

Gyógyszerfüggőség és kábítószerek, Vázizomrelaxánsok

Varga Balázs Pharm.D., PhD
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
Debreceni Egyetem

A „DROG” és az abúzus definíciója

„drog”, az a szer (leggyakrabban pszichoaktív szer) amit az egyén nem orvosi javaslatra szed, hanem egyéb okokból önadagol

- ▶ ok leggyakrabban: örömszerzés/kielégülés (hedónia)
- ▶ Abúzus: gyógyszer/vegyszer használata
 - ▶ recept nélkül
 - ▶ vagy nem a receptre felírt módon
 - ▶ vagy csak a hatása kedvéért

Statisztikák

Opiátok

- ▶ 50 millió állandó használó
- ▶ 200 000 halálozás/év
- ▶ Opium-előállítás: 7000 tonna/év

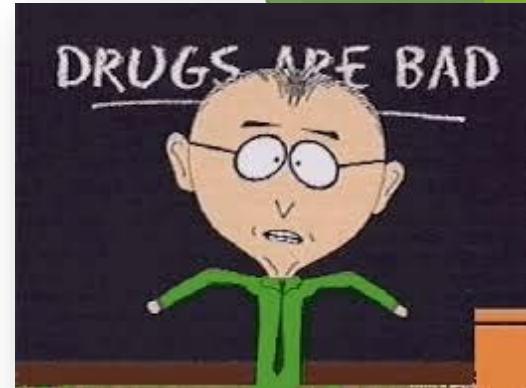
► United Nations Office on Drugs and Crime stat

- ▶ Magyarország:
- ▶ 50 000 függő
- ▶ 4000 heroinista (Bp.)

► Fürst: Farmakológia

Magyarországon ma az igazi probléma a mélyszegénységben élők droghasználata (dizájnerek, herbál, zöld, „mindegy csak ártson”)

Drog-ártalom



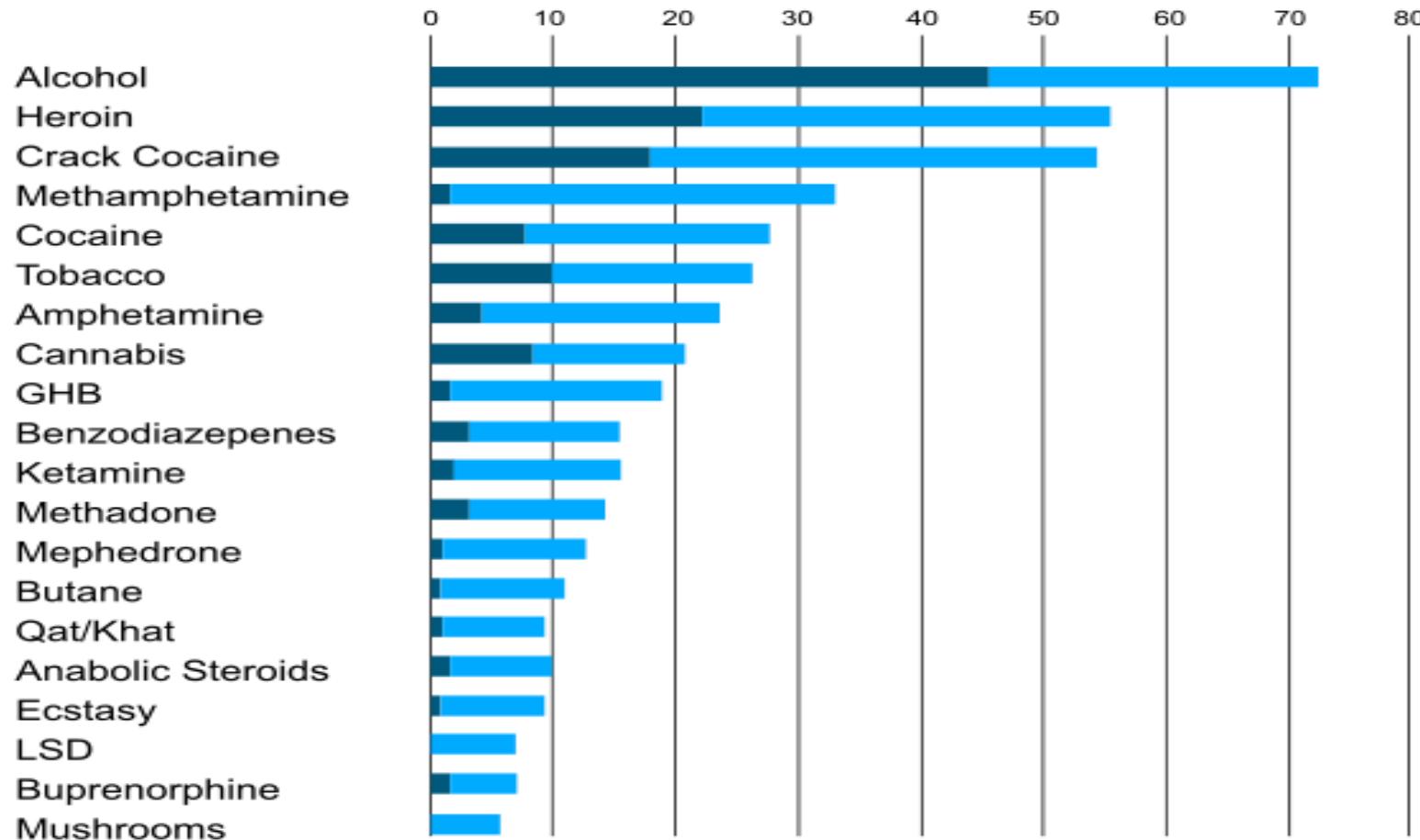
- ▶ minden drog káros valamilyen mértékben
- ▶ Drog-ártalom okai (a használóra):
 - ▶ Kábító hatás alatti cselekvés
 - ▶ túladagolás hatásai különböző szerveken
 - ▶ alkalmazási útvonal miatt (i.v.: HIV)
 - ▶ a szer specifikus hatásaitól független hatások (pl. carcinogenicitás)
 - ▶ illegális célokra való használat miatt (erőszak-drogok)

"Drug harms in the UK: a multi-criteria decision analysis", by David Nutt

Harm Caused by Drugs

Harm to others
Harm to users

*With a maximum possible harm rating of 100



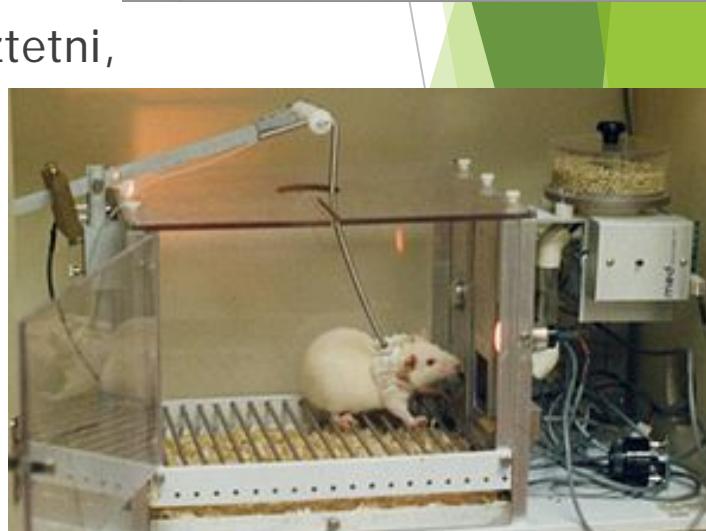
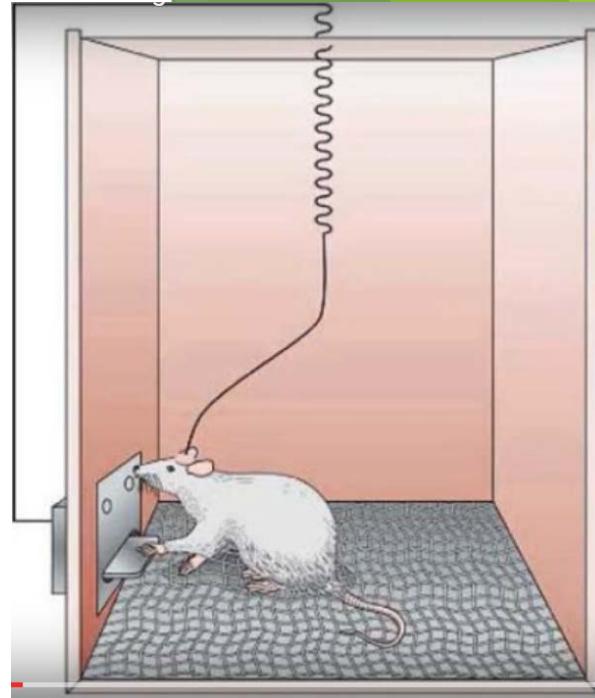
Gyógyszer/drogfüggőség

Amikor a gyógyszer/drog bevételi kényszeres
(minden szükségletnél is fontosabb)

- ▶ Pszichés/mentális
 - ▶ (gyógyszerkereső magatartás, CRAVING for sthg = ellenállhatatlan súlyvágtás, vágy)
 - ▶ az egyén meg szeretné ismétleni az élményt
A korábbi drog-élmény nagyon intenzív és hosszantartó emlék lehet.)
- ▶ Fizikális
 - ▶ amikor a hiány fizikai elvonási tüneteket hoz létre, rebound hatást.
 - ▶ Az elvonási tünetek a (gyógy)szerre jellemzőek
 - ▶ az anyag kis mennyisége megszüntetheti ezeket a tüneteket
- ▶ Addikció: a kettő együtt

Gyógyszer/drog-indukált jutalmazás

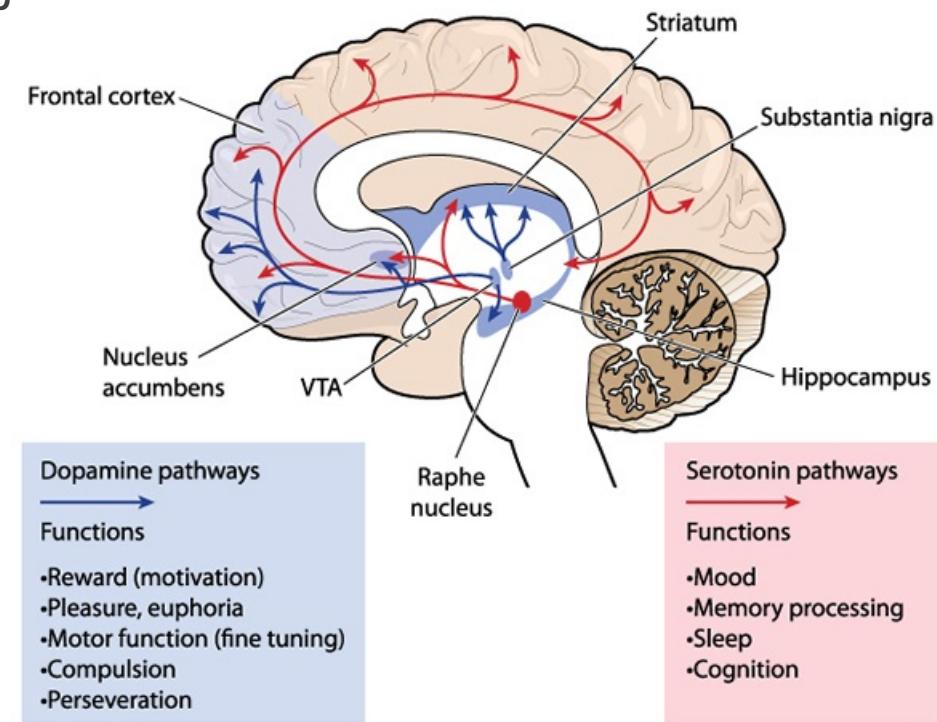
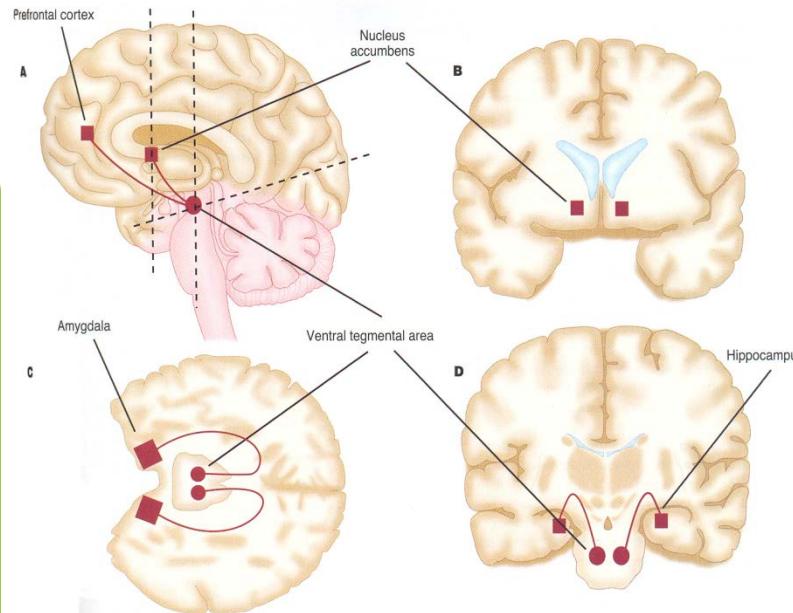
- ▶ A pszichoaktív drogok *jutalom* élményt okoznak
 - ▶ pl. jókedv,
 - ▶ eufóra,
 - ▶ vagy éppen nyugalom
- ▶ Állatkísérletekben, ahol a kedvre nem lehet következtetni, a jutalom pozitív megerősítésben fejezhető ki
- ▶ A szer adagolása pozitív élményt/érzést vált ki, amit pozitív megerősítésnek vagy önjutalmazásnak hívunk
- ▶ Az addikciót okozó szereket a kísérleti állatok ön-adagolják! (pl. egy pedál megnyomásával)



