



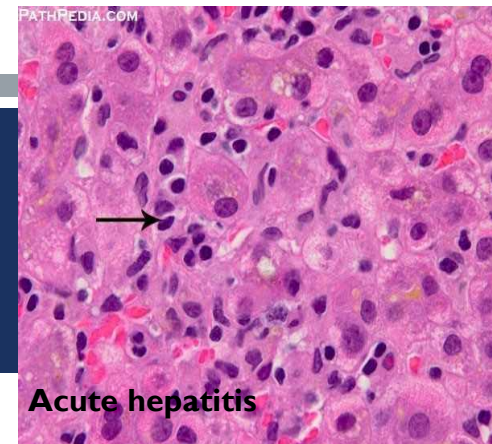
AZ EMÉSZTŐRENDSZER GYÓGYSZERTANA

MÁJ- ÉS EPEMŰKÖDÉSRE HATÓ
GYÓGYSZEREK

A MÁJ FUNKCIÓI

- A köztianyagcsere legfontosabb szerve
- Központi szerep:
 - A szénhidrát-, lipid- és fehérje anyagcserében
 - A gyógyszerek és káros anyagok lebontásában, és detoxikálásban
- Az orálisan beadott gyógyszerek először a májba jutnak (első passzázs effektus = *first pass effect*)

A MÁJ BETEGSÉGEI



- Hepatitis = a máj gyulladása
 - különböző vírusok (vírusos hepatitis)
 - toxinok (pl. alkoholos hepatitis)
 - autoimmun (autoimmun hepatitis)
 - örökletes rendellenességek

■ Alkoholos májbetegség

- túlzott alkohol fogyasztás
- zsírmáj (steatosis),
- alkoholos hepatitis,
- cirrhosis.

■ "gyógyszer-indukált" vagy „toxikus” májbetegség

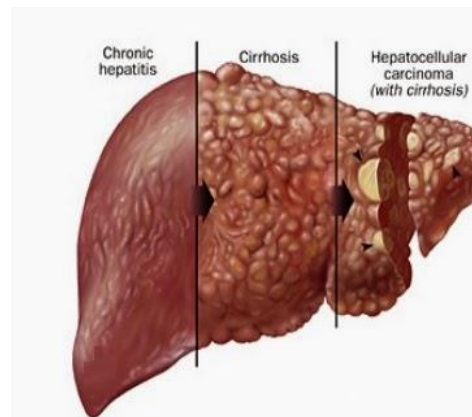
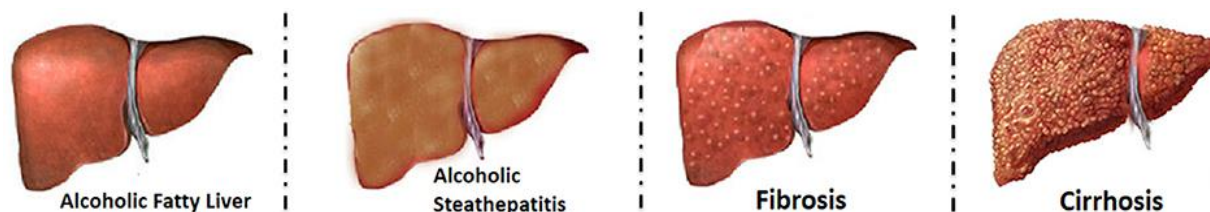
- gyógyszerek

■ Zsírmáj (steatosis)

- Reverzibilis állapot
- Nagy vakuolákba triglicerid felhalmozódás

■ Nem-alkoholos steatosis

- különböző elhízással és metabolikus szindrómával kapcsolatos betegség.

