HungáriaR06AX13

LORATADIN-ratiopharm 10 mg tabletta ratiopharm HungáriaR06AX13

ROLETRA 10 mg tabletta Ozone LaboratoriesR06AX13

Olopatadine

OPATANOL 1 mg/ml oldatos szemcsepp Alcon Laboratories (UK)S01GX09

H₁-receptor blokkolók

III.generációs szerek

- Tkp. a második generációs szerek aktív származákai:
aktív enantiomer (**Levocetirizine**) vagy
metabolit (**Desloratadine**, **Fexofenadine**)



Fexofenadine

- ALLEGRA 120 mg filmtabletta (10x buborékcsomagolásban pvc/pe/pvdc//al)
- EWFEX 120 mg filmtabletta (10x)
- FEXGEN 120 mg filmtabletta (30x)
- FEXOFEP 120 mg filmtabletta (30x)
- TELFAST 120 mg filmtabletta (10x)

Levocetirizine

CETIZAL 5 mg filmtabletta (28x)

CEZERA 5 mg filmtabletta (30x)

HISTISINT 5 mg filmtablétta (30x PVC/PVDC//Al buborékfóliában)

LERTAZIN 5 mg filmtabletta (30x (PVC/PVDC//Al buborékfóliában))

LEVOCEP 5 mg filmtabletta (30x PVC/PVDC//Al buborékcSomagolásban)

NOVOCETRIN 5 mg filmtabletta (10x)

PIXAL 5 mg filmtabletta (30x)

SEFALLER 5 mg filmtabletta (10x (pvc/pvdc//al buborékfóliában))

XYZAL 0,5 mg/ml belsőleges oldat (200 ml)

ZILOLA 5 mg filmtabletta (28x)

Desloratadine

AERIUS 0,5 mg/ml belsőleges oldat (150 ml (adagoló kanállal))

ALVOTADIN 5 mg filmtabletta (30x PVC/PCTFE (Aclar)//Alumínium buborékcSomagolásban)

AZOMYR 5 mg filmtabletta (30x)

DESAERO 5 mg filmtabletta (30x)

DESLORATADIN TEVA 5 mg szájban diszpergálódó tabletta (30x)

DESLORATADINE ACTAVIS 5 mg filmtabletta (30x)

DESLORATADINE MYLAN 5 mg filmtabletta (30x)

DESLORATADINE RATIOPHARM 5 mg filmtabletta (30x buborékcSomagolásban)

DESLOREP 5 mg filmtabletta (30x buborékcSomagolásban)

ESRADIN 5 mg filmtabletta (30x)

INALLER 0,5 mg/ml belsőleges oldat (1x150 ml (III-as típusú borostyánszínű üvegpalack+mérőkanál))

LORDESTIN 5 mg filmtabletta (10x buborékcSomagolásban)