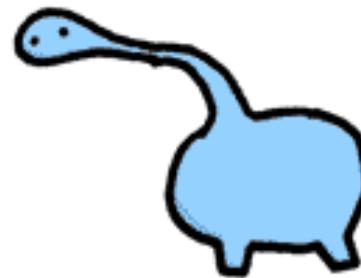
A jutalmazás neurobiológiája

A pszichoaktív szerek aktiválják az önjutalmazó rendszert:

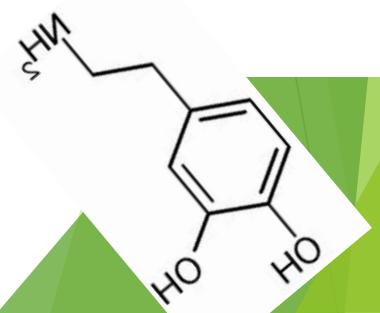
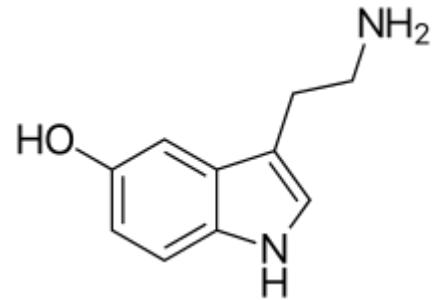
- ▶ ez a mezolimbikus dopaminerg pálya
- ▶ Ami a mesencephalon-ból (ventrális tegmentális terület (VTA)) a nucleus accumbensbe és a limbikus rendszerbe fut (hippocampus, amygdala)
- ▶ D2<D3 receptorok vesznek részt;
- ▶ szerotonin receptorok is szerepet játszhatnak



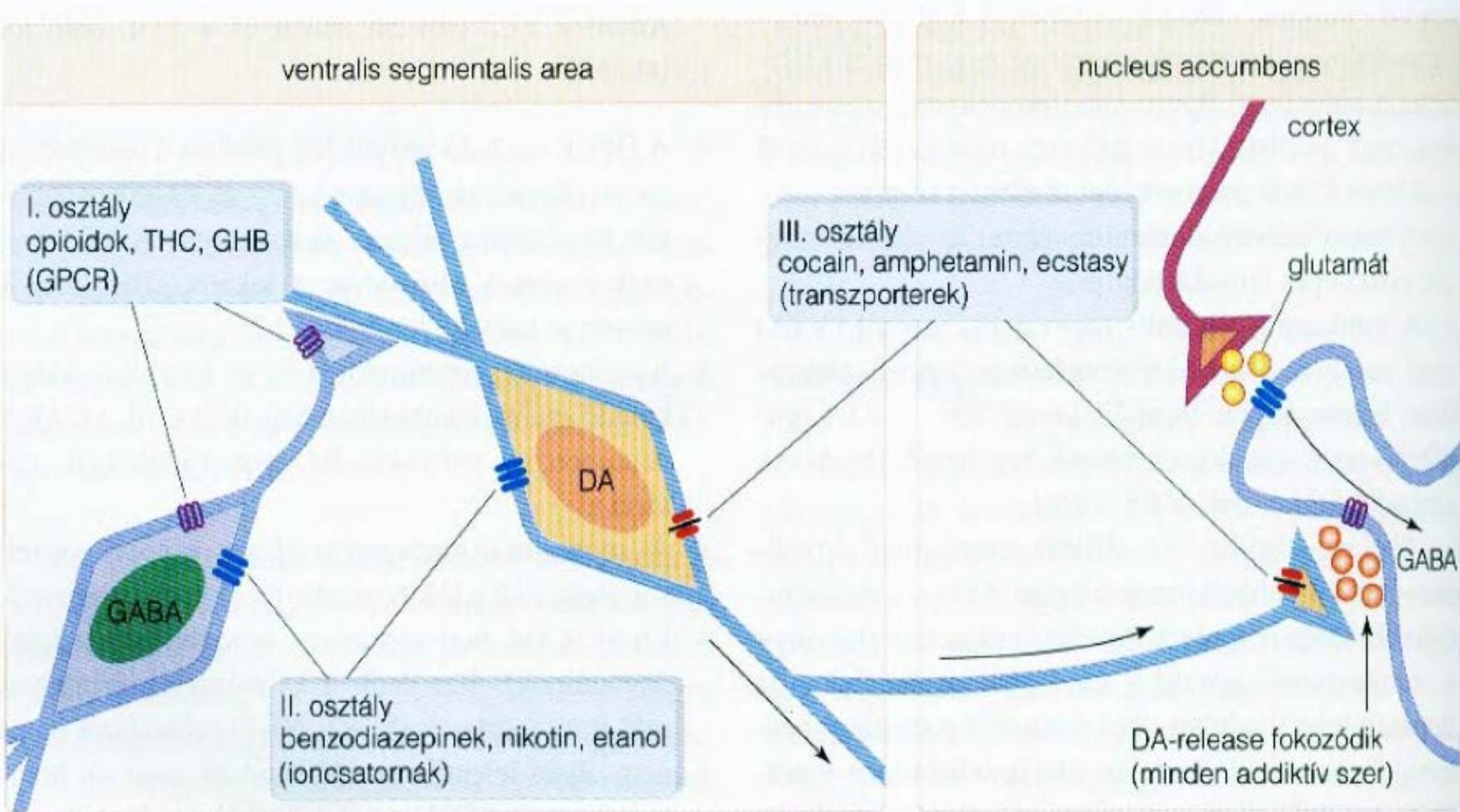
SEROTONIN & DOPAMINE



Technically, the only two things
you enjoy



Az addiktív szerek neurofarmakológiai csoportosítása a fő célpontjaik alapján



Tolerancia

- ▶ Csökkent farmakológiai hatás ismételt (gyógy)szer adagoláskor
- ▶ Farmakodinámiás: receptor down-reguláció, deszenzitizáció hosszútávú expozíció után
- ▶ Farmakokinetikus: kevesebb aktív molekula éri el a célpontot - megnövekedett metabolizmus

Legfontosabb pszichoaktív szerek

Farmakológiai csoportosításban

Farmakológiai csoportok - Abúzus-szerek

- ▶ Opioidok
 - (következő szeminárium)
- ▶ Centrális depresszánsok (szedato-hipnotikumok, szorongásoldók + alkohol)
 - (lásd 1. szeminárium)
- ▶ Stimulánsok (pszichomotor stimulánsok)
- ▶ Kávé és nikotin (legális stimulánsok)
- ▶ Kannabinoidok
- ▶ Pszichedelikumok (pszichotomimetikus, hallucinogén szerek)
- ▶ Vényköteles gyógyszerek (szorongásoldók, nyugtatók, (anti-Parkinson szerek), antidepresszánsok)
 - (lásd 1., (2.) & 3. szeminárium)

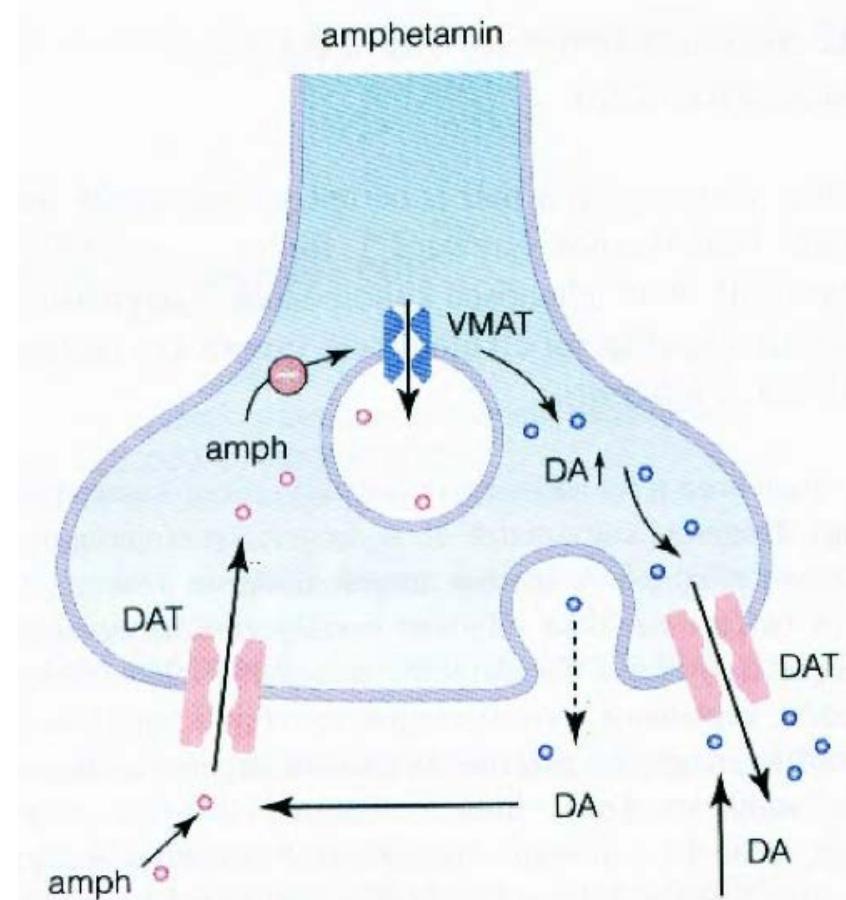
Stimulánsok

KIR stimulánsok/pszichomotoros stimulánsok

II. Pszichomotoros stimulánsok

- ▶ jelentős hatás a Szellemi funkciókra és viselkedésre,
- ▶ Izgalmat és eufóriát hoznak létre
- ▶ csökkent fáradtság érzés
- ▶ Megnövekedett motoros aktivitás

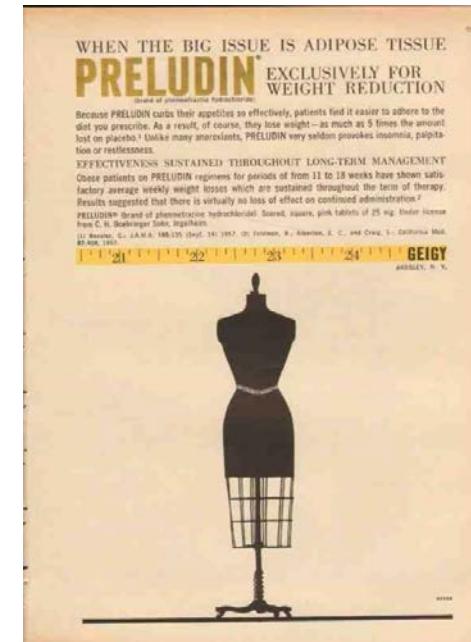
- ▶ monoaminokat szabadítanak fel, elsősorban dopamint, noradrenalint az agyi idegvégződésekől
 - ▶ reuptake-gátlás + reverz transzport
 - ▶ + MAO-bénító hatás



KIR stimuláns molekulák

Amfetaminok

- ❖ D-amfetamin
- ❖ Metamfetamin („Speed”)
- ❖ Fenmetrazin (Preludin)
- ❖ Metilfenidát (Ritalin)
- ❖ DOM („STP”; dimetoxi-4-metilamfetamine)
- ❖ MDA (metilen-dioxi-amfetamine)
- ❖ MDMA (ecstasy; metilen-dioxi-metamfetamin)
- ❖ Other: „designer drugs” (módosított csoportok)
- ❖ Katcserje (Catha edulis) szerek
 - ❖ katinon (hidroxi-amfetamin)
 - ❖ Mephedron = 4-methyl-meth-cathinon (4-MMC) („miau-miau” „Mephisto”, „Kati”, „Zsuzsi”) (2010-ben került csak fel kábítószerlistára Magyarországon)



Kokain

Amfetaminok hatásai

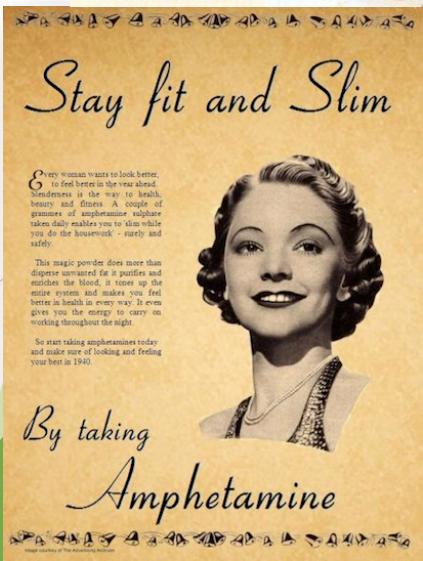
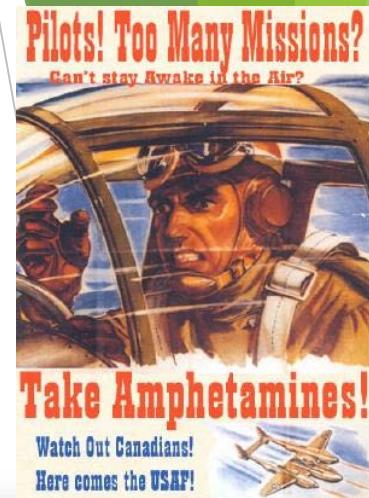
Akut hatások