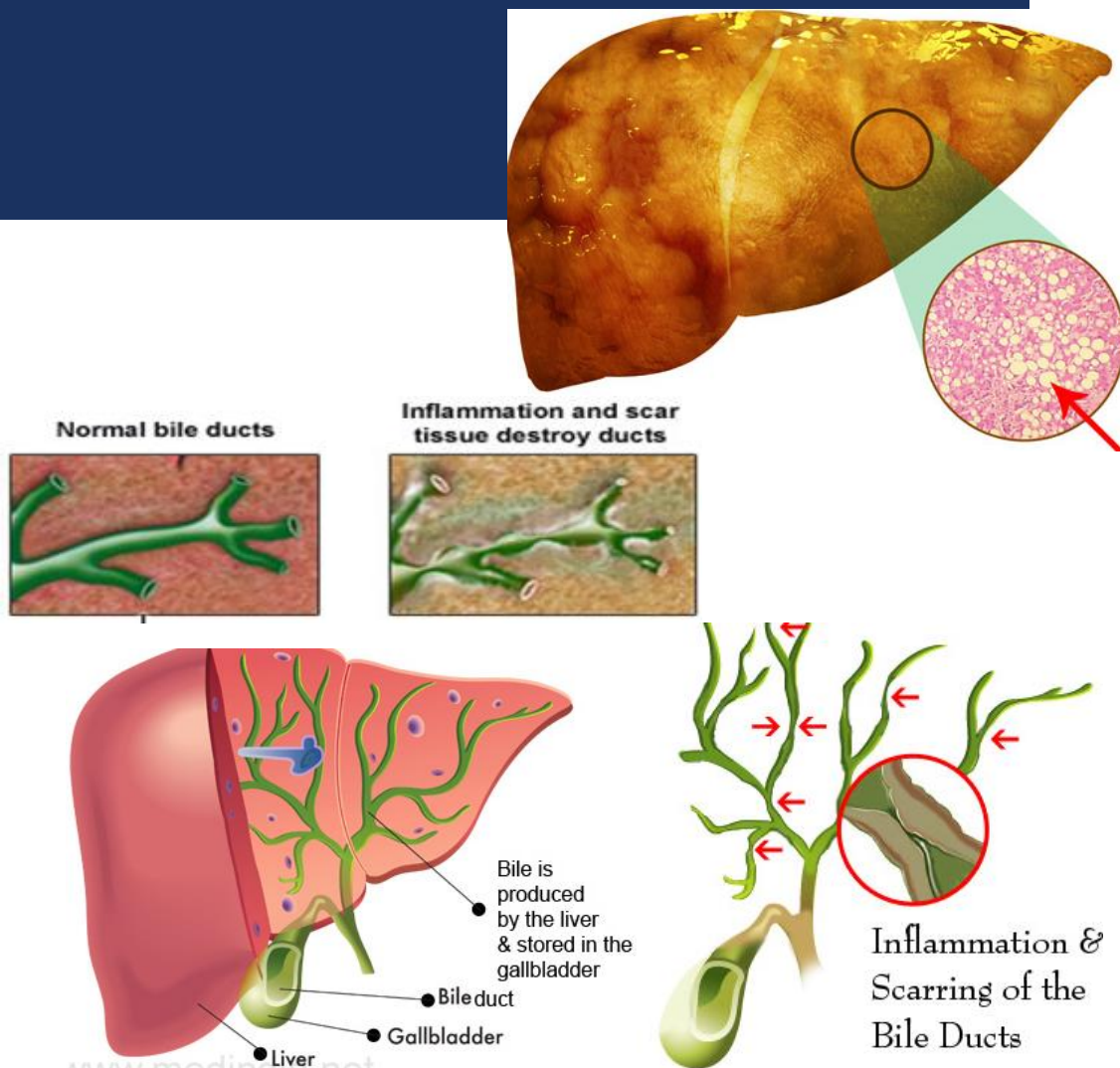


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

©2016
MAYO

A MÁJ BETEGSÉGEI

- Örökletes betegségek
 - Hemochromatosis = vas felhalmozódása a szövetekben
 - Wilson kór
 - alpha 1-antitrypsin hiány
 - II típusú glikogéntárolási betegség=glykogenosis (Pompe-kór)
 - Gilbert kór = genetikai eredetű hiperbilirubinaemia
- Cirrhosis =a májszövetben fibrózis következik be
- Primer rosszindulatú májdaganat
 - hepatocellularis carcinoma és/vagy cholangiocarcinoma
 - angiosarcoma és hemangiosarcoma
- Primer biliáris cirrhosis = az epe kapillárisok súlyos autoimmun betegsége
- Elsődleges szklerózisos cholangitis = az epevezeték krónikus gyulladásos betegsége (autoimmun eredetű)
- Budd–Chiari szindróma
 - A májvénák vagy a vena cava inferior elzáródása következtében kialakult májkárosodás