Hisztamin-felszabadulást (degranulációt) gátló szerek

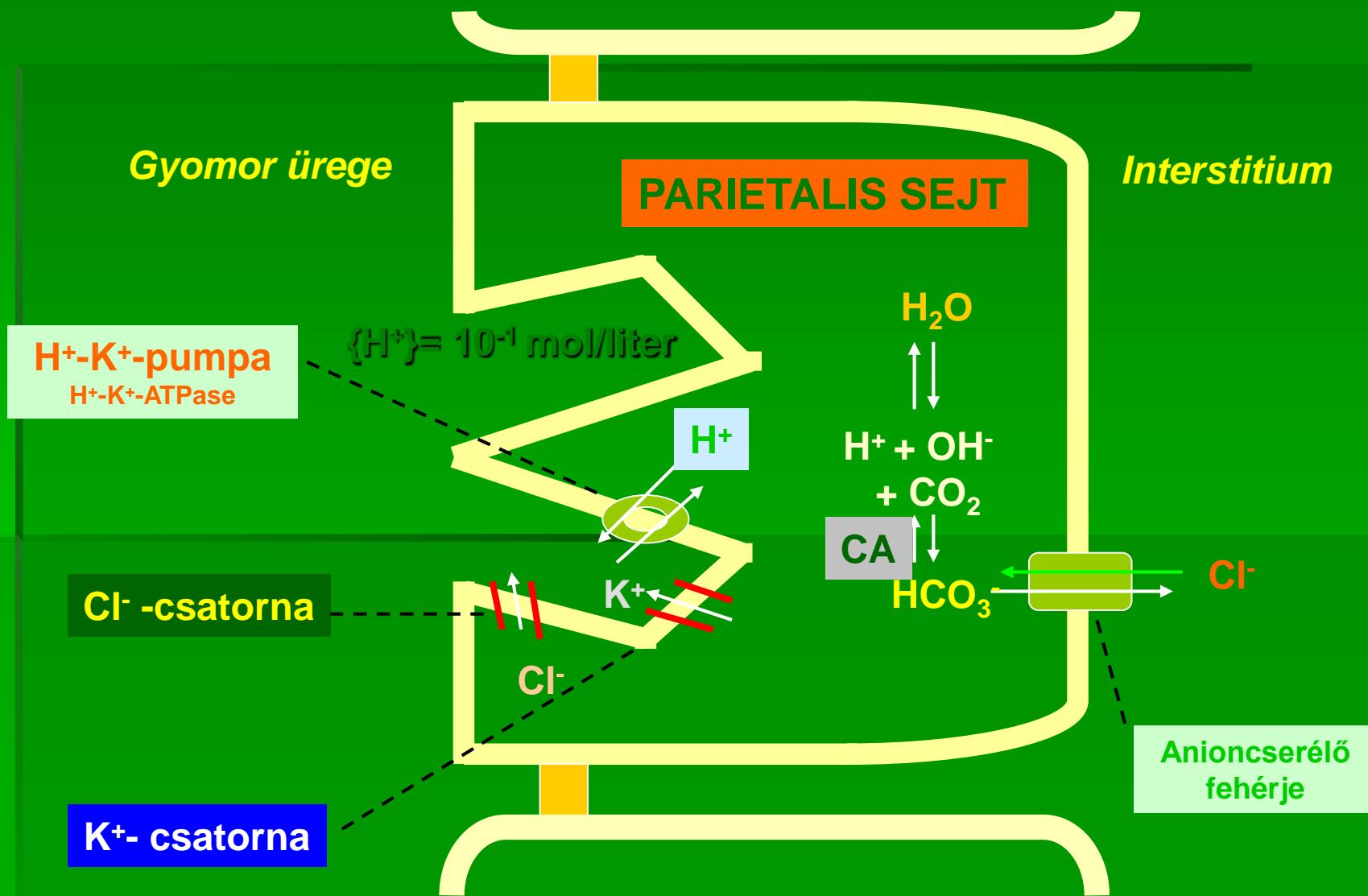
- A hízósejtek membránját stabilizálják.
- Hatásmechanizmus:
 - az IgE-vezérelt Ca^{2+} -csatornákat gátolják, így gátlódik a Ca^{2+} -felhalmozódás a hízósejtekben, ezáltal meggátolják a hisztamin tartalmú vezikulák ürülését
 - Egyes hatóanyagok gátolják a leukotriének bioszintézisét is. (spaglumicum/isospaglumicum)
- Cromoglicate, Nedocromil, Spaglumicum, Isospaglumicum, Lodoxamine, Emedastine