- ▶ eufória; intravénás beadás után ez annyira intenzív lehet, hogy orgazmushoz hasonlónak írják le
- ▶ Az alanyok magabiztosak lesznek, hiperaktívak és beszédesek
- ▶ Állítólag a nemi vágyat is fokozzák
- ▶ A fizikai és szellemi fáradtságot is csökkentik → narcolepsia ellen (VIDEO) (valamint korábban katonáknak)
- ▶ Jelentős anorexia-t okoznak → étvágy csökkentő (korábban)
- ▶ Szellemi teljesítményt fokozzák → attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) -ban gyerekeknek (Ritalin)

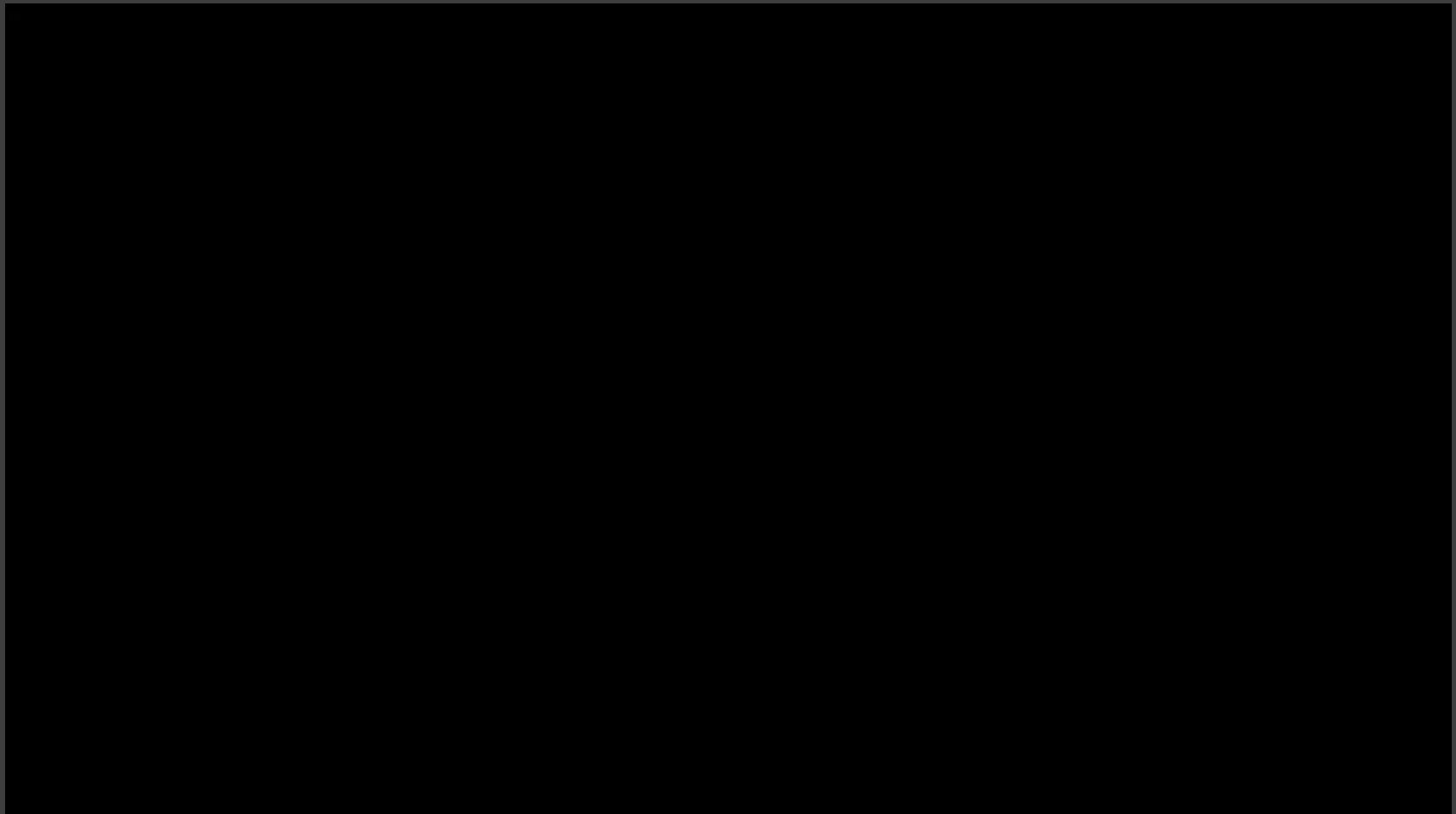


Mellékhatások

- ▶ „diszkó-drogok” (csökkentik a hővesztést+tánc=hyperthermia!)
- ▶ Szorongás, idegesség
- ▶ Ingerlékenység
- ▶ Nyugtalanság, ahogy az energiaraktárak kiürülnek
- ▶ Nagy dózisokban pánik és üldözési mánia (paranoia)



Narcolepsia (0:42-1:35)



Amfetaminok hatásai

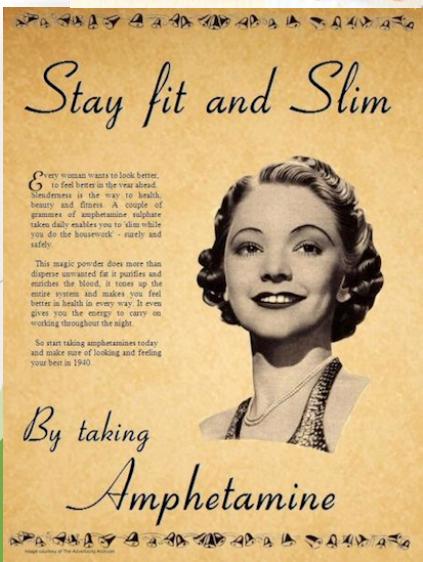
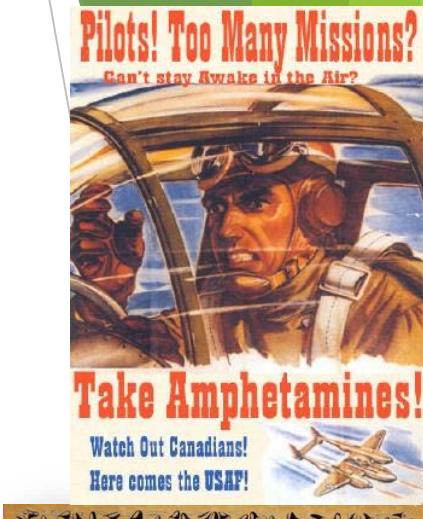
Akut hatások

- ▶ eupória; intravénás beadás után ez annyira intenzív lehet, hogy orgazmushoz hasonlónak írják le
- ▶ Az alanyok magabiztosak lesznek, hiperaktívak és beszédesek
- ▶ Állítólag a nemi vágyat is fokozzák
- ▶ A fizikai és szellemi fáradtságot is csökkentik → narcolepsia ellen (VIDEO) (valamint korábban katonáknak)
- ▶ Jelentős anorexia-t okoznak → étvágy csökkentő (korábban)
- ▶ Szellemi teljesítményt fokozzák → attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) -ban gyerekeknek (Ritalin)



Mellékhatások

- ▶ „diszkó-drogok” (csökkentik a hővesztést+tánc=hyperthermia!)
- ▶ Szorongás, idegesség
- ▶ Ingerlékenység
- ▶ Nyugtalanság, ahogy az energiaraktárak kiürülnek
- ▶ Nagy dózisokban pánik és üldözési mánia (paranoia)



Krónikus hatások, tolerancia, függőség

Krónikus hatások

- ▶ Hosszantartó használatuk neurotoxikus
 - ▶ Szerotoninerg, dopaminerg neuronok pusztulása
 - ▶ Feltehetően reaktív metabolitok felhalmozódása miatt (+ a tartós magas láz)
- ▶ amphetamine pszichózis ~ skizofréniás roham (néhány nap után is alakulhat ki)
- ▶ Tolerancia hamar kialakul az eupóriás és étvágycsökkentő hatásra más hatásokra lassabban

Elvonási tünetek

- ▶ Mély alvás, majd ébredés után:
- ▶ Letargia
- ▶ Depresszió (öngyilkossági gondolatok is)
- ▶ Szorongás
- ▶ éhség
- ▶ nincs egyértelmű fizikai és pszichés függőség



MDMA intoxikáció kezelése

supportiv terápia:

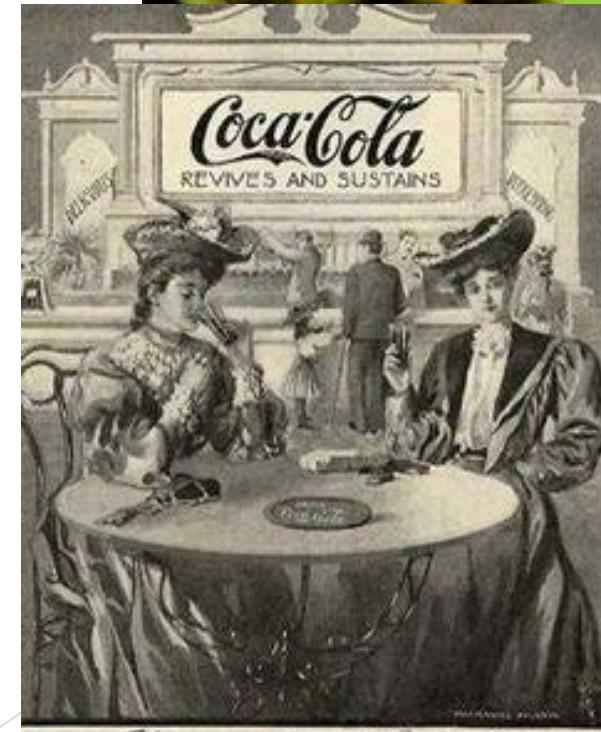
- ❖ agitáció/konvulziók: *diazepam*
- ❖ gyomormosás aktív szénnel
- ❖ ventilláció biztosítása
- ❖ hypotenzió: folyadék-, ion pótlás
- ❖ hőmérséklet kontroll: 42° C fölött nincs túlélés!
(hűtőtakaró; jégtömlő; jéghideg infúzió stb.)
- ❖ neuromuscularis blokád: *dantrolen* (gátolja a Ca⁺⁺ release-t SR-ből)
- ❖ metabolikus acidosis (arrhytmák) →
nátrium bikarbonát - glucose-insulin terápia
- ❖ DIC: súlyos vérzés - alvadási faktor pótlás

specifikus terápia

szelektív 5-HT₂ receptor antagonist: ketanserin
- chlormethiazole (sedato-hypnoticum) ÉS gátolja thermogenesist

Kokain történelem

- ▶ kóka cserje (Erythroxylon coca) - Andok hegység
- ▶ Inkák - az első feljegyzett dopping szer (levél rágás)
- ▶ 1860 - kokain izolálása
- ▶ Freud tesztelte a betegein és a családján és 1884-ben írt is róla egy nagy hatású monográfiát, hogy szorgalmazza pszichostimulánsként való felhasználását
- ▶ Szemész kollégája fedezte fel helyi érzéstelenítő hatását (pupilla tágítóként használták szemészeti szempontból)
- ▶ A kokain az első Coca-cola összetevője volt, amit 1886-ban John Stith Pemberton gyógyszerész talált fel



X30197

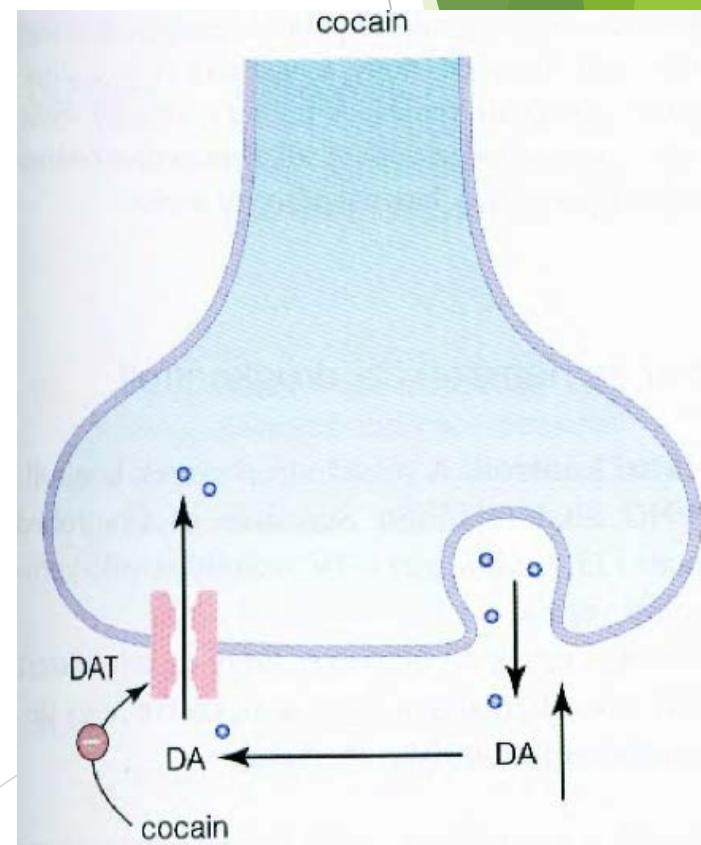
John Stith Pemberton
Inventor of Coca-Cola in 1886

Historic Personalities

R Take one glass of Coca-Cola when weary with shopping. It imparts energy and vigor.