GYÓGYSZER-INDUKÁLT MÁJBETEGSÉG

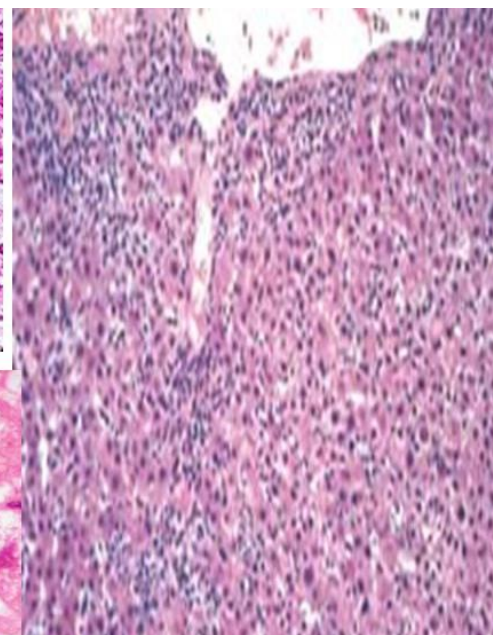
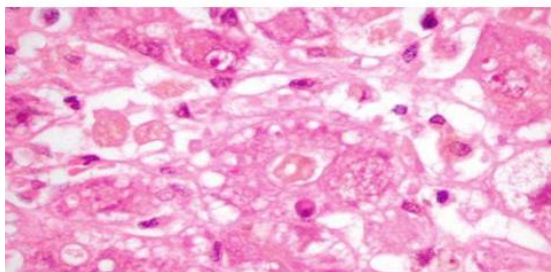
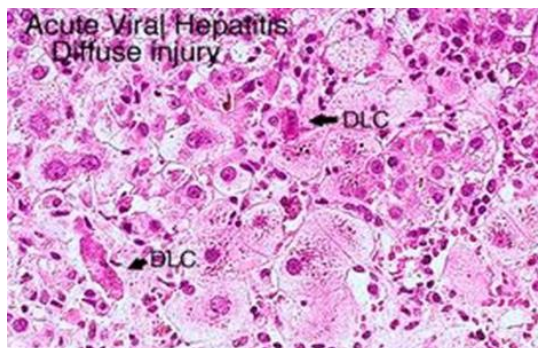
- A májenzim szintek enyhe emelkedése, májbetegség tünetei vagy jelei nélkül
- Hepatitis
- Necrosis
- Cholestasis (csökkent epe szekréció és/vagy epepangás)
- Steatosis
- Cirrhosis
- Kombinált betegség
 - Hepatitis és májsejtek nekrozisa
 - hepatitis és zsírmáj
 - cholestasis és hepatitis
- Fulmináns hepatitis súlyos, életveszélyes májelégtelenséggel
- Budd Chiari szindróma

A MÁJENZIM SZINTEK ENYHE EMELKEDÉSE

- statinok
- egyes antibiotikumok
- egyes antidepresszánsok
- egyes antidiabetikumok
- tacrin
- aszpirin
- quinidine