Emedastine

EMADINE 0,05% oldatos szemcsepp Alcon Laboratories (UK)S01GX06

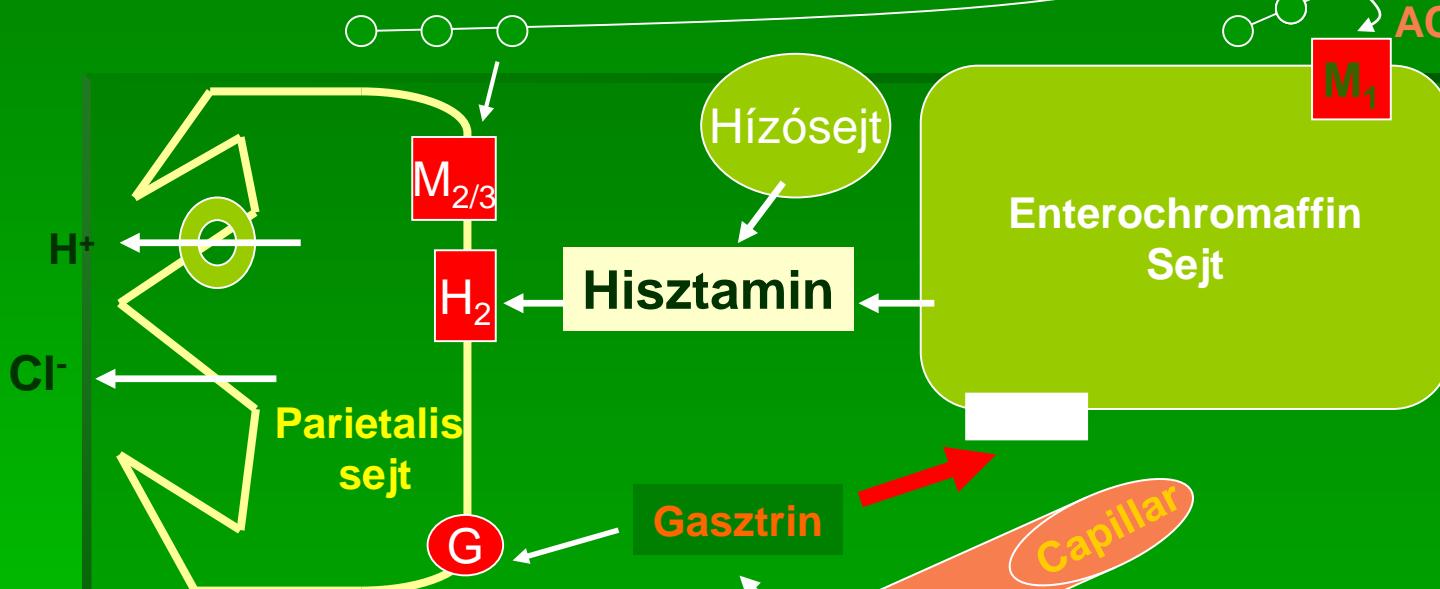


A gyomorsav termelése



A gyomorsav- termelést befolyásoló tényezők

CORPUS



CCKB-receptor
("gastrine-receptor")

Lokális táplálékingér

ANTRUM

N. vagus praeganglionar axon



M_1

ACh



Gasztrin

G-sejt

GRP

GRP-neuron

H₂-receptor blokkolók

- Hatásmechanizmus:
A gyomorban lévő fali sejtekben gátolják a H₂-hisztamin-receptorokat, ezáltal csökkentik a gyomorsav szekréciót.
- Alkalmazás: fekély betegség ellen
- Tartós alkalmazás esetén tolerancia alakul ki. (kivéve nizatidin)
- Abbahagyáskor rebound hatás jelentkezhet.
- Interakciók jelentkezhetnek (a legtöbbük P450-en keresztül metabolizálódik)
(a cimetidin pl. CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5/7 inhibitor)
- **Cimetidine, Famotidine, Ranitidine, Roxatidine, Lafutidine, Niperotidine, Nizatidine**

Forgalomban lévő H₂-receptor blokkolók

Famotidine

APO-FAMOTIDIN 20 mg filmtabletta [Toronto Pharma](#)A02BA03

APO-FAMOTIDIN 40 mg filmtabletta [Toronto Pharma](#)A02BA03

FAMOTIDIN HEXAL 20 mg filmtabletta [Sandoz Hungária](#)A02BA03

FAMOTIDIN HEXAL 40 mg filmtabletta [Sandoz Hungária](#)A02BA03

MOTIDIN 20 mq filmtabletta [Valeant Pharma Magyarország](#)A02BA03

MOTIDIN 40 mq filmtabletta [Valeant Pharma Magyarország](#)A02BA03

QUAMATEL 20 mq filmtabletta [Richter Gedeon](#)A02BA03

QUAMATEL 40 mq filmtabletta [Richter Gedeon](#)A02BA03

QUAMATEL 20 mq por és oldószer oldatos injekcióhoz [Richter Gedeon](#)A02BA03

QUAMATEL MINI 10 mq filmtabletta [Richter Gedeon](#)A02BA03

Ranitidine

RANITIC 150 filmtabletta [Hexal AG](#)A02BA02

RANITIC 300 filmtabletta [Hexal AG](#)A02BA02

RANITIDIN-B 150 mg tabletta [TEVA Gyógyszergyár, Debrecen](#)A02BA02

RANITIDIN-B 300 mg tabletta [TEVA Gyógyszergyár, Debrecen](#)A02BA02

ULCERAN 150 mq tabletta [TEVA Gyógyszergyár, Debrecen](#)A02BA02

ULCERAN 300 mq tabletta [Teva Gyógyszergyár, Debrecen](#)A02BA02

UMAREN 150 mq filmtabletta [EGISA](#)A02BA02

UMAREN 300 mq filmtabletta [EGISA](#)A02BA02

UMAREN injekció [EGISA](#)A02BA02

ZANTAC 150 mg filmtabletta [GlaxoSmithKline](#)A02BA02

ZANTAC 300 mg filmtabletta [GlaxoSmithKline](#)A02BA02

ZANTAC injekció [GlaxoSmithKline](#)A02BA02