Kokain hatásmechanizmusa

- ▶ gátolja a dopamin reuptake-et (= dopamin-transzporter DAT)
→ mezolimbikus pálya aktiválása
- ▶ 5-HT₃ antagonistá → nem ismert a szerepe)
- ▶ 5-HT₂ agonista → mozgás-aktiváló
- ▶ σ-receptor agonista → euphoria
- ▶ Na-csatorna blokkoló → helyi érzéstelenítő



A kokain hatásai

Kokain = „szuperamfetamin”

❖ Akut hatások: hasonlóak az amfetaminokhoz

- euphoria
- hiperaktivitás
- fáradtság csökkentése
- anorexia

❖ hasonlóan „Kokain pszichózis”

- élénk képek
- akusztikus érzéki csalódások
- taktilis érzéki csalódások



Relative Risk
of addiction
(RRA): 5
(5-ös skála)

❖ erős pszichés függőség („kokain vágy”)

❖ súlyos fizikai függőséget nem okoz, de elvonási tünetek: (mint amfetaminnál) kimerültség, aluszékonyság, depresszió, bradikardia

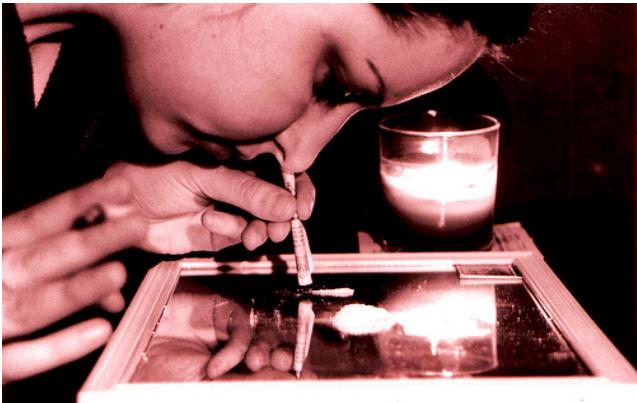
❖ tolerancia kialakulhat

❖ Kokain szippantóknál:

- gyakori orrvérzés
- krónikus rekedség
- orrsövénygyulladás súlyos esetben az orrsövény átfúródása

Kokain nagy dózisban

- ▶ remegés és görcsök
- ▶ respiratorikus és vasomotoros depresszió
- ▶ Perifériás szimpatomimetikus hatások:
 - ▶ tachycardia
 - ▶ vasoconstrictio
 - ▶ vérnyomás emelkedés
- ▶ A testhőmérséklet növekedhet



Main physiological effects of
Crack cocaine

Systemic:

- Increased temperature

Pupils:

- Dilatation

Sense of balance:

- Vertigo

Blood vessels:

- Constriction
- Increased blood pressure

Heart:

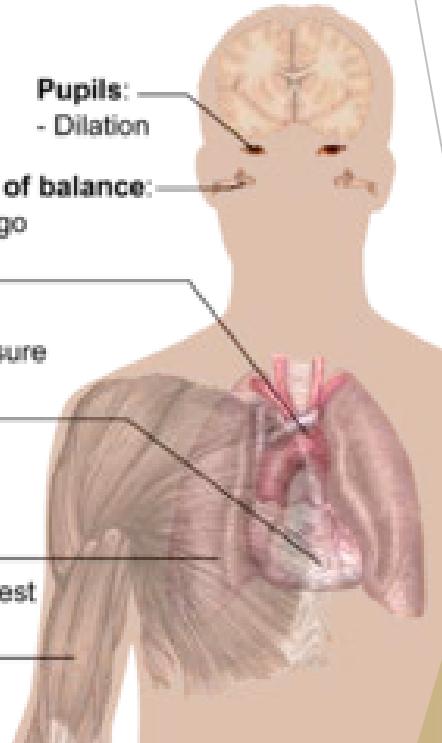
- Increased heart rate
- Risk of cardiac arrest

Lungs:

- Risk of respiratory arrest

Muscles:

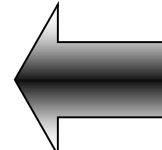
- Tremor
- Twitches



KOKAIN TÚLADAGOLÁS

- ❖ nagy lipidoldékonyiságú formával („crack”)
 - ❖ keringés összeomlása
 - ❖ ritmuszavar
 - ❖ infarktus
 - ❖ ischaemiák
 - ❖ görcsök
 - ❖ stroke
 - ❖ migrén
 - ❖ hipertermia
- KIR tünetek
szorongás
paranoia
halálfélelem
Halálos kimenet

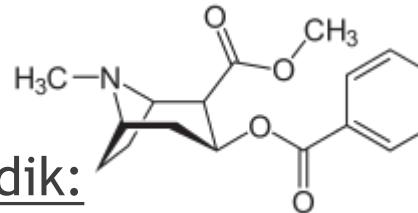
légzésdepresszió
orrverzés
fejfájás
fáradtság/depresszió
rekedtség
keringési zavarok



Diagnosztikus
értékű
tünetegyüttetés

Adagolási utak, farmakokinetika

A kokain több helyről is könnyen felszívódik:



- ▶ coca-levél vagy -paszta (durva kivonat) rágása
- ▶ intranasálisan (szippantás - sniff)
- ▶ intravénásan
- ▶ inhalálva (''crack'') kokain+NaHCO₃= szabad-bázis, ami elpárolog kb 90°C-on, → el lehet szívni – gyors hatás)



- ▶ A kokain metabolitok lerakódnak a hajban → hajhagymából kimutatható a kokain-expozíció (akár újszülöttben is)



Kokain és terhesség

Terhességi/szoptatási komplikációk:

- ▶ spontán abortus
- ▶ teratogén
- ▶ microcephalia
- ▶ elvonási tünetek az újszülöttben
 - ▶ éles, magas hangú sírás,
 - ▶ remegés,
 - ▶ izzadás,
 - ▶ gasztrointesztinális panaszok



Koffein és Nikotin

Legális stimulánsok

Koffein

- ▶ Metilxantinok:
Természetben előforduló növényi alkaloidok
- ▶ koffein, teofillin, teobromin
- ▶ *Coffea arabica*, *Thea sinensis*,
Theobroma cacao, *Mate folium*, *Guarana*
- ▶ Egy csésze kávé: 85-200 mg koffein
Átlagos koffein fogyasztás italokból kb 200 mg/nap



coffea



tea



guarana



cacao



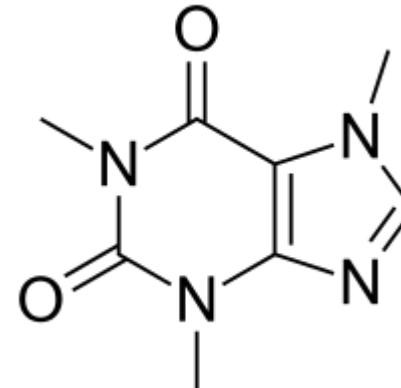
mate folium



Metilxantinok - koffein

► A koffein pszichomotoros stimuláns hatású

- ▶ csökkent fáradtság
- ▶ mentális teljesítmény javul,
- ▶ nincs eupória



► Hatásmechanizmus:

- ▶ nem-szelektív kompetitív adenosin receptor antagonisták
- az A₂-antagonizmus felelős az éberségért
- ▶ nem-szelektív kompetitív foszfodiészteráz (PDE) gátlók
- ▶ IP3 rec antagonisták
- ▶ ryanodin receptor agonisták
- ▶ glicin rec kompetitív antagonisták

PDE-specificitások						
BOTH	1	2	3	10	11	
cAMP	4	7	8			
cGMP	5	6	9			

► A perifériás hatások főleg a szíven, simaizmokon és vesén jelentkeznek.

Gyógyszertárban



Dohány



- ▶ A dohányzás előfordulási gyakorisága világviszonylatban a felnőtt lakosság kb 18%-a, minden egyes dohányosra egy évben 5000 szál cigaretta jut.

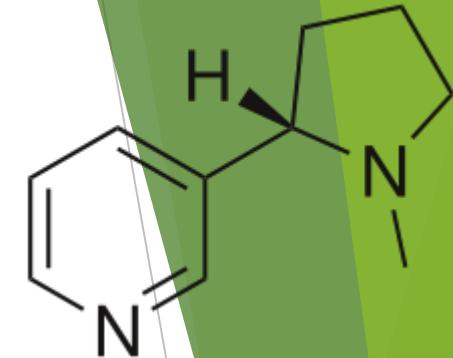
- ▶ A dohányfüst fő, farmakológiaileg aktív összetevője a nikotin, eltekintve a karcinogén kátrányuktól és a szén-dioxidtól.

- ▶ Egy átlagos cigarettából 1-1,5mg nikotin szívódik fel, ami 130-200nmol/l plazma-koncentrációt okoz.



Nikotin - Farmakodinámia

- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ agonizmus a nACh receptorokon, főleg a $\alpha 4-\beta 2$ altípuson →
 - ▶ neurotranszmitter felszabadulást okoz (pl. dopamin (nucleus accumbens) → sóvárgás!)
 - ▶ fokozza a neuronális excitációt
- ▶ Viselkedési szinten, gátló és serkentő hatások keverékét váltja ki
- ▶ A nikotin **pozitív megerősítő** tulajdonságú, mert hat a mezolimbikus dopaminerg pályára; önadagolást is kivált
- ▶ A perifériás hatások ganglion stimulációra vezethetők vissza
 - ▶ tachycardia,
 - ▶ emelkedett vér nyomás
 - ▶ csökkent gastrointestinalis motilitás
- ▶ Tolerancia hamar kialakul



Nikotin - Farmakokinetika

- ▶ Főként a májban metabolizálódik (CYP2A6) 1-2 óra alatt.
- ▶ Inaktív metabolitja, a **kotinin**, hosszú fél-életidejű (18-20h) → dohányzási szokások mérésére alkalmas
- ▶ A nikotin metabolizmusát a mentol gátolja → mentolos cigarettákban → növeli a nikotin fél-életidejét in vivo
- ▶ Toleranciát, **fizikai és pszichés függőséget** (sóvárgást) is okoz.
A hosszú-távú leszokás sikere csak 20%

Dohányzásról való leszokás - nikotin-függőség kezelése

- ▶ Nikotin pótló terápia (rágó vagy tapasz) javítja a leszokás esélyeit
- ▶ Bupropion
 - ▶ Noradrenalin+dopamin reuptake inhibítor (NDRI) → antidepresszáns
 - ▶ Antagonista nikotinos receptorokon → leszokás
 - ▶ Olyan hatékony, mint a nikotin-pótló terápia (de kevésbé, mint a vareniclin)
- ▶ Vareniclin (Champix)
 - ▶ a nagy-affinitású parciális agonista a $\alpha 4\beta 2$ nACH-R-on → nincs dopamin-felszab. → csökkenti a sővárgás és az elvonási tüneteket leszokáskor



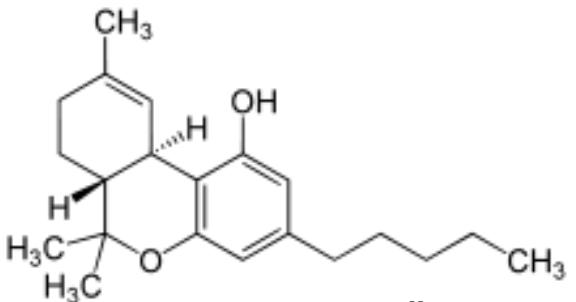
Cannabinoidok

Cannabis sativa L. ssp (variegata indica, sativa stb.)