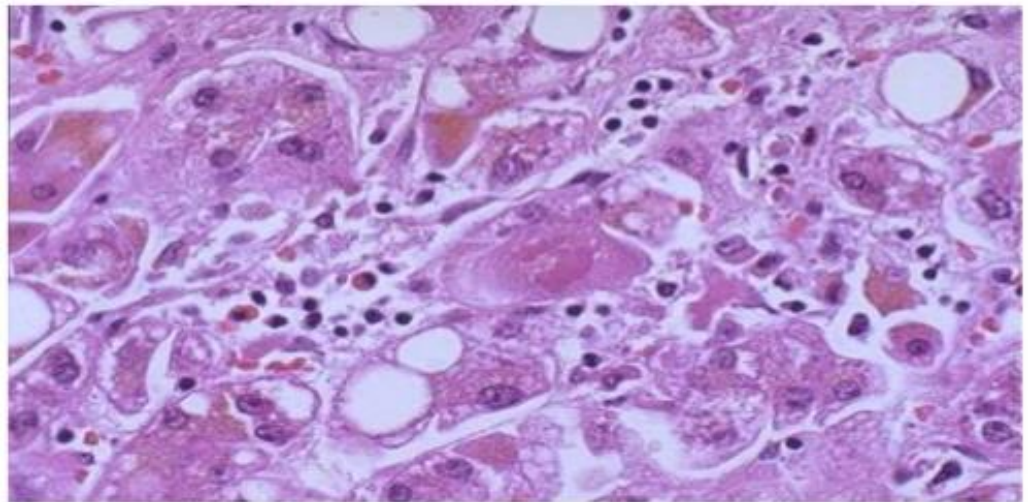
GYÓGYSZER-INDUKÁLT AKUT HEPATITIS

- acetaminophen (akut májelégtelenség/fulminans hepatitis)
- phenytoin
- aszpirin
- izoniazid
- diclofenac
- amoxicillin/klavulán sav
- tetraciklin
- metotrexat
- azatioprin



GYÓGYSZER-INDUKÁLT KRÓNIKUS HEPATITIS

- minociklin
- nitrofurantoin
- phenytoin
- propiltiouracil
- fenofibrát
- metamfetamin ("ecstasy")
- metil-dopa
- dantrolen

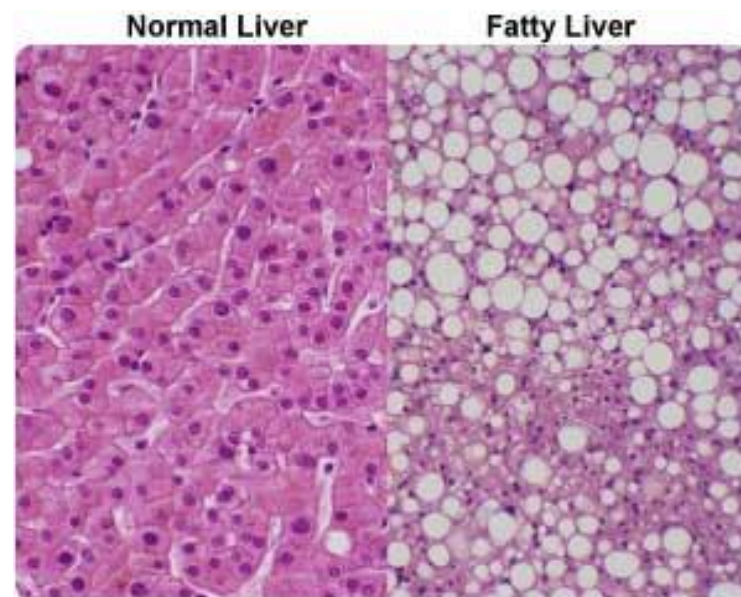


GYÓGYSZER-INDUKÁLT CHOLESTASIS

- erythromycin
- chlorpromazin
- sulfamethoxazole + trimethoprim
- amitriptilin
- carbamazepin
- ampicillin
- ampicillin/klavulán sav
- rifampin
- captopril
- estradiol
- orális anticoncepciensek
- anabolikus szteroidok
- naproxen
- amiodaron
- haloperidol
- imipramin
- tetraciklin
- phenytoin

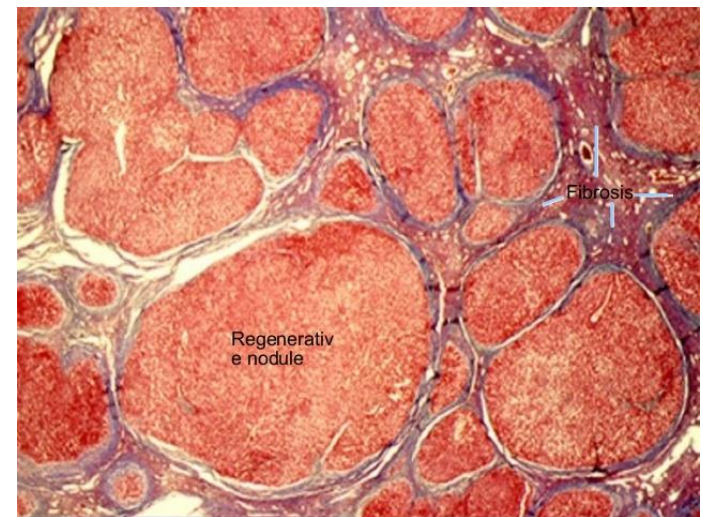
GYÓGYSZER-INDUKÁLT STEATOSIS

- teljes parenterális táplálás
- metotrexat
- griseofulvin
- tamoxifen
- szteroidok
- valproát sav
- amiodaron
- nagy dózisú intravénás tetraciklin vagy amiodaron