- ▶ Másnév: fű (angolul is grass), joint
 - ▶ - marijuana
 - ▶ - Ganja, hasis
 - ▶ - spacecake

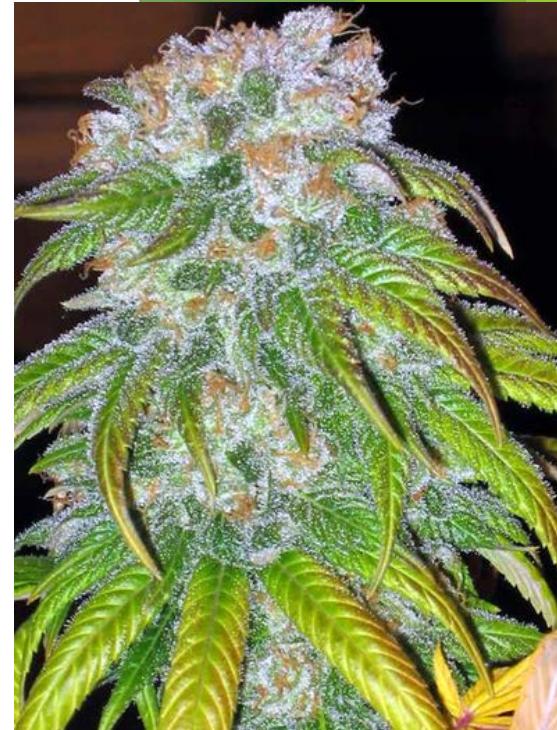


Cannabis



Összetevők:

- ▶ A THC (1-delta-9-tetrahydrocannabinol) felelős a cannabis pszichoaktív hatásaiért
- ▶ A kender növény kb 60 különböző anyagot állít elő, a cannabinoidokat, mint a cannabidiol, cannabigerol, cannabiol sav stb.
- ▶ THC-tartalom:
 - ▶ 0.5-3% cannabis,
 - ▶ hasis (a növény gyantája por formában pipadóhánynak) 2-10%,
 - ▶ hasis olaj (a hasis olajos kivonata) 30-70%



Cannabis

► Hatásai:

- ▶ eupúria, álmoság
- ▶ jókedv, szétesés
- ▶ időérzék elvesztése
- ▶ rövid-távú memória zavarok
- ▶ tanulást gátolja
- ▶ fokozott éhségérzet
- ▶ tachycardia
- ▶ belövellt, vörös kötőhártya



Cannabis

Farmakodinámia

- ▶ Két fajta endocannabinoid receptorunk (mindkettő G_i)
 - ▶ CB1 a KIR-ben,
 - ▶ CB2 T/B-limfocitákon és perifériás idegvégződésekben ↙ antinocicepció
- ▶ endogén cannabinoidok arachidonsav-származékok:
anandamid (arachidonoil-etanolamin), 2-arachidonoil-glicerol,
N-arachidonoil-dopamin (NADA) stb.
- ▶ Rimonabant: szintetikus CB1 receptor antagonista
- ▶ Az endocannabinoid rendszer hatásai:
 - ▶ hippocampalis GABAerg neuronokat befolyásolnak, így szerepük lehet a rövid-távú memóriában és tanulásban → gátolják a tanulást (régi emlékek kitörlése)
 - ▶ növelik az étvágyat
 - ▶ reward-hatások (gyógyszer-kereső magatartás és visszaesés)

Cannabis elvonási tünetek

- ▶ A cannabinist biztonságosnak tartják = kevésbe kevésbé toxikus, mint az alkohol vagy a dohányzás
- ▶ addikció nem alakul ki (ritkán pszichés függőség esetleg)
- ▶ enyhe elvonási tünetek
- ▶ fő veszély:
 - ▶ „belépő”/gateway drog
 - ▶ amotivációs-szindróma

Cannabinoidok potenciális terápiás értéke

Manapság komoly vita van róla, hogy legitimizálják-e az orvosi használatát

Agonisták

- ❖ Intraocularis nyomás csökkenése (glaucoma)
- ❖ Bronchialis simaizom relaxáció (asthma)
- ❖ Antinociceptiv hatás (krónikus fájdalom: fibromyalgia, rheumatoid arthritis)
- ❖ Étvágyfokozó hatás (aids)
- ❖ Anti emetikus hatás (kemoterápia! Nabilone (Cesamet®): thc analog)
- ❖ Izomrelaxáció (sclerosis multiplex)
- ❖ Antikonvulzáns hatás
- ❖ Tourette szindroma („tic”)

Forgalomban vannak: Nabilone (Cesamet®), Dronabinol (=szintetikus THC) (Marinol®), Nabiximol (THC+cannabidiol) (Sativex®)

Antagonista

Rimonabant (Acomplia®) CB₁ antagonista (inverz agonista)

- csökkenti az étvágyat
(fogyasztószer „rizikó” betegeknek: Type 2 DM; >30 kg/m² BMI; dislipidémia)
- csökkenti a dohányosok visszaesését
- mellékhatás: súlyos depresszió, öngyilkosság!! Kivonták a forgalomból

Pszichedelikumok

Hallucinogén szerek

Pszichedelikumok

- ▶ Pszichotomimetikumok = „pszichózist utánzó”
- ▶ másnéven *pszichedelikumok* = „tudat-feltáró”
 - ▶ a psyché (lélek, tudat) és delein (megnyilvánul) = megnyitják a tudatot és az elme kihasználatlan lehetőségeit felfedik
- ▶ vagy *hallucinogén szerek* = hallucinációkat okoznak (nem minden!)

- ▶ *a gondolkodást, érzékelést eltorzítják*
és a hangulatot összetett módon befolyásolják,
- ▶ anélkül, hogy jelentős pszichomotoros stimulációt vagy depressziót okoznának

- ▶ Fontos, hogy a pszichotomimetikus szerek **nem okoznak addikciót**
 - ▶ ezeket a kísérleti állatok nagyrészt nem ön-adagolják!
 - ▶ nem a dopamin-reward rendszeren hatnak
- ▶ **szerotonin receptorokon agonisták és/vagy reuptake gátlók**

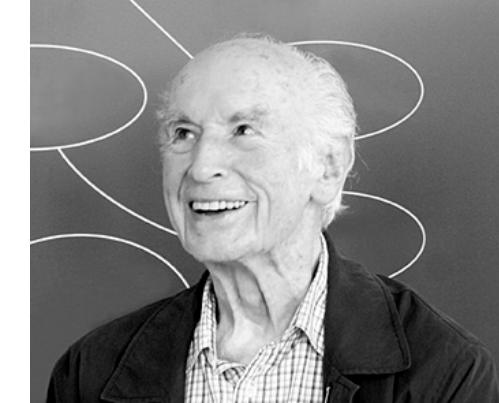
Claviceps purpurea - Ergot

másnév:

- ▶ Secale cornutum
(szószerint: szarvas rozs)
- ▶ gabona parazita gomba
- ▶ Történelem: ergotismus
 - ▶ Szent Antal tüze
 - ▶ gangrénás tünetek
(vasoconstrictio miatt)
 - ▶ Másik tünet-típus:
Szálemi boszorkányok 1692
 - ▶ görcsök, hasmenés,
hányás, hallucinációk,
mánia, pszichózis

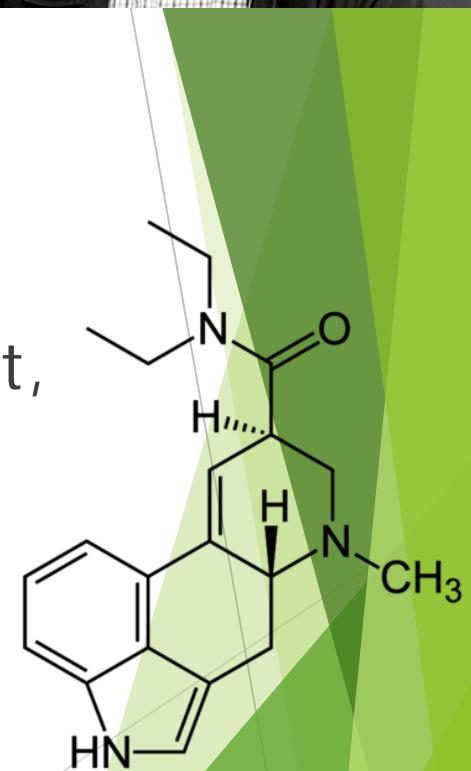


LSD

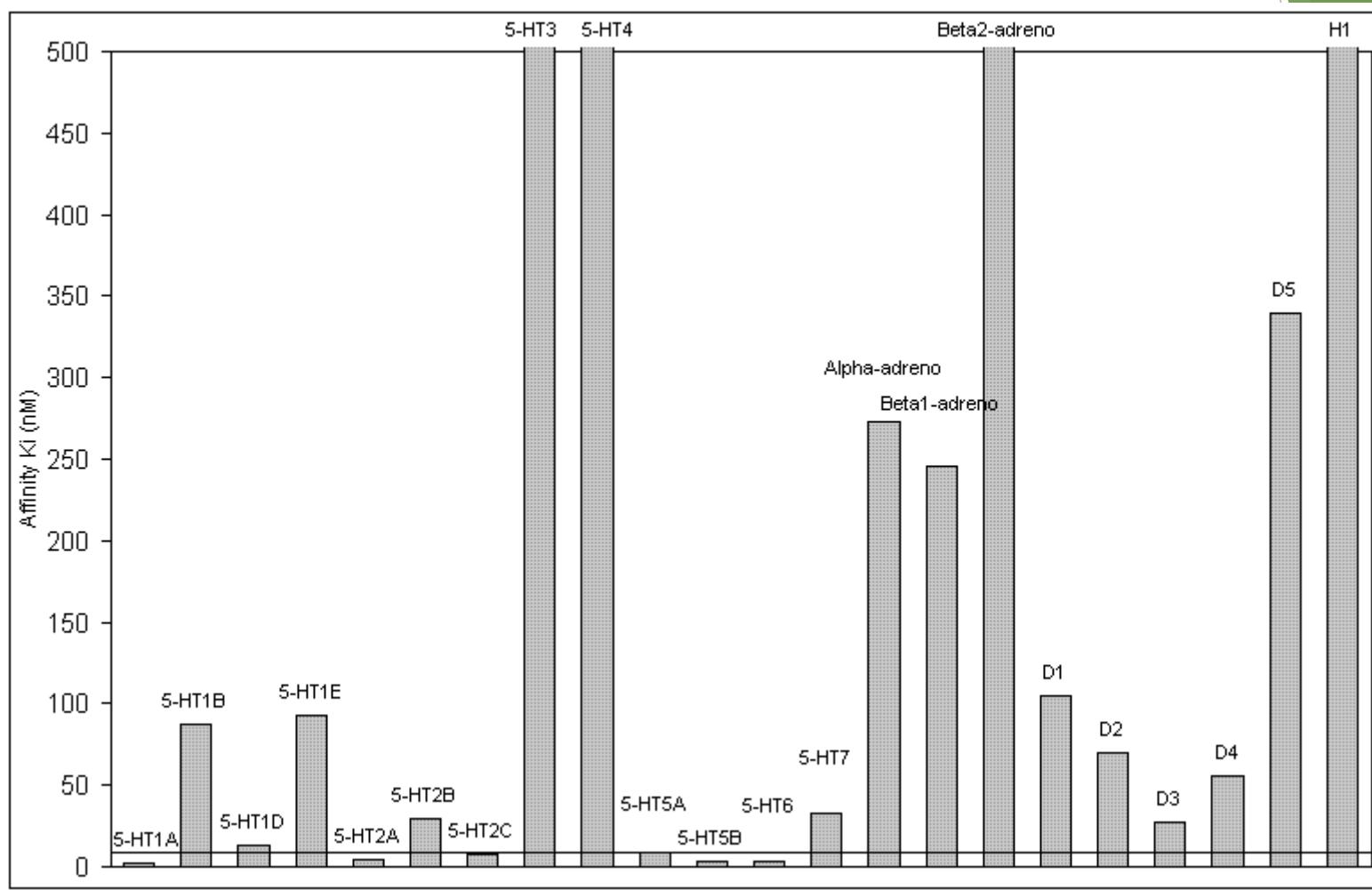


- ▶ Lizerg sav dietilamid
- ▶ - félszintetikus vegyület, **Albert Hoffman**, svéd vegyész szintetizálta
(LSD - Problémás gyermekem c. könyv)
- ▶ - 1943-ban véletlenül próbálta ki (híres jelenet, amikor Hoffman kerékpározik hazafelé a munkából)
 - A CIA igazságszérumként foglalkozott a szerrel
 - A hippik népszerűsítették a '60-as években (Hendrix - Woodstock 1969
Beatles 1967 - Lucy in the Sky with Diamonds ...)

L S D



LSD Hatásmechanizmus



Az LSD disszociációs konstansa különböző receptorokon az alacsonyabb erősebb kötést jelent

A vonal az alkalmi használatú LSD szokásos plazmakoncentrációja → a vonal alatt/közeliében lévő receptorok vehetnek részt a hatásban = 5-HT 1A; 2A ; 2C ;5A stb.

LSD



- ▶ Dózis: mindössze 0.5 ug /kg
- ▶ utcai nevek: acid, paper, Trip
- ▶ vizuális hallucinációk, színek, formák felerősödnek, mozgó tárgyak, kívülről látod önmagadat (deperszonalizáció)
- ▶ Akusztikus hallucinációk, időérzék elvesztése, szinesztézia
- ▶ szédülés, hányinger, remegés
- ▶ „Bad Trip”: Mellékhatások: pánik rohamok, hallucinációk, rémület, halálfélelem,
 - ▶ -> mint akut skizofrénias rohamban
- ▶ Flashback: hónapokkal később a „bad trip” visszatér
- ▶ Függőség ritka, nincsenek elvonási tünetek
- ▶ több szer használata nem jellemző a pszichedlikumokat használókra
- ▶ Terápia: antipszichotikum, ha szükséges

Peyote kaktusz

- ▶ A peyote kaktusz (*Lophophora williamsii*)
„mágikus hatásait” vicsol indiánok
fedezték fel valahol Mexikóban

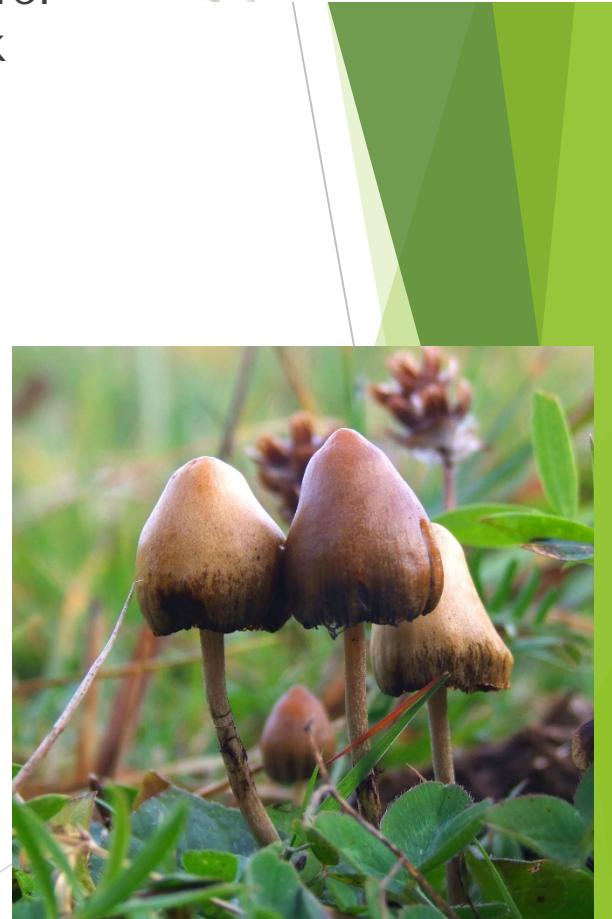


- ▶ Fő aktív összetevője a meszkalin (más kaktuszokban is található)
- ▶ A meszkalin (és a pszilocibin) hatásai nagyjából megegyeznek az LSD-vel, de az élmény kevésbé erős
- ▶ 300-500 mg meszkalin szükséges
- ▶ Fogyasztás: megszárított, felkarikázott kaktusz rágása
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ LSD-hez hasonlóan: szerotonin-rec agonista
 - ▶ ennek bizonyítéka részben a hasonló hatás és a kereszt-tolerancia



Psilocybe fajok

- ▶ Másnév: varázs gomba
- ▶ Aktív összetevő: pszilocibin
- ▶ A története a peyote-hoz hasonló: indiánok fedezték fel a hallucinációkat okozó gombát (teonanacatl= istenek húsa)
- ▶ A pszilocibint is Hoffman izolálta, mint az LSD-t
- ▶ 10-50 mg szükséges, ami 2-5g szárított gombában van meg
- ▶ Fogyasztás: ehető vagy teaként
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ LSD-hez hasonlóan: 5HT-rec agonista
- ▶ Gyógyászati felhasználás: cluster fejfájás



Ayahuasca (ayawaska)

- ▶ Egy főzet, melyet a dél-amerikai őserdőben honos *Banisteriopsis caapi* indáiból és a *Psychotria viridis* cserje leveleiből készítenek a bennszülöttek.
- ▶ Az ayahuasca kecsua szó jelentése kb. „szellemi inda”
- ▶ Hatások:
 - ▶ Misztikus vagy vallási élmények
 - ▶ Lelki megvilágosulás/ébredés ~ újjászületés
 - ▶ Hányás, hasmenés
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ *Banisteriopsis caapi* → b-carbolinok (harmalin és harmin)
 - ▶ erős MAO-A-gátlók (MAO bontaná a DMT-t)
 - ▶ Tetra-hidro-harmin szerotonin reuptake inhibitor is
 - ▶ *Psychotria viridis* → dimetil-triptamin (DMT)
 - ▶ Szerotoninerg hallucinogén
 - ▶ 5-HT_{1A} ← anxiolitikus
 - ▶ 5-HT_{2A} ← pszichedelikus
- ▶ Kísérleti tapasztalatok:
 - ▶ Neurogenezist serkenti
 - ▶ Antiszkémiás hatású



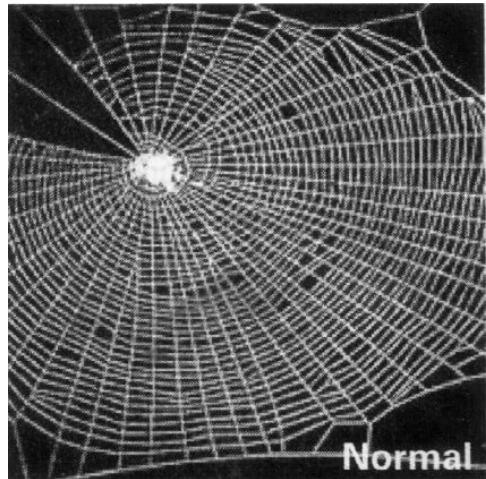
Banisteriopsis caapi



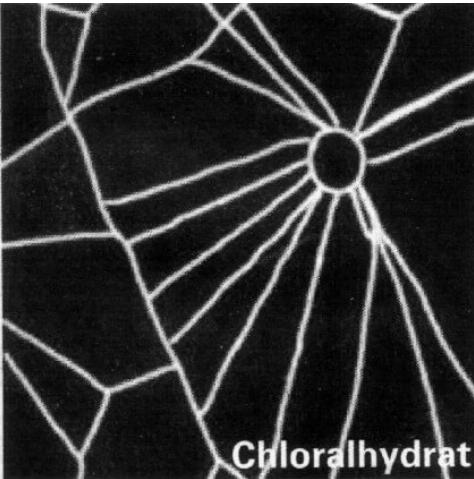
Psychotria viridis



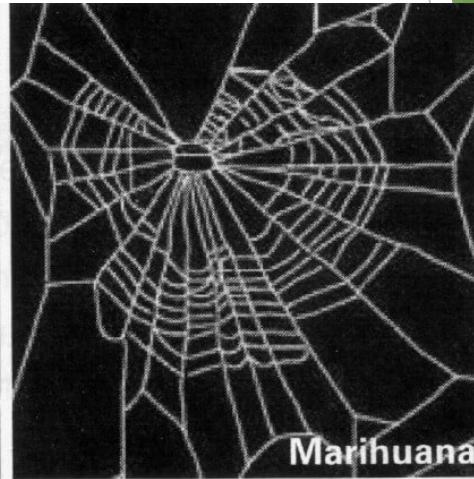
Spider on drugs



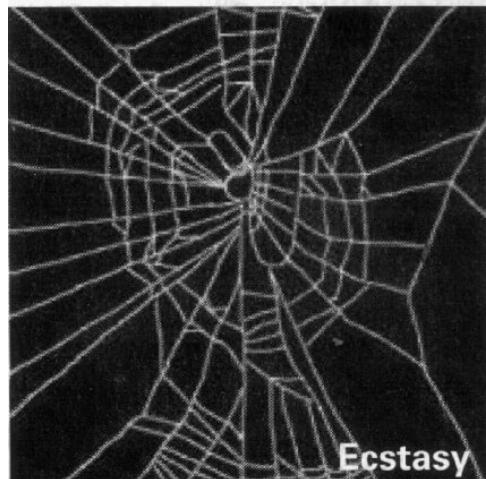
Normal



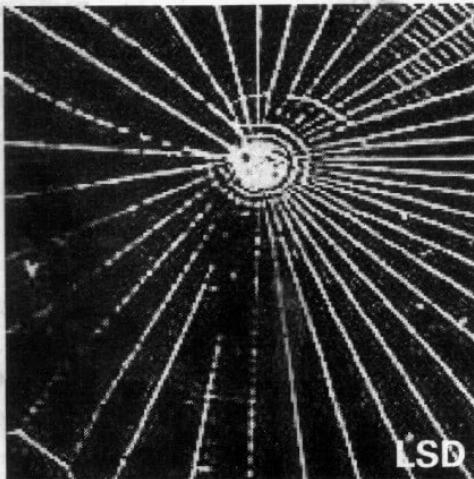
Chloralhydrat



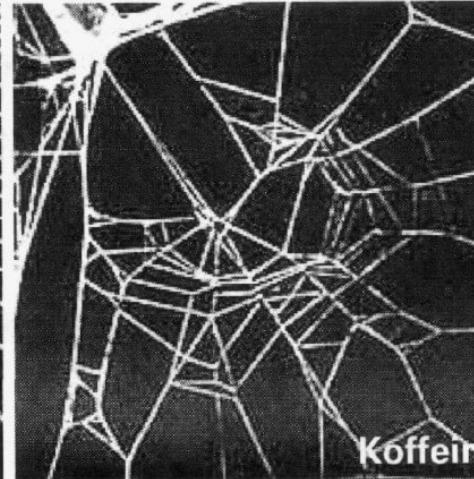
Marihuana



Ecstasy



LSD



Koffein

Centrális és perifériás vázizomrelaxánsok

Centrális vázizomrelaxánsok

Az izomtónus

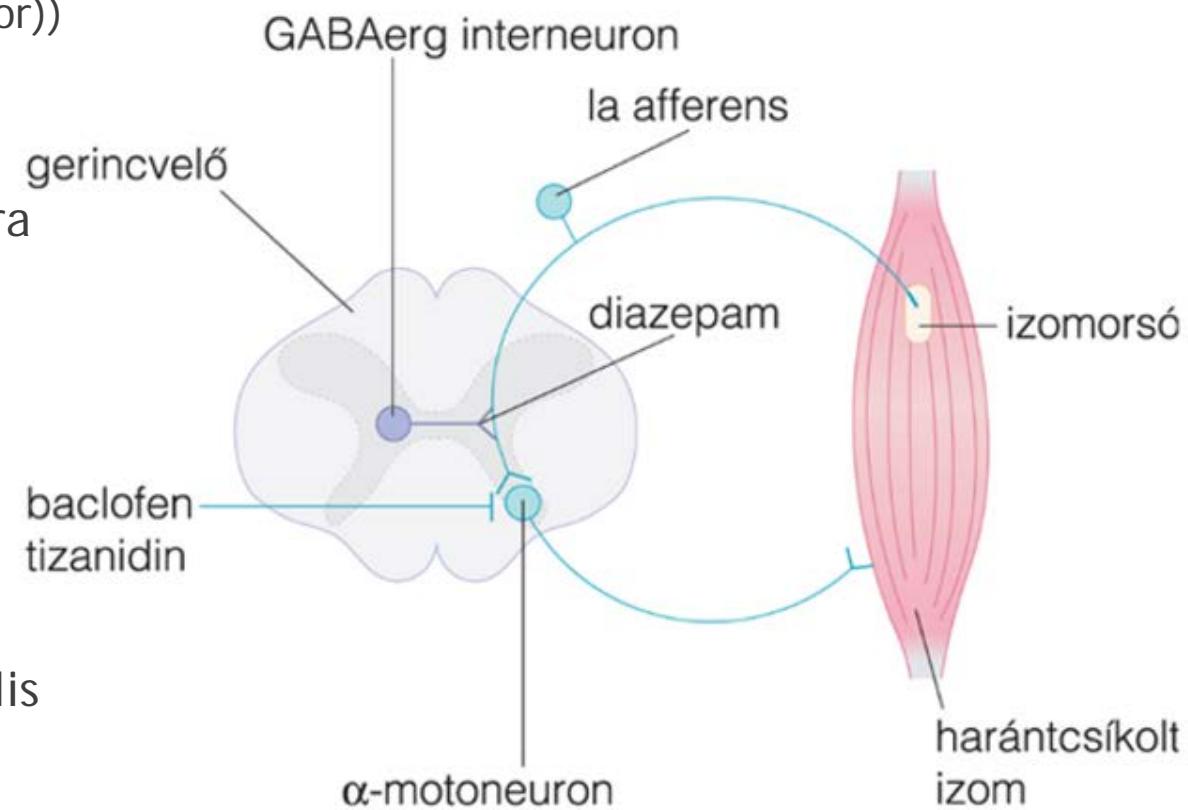
- Izomtónus: nyújtási, myotaticus vagy proprioceptív reflex (monosynaptic)
- Ia típusú primer afferens neuronok (az izomorsóktól a gerincvelő mellső szarvába szállít információt)
- Glutamáterg (serkentő) szinapszis
- efferens α -motoneuronokkal (a gerincvelő mellső szarvából szállít információt vissza az izom neuromuskuláris funkciójába (n-ACh receptor))

Spasticitás: a vázizomtónus szabályozásának krónikus zavara

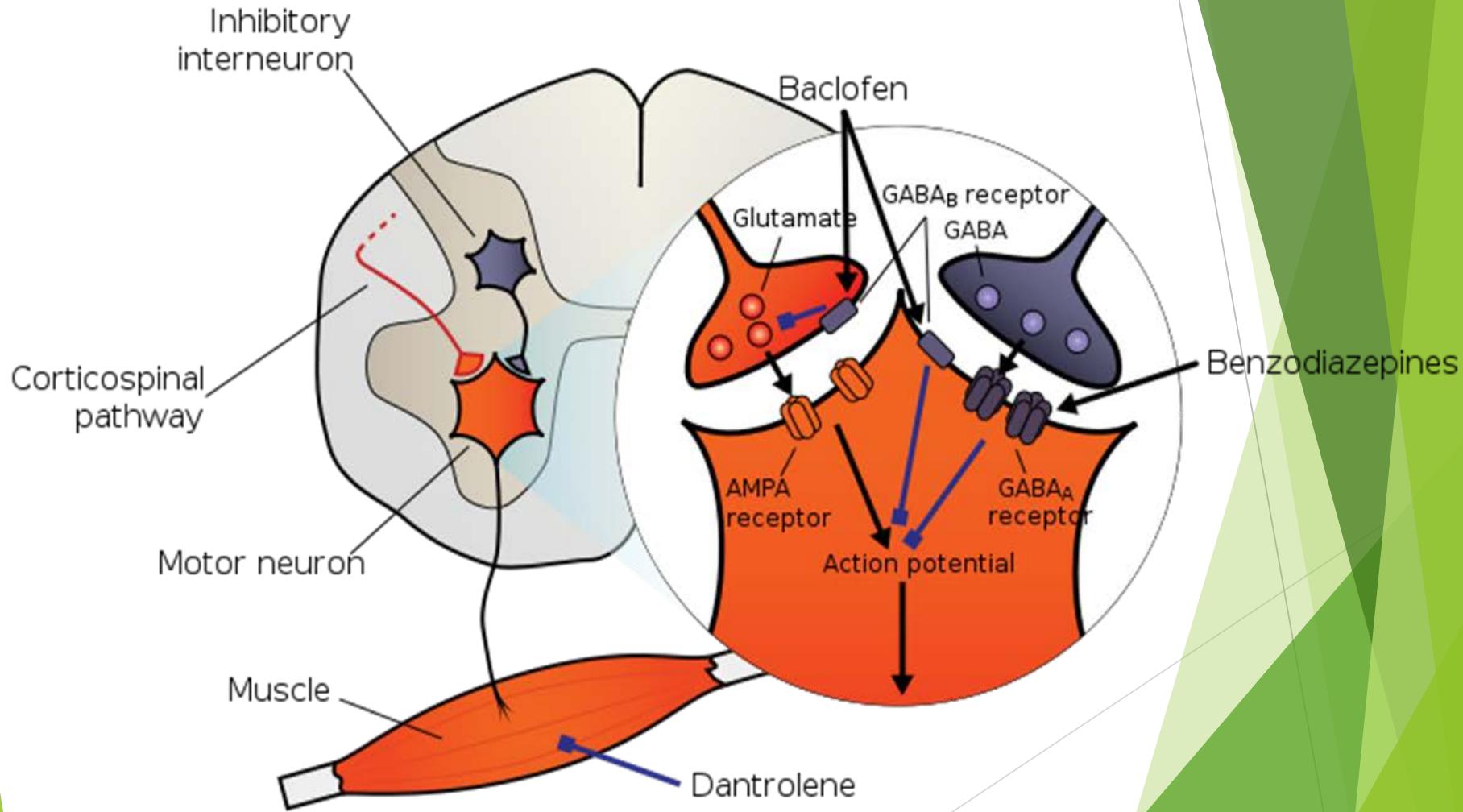
gátló motoros pályák sérülése miatt (GABAerg interneuron)

(pl. stroke, krónikus gyulladás, demyelinisatios kórképek (Sclerosis Multiplex))

akut izomspasmusok: reverzibilis (pl. trauma, gyulladás miatt)



Egyéb motoros pályák - akaratlagos mozgatás



A centrális izomrelaxánsok fogalma, hatásmechanizmusa és indikációi

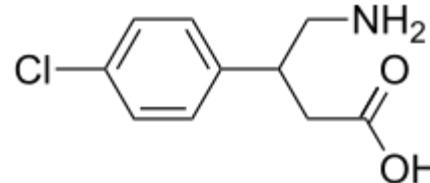
CÉL: a vázizomzat alaptónusának csökkentése, ami az *a-motoneuronok gátlásával* érhető el.

- ▶ a serkentő transzmitter (elsősorban glutamát) felszabadulásának csökkentése
- ▶ γ-aminovajsavval (**GABA**) működő gátló interneuronokból felszabaduló GABA hatásának potencírozása

Indikációk:

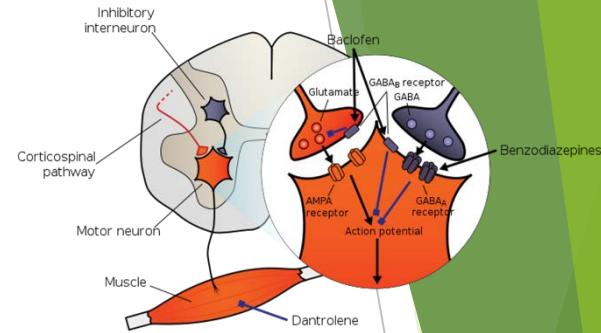
- ▶ görcsös izom tónusos állapotokban, mint epilepszia, sclerosis multiplex, görcsös bénulás, stroke utáni izomrigiditás
- ▶ valamint akut izomgörcsök esetén pl. gerincvelő sérülés, gerincvelő-gyulladás (myelitis), gerinc-sérv (discus hernia)

Csak spasticitasban hatékony szerek



Baclofen

- ▶ szelektív agonista a GABA_B receptorokon (főleg preszinaptikusan, serkentő neuronokon)
 - ▶ Gi jelátvitel & K^+ csatornákat nyit & Ca^{2+} -csat zár → hyperpolarisatio & Ca^{2+} beáramlás csökken → serkentő neurotranszmitter felszabadulás csökken (glutamát)
- ▶ monosynapticus (myotaticus) és a polysynapticus (flexor-) reflexeket egyaránt gátolja
- ▶ nociceptív afferensekre is hat (a gátló neurotranszmitter P-anyag által)
- ▶ orálisan is jól felszívódik, fél-életideje 3-4 óra



Kipróbálás alatt

Gabapentin

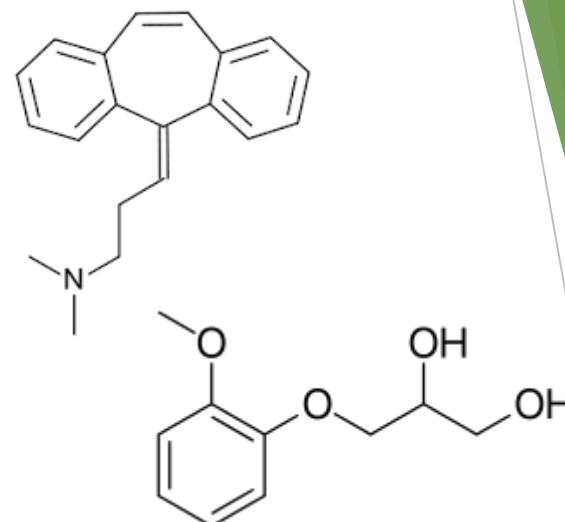
Progabid

Glicin

Elsősorban akut izomspasmusokban hatékony szerek

Cyclobenzaprin

- ▶ Hatásmechanizmus: ismeretlen
 - ▶ 5HT2 receptor antagonista az agytörzsben
- ▶ Antimuszkarin mellékhatásai vannak



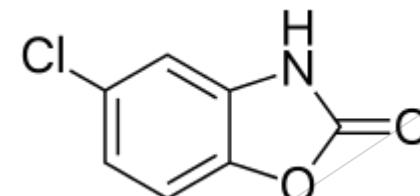
Guaifenesin

- ▶ im. vagy iv. injekcióban izomrelaxáns
 - ▶ NMDA-antagonista hatás miatt
- ▶ orálisan köptető hatású: növeli a bronchus szekréciót és csökkenti a szekréatum viszkozitását



Chlorzoxazon

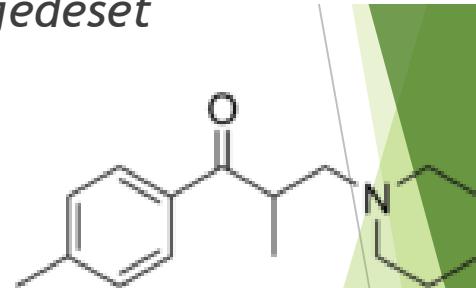
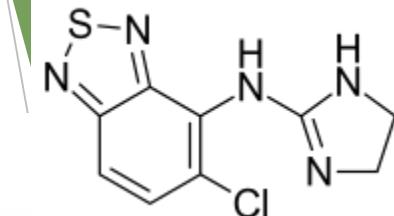
- ▶ Ismeretlen mechanizmussal gátolja a gerincvelőt
- ▶ Szokásos napi adagja 3 × 250 mg



Spasticitasban és akut izom-spasmusokban egyaránt hatékony szerek

- ▶ Diazepam (Szokásos napi adagja 5-20 mg 2-4 részre elosztva) (lásd 1. szeminárium)
- ▶ Tizanidin (clonidinhez hasonló, α_2 -agonista)
- ▶ Tolperison (Mydeton, Miderizon; 3x50-150 mg)

Feszültségsfüggő Na⁺-csatornákat blokkolja, mint a helyi érzéstelenítők, gátolja az akcióspotenciál terjedését

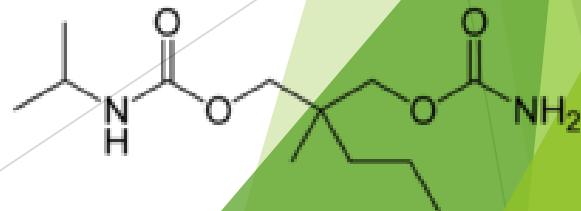


- ▶ Carisoprodol (Scutamil C tbl), Meprobamat

Mind a carisoprodol, mind a meprobamat abúzuspotenciállal rendelkező szer.

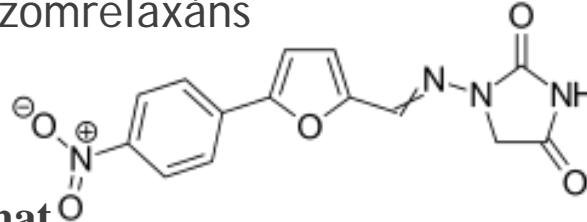
hatásmechanizmus:

nem teljesen ismert
meprobamat GABA-A- agonist



Egyéb, fokozott izomtónust csökkentő szerek

- ▶ támadásponjtát tekintve „perifériásan ható” izomrelaxáns, de indikációi alapján centrális izomrelaxáns



Dantrolen

- ▶ közvetlen hatású: az izomroston hat
- ▶ rianodin receptor gátló = gátolja a Ca²⁺ felszabadulást a szarkoplazmatikus retikulumból
→ izomösszehúzódást csökkenti.

Indikációk:

- ▶ malignus hypertermia kezelésére kiváló (pl depolarizáló perifériás izomrelaxánsok és inhalációs általános érzéstelenítő mellékhatása)
- ▶ minden egyéb hyperthermia kezelésére is kiváló, mint például szerotonin szindrómában (pl. antidepresszánsok, KIR stimulánsok/pszichedelikumok mellékhatása)

- ▶ Orálisan és intravénásan is adható.
Orálisan kb harmada szívódik fel.
- ▶ Fél-életidő 8-9 óra.

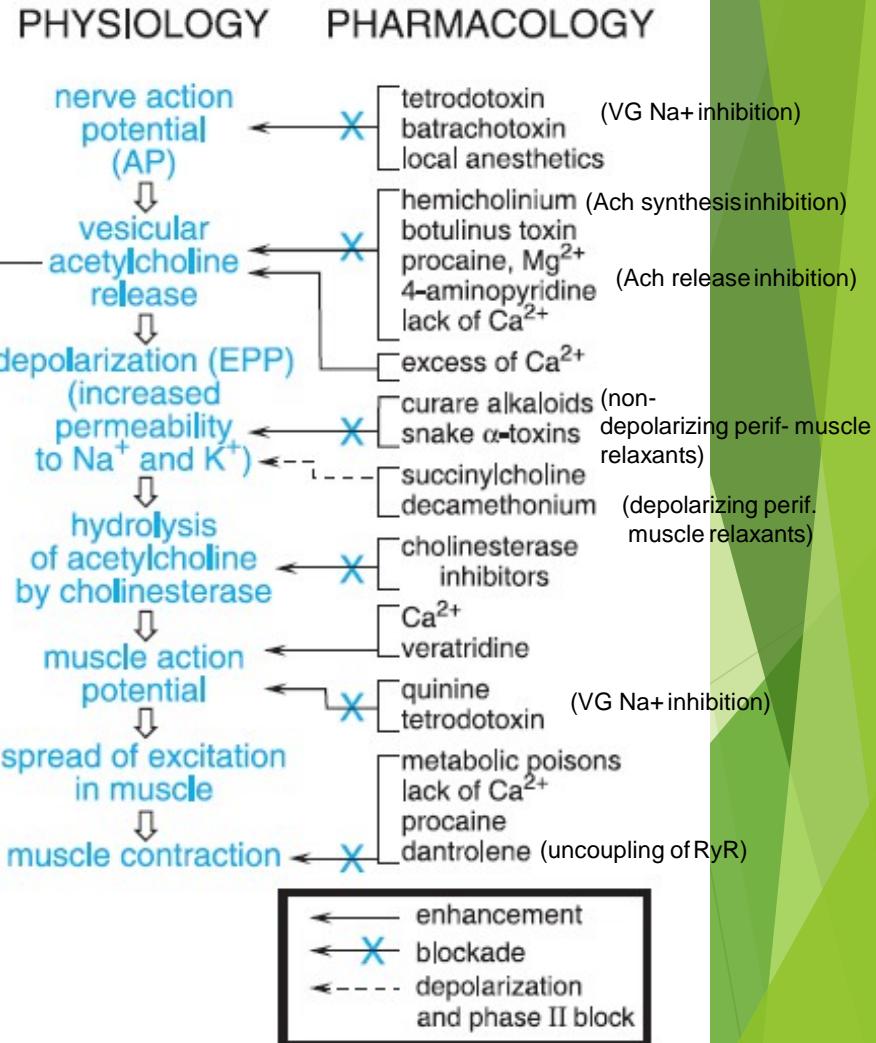
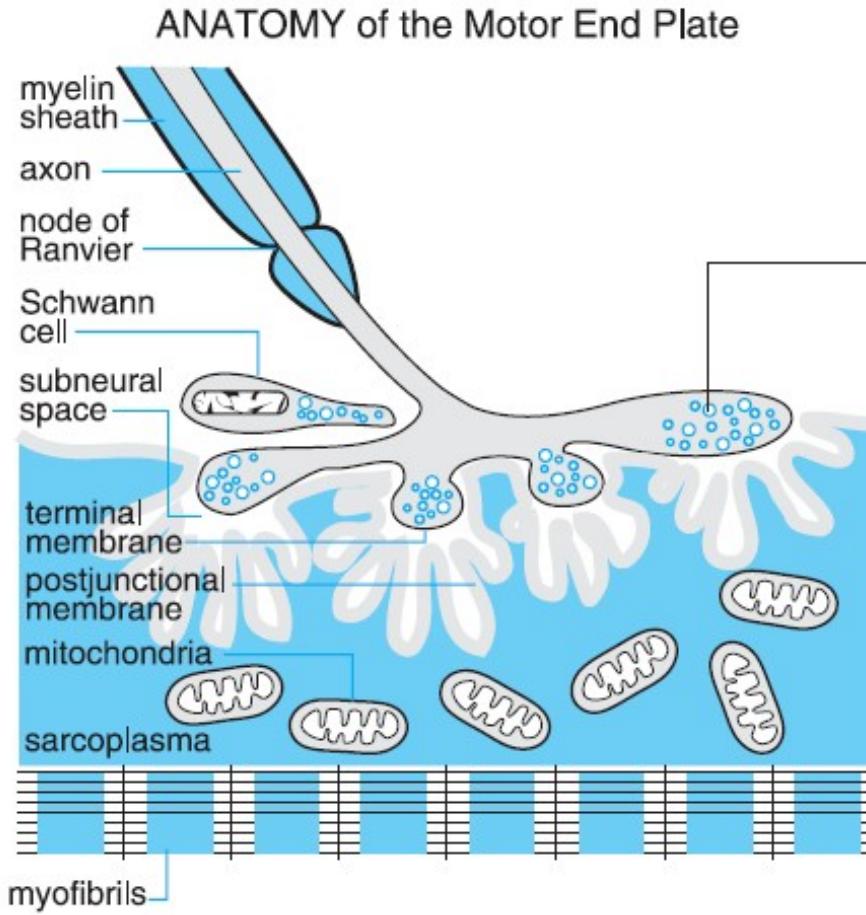


Botulinum toxin - neurotoxikus protein

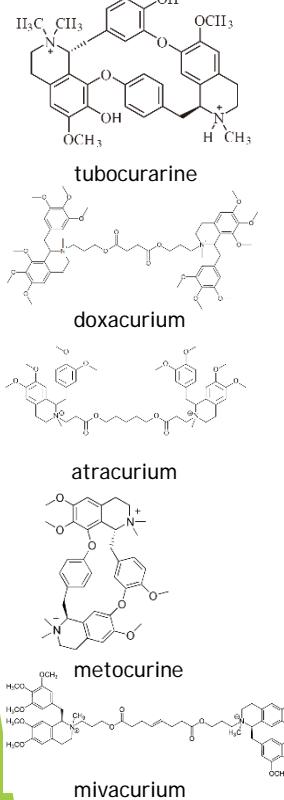
Clostridium botulinum baktérium, kolinerg szinapszisokban, illetve junctiókban gátolja az acetil-kolin exocytosissal történő felszabadulását

Perifériás vázizomrelaxánsok

Perifériás izomrelaxánsok



Periferal muscle relaxants



Definíció: perifériásan hatnak, gátolják a neuromusculáris junctio-t

Két fő csoport:

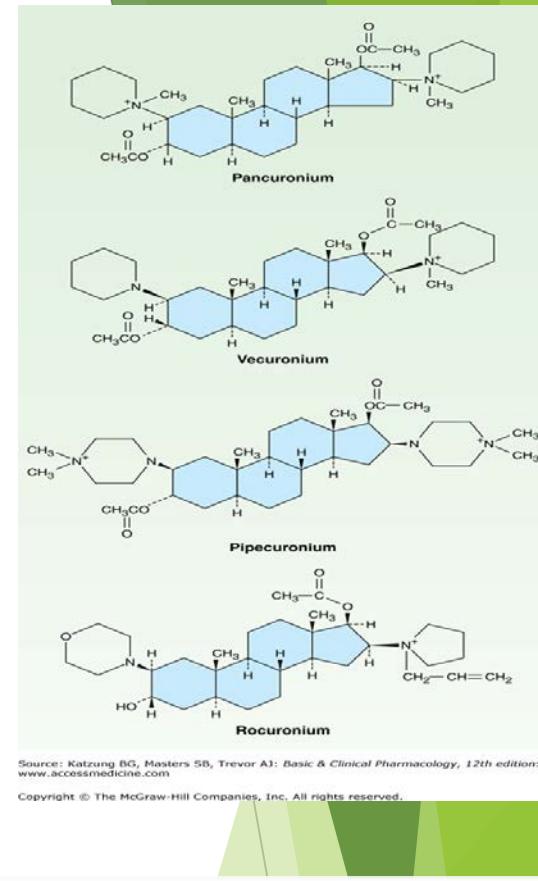
Nem depolarizáló szerek

Izokinolin származékok

- Tubocurarine
- Doxacurium
- Atracurium
- Metocurine
- Mivacurium

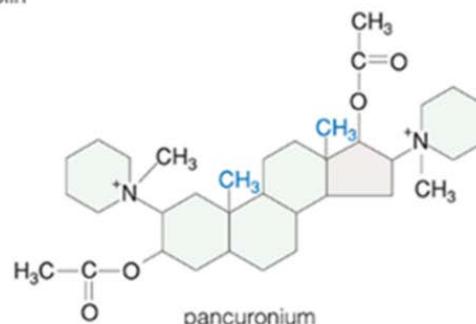
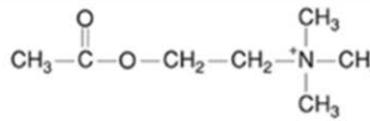
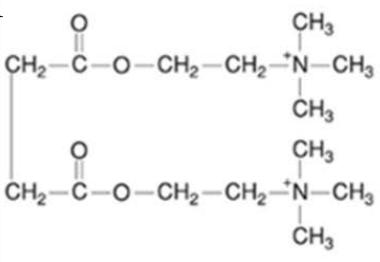
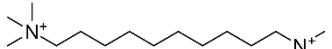
szteroid szárm.

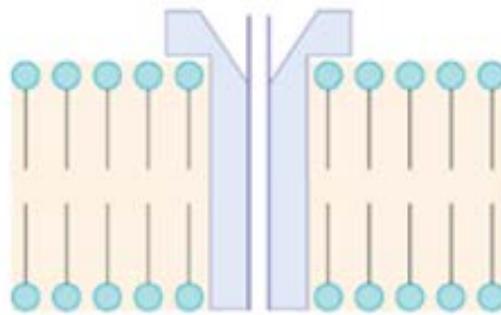
- Pancuronium
- Pipecuronium
- Rapacuronium
- Rocuronium
- Vecuronium



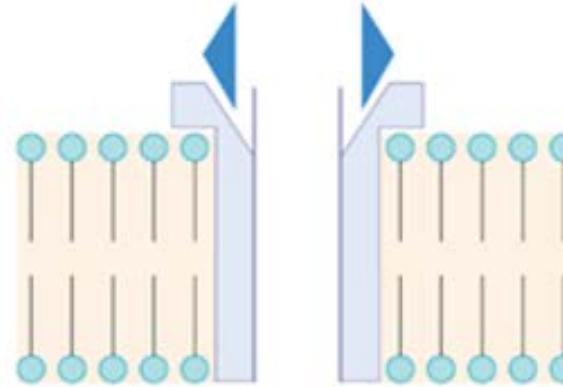
Depolarizáló szerek

- Suxamethonium (Succinylcholine)
- Decamethonium

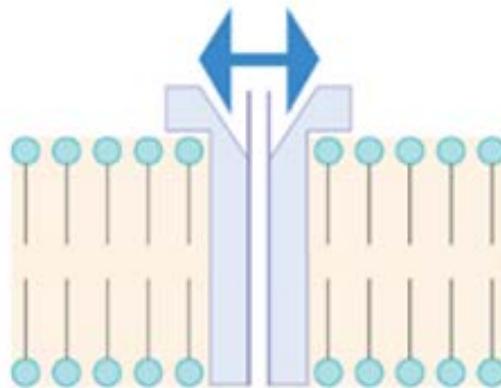




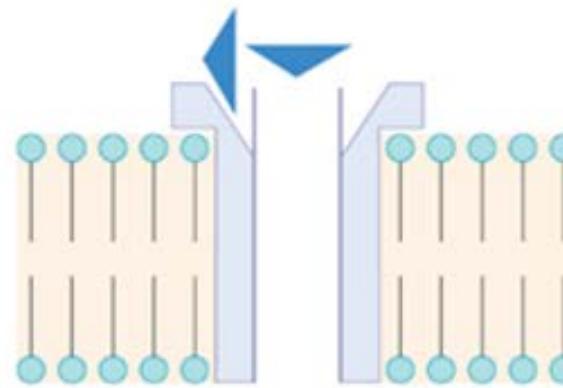
a zárt csatorna



b nyitott csatorna



c nem depolarizáló
izomrelaxáns hatása



d depolarizáló
izomrelaxáns hatása

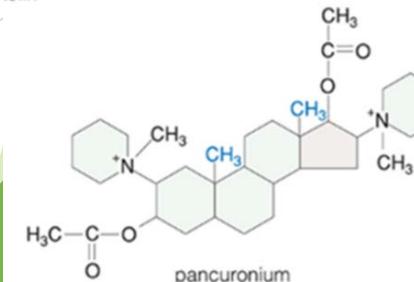
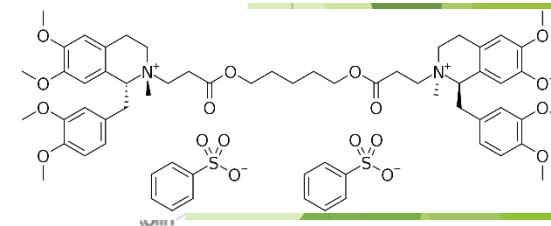
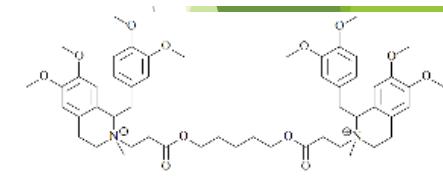
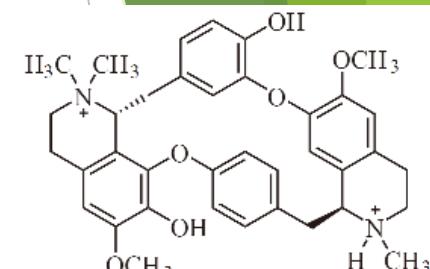
Hatások

- ▶ Nem minden izom ugyanannyira érzékeny a blokádra.
- ▶ kicsi és gyorsan összehúzódó izmok bénulnak először
- ▶ Légzőizmok bénulnak utoljára és állnak helyre először

Perifériás izomrelaxánsok

- Nem-depolarizáló izom relaxánsok
 - kompetitív antagonisták a vázizom típusú nAch Receptoron
 - szerkezetileg hasonlítanak az ACh-ra
 - antidotum: ACh szint emelése
pl. kolinészteráz bénítókkal (pl. physostigmin, neostigmin)
 - petyhüdt bénulás
 - adagolás: i.v.
 - nagyon vízoldékonyak → vér-agy-gáton nehezen jutnak át

- d-tubocurarin (curare)
 - nyíl méreg, gátolt mozgatórendszer – de! érintetlen érzékszervi működés
 - nincs enterális felszívódás
 - hypotensio (szimp.ggl.blokk miatt)
- atracurium (Tacrium®)
 - spontán elbomlik
 - aktív metabolita: laudanosin (KIR hatások, tachycardia)
- cisatracurium
 - „leggyakrabban használt szer”
 - nincs laudanosin
- pancuronium (Pavulon®)
 - nincs szimpatomimetikus hatás
 - nincs hisztamin-felszabadulás



Perifériás izomrelaxánsok

- Depolarizáló izom relaxánsok (két fázisú gátlás)
 1. Depolarizációs fázis (mint nagy dózisú ACh):
Fasciculatio = rendszertelen fibrilláris izomrángások
 2. Deszenzitizációs fázis: a receptor deszenzitizálódik → bénulás
 - szukcinil-kolin:
 - ultrarövid hatás (5-10 perc - 0,5-1mg/tskg) → folyamatos infúzió
 - BChE/PChE bontja csak (ez nincs a szinaptikus résben csak a vérben) hatás megszűnése: redisztribúció a plazmába (mert ott már alacsony cc)
 - mellékhatások:
 - hyperkalemia (K+ felszabadulás ic. helyről)
 - arrhythmia (digitalis th.)
 - malignáns hyperthermia
 - Indikációk:
 - műtéti relaxáció, immobilizáció
 - endotrachealis intubáció
 - légzés kontrolljára (mellkas fali ellenállását csökkenteni)
 - görcsröhamok kezelésére