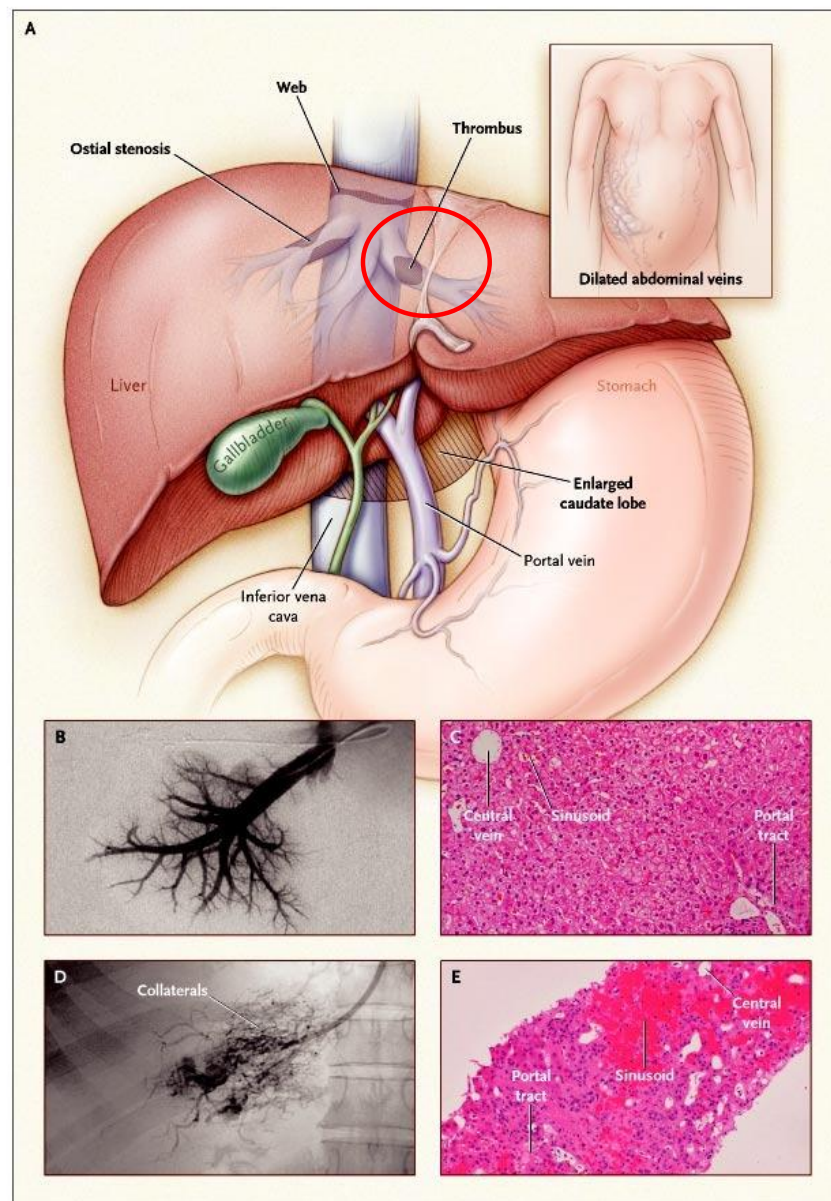
GYÓGYSZER-INDUKÁLT CIRRHOSIS

- alkohol
- metotrexat
- amiodaron
- metildopa



GYÓGYSZER-INDUKÁLT BUDD CHIARI SZINDRÓMA

- orális anticoncipiensek
- Egyes gyógynövényekben található
pirrolizidin alkaloidok
- például borágó, nadálytő



A GYÓGYSZER-INDUKÁLT MÁJBETEGSÉGEK KEZELÉSE

- A gyógyszer adagolásának leállítása
- Esetenként spontán gyógyulás

Specifikus terápiák

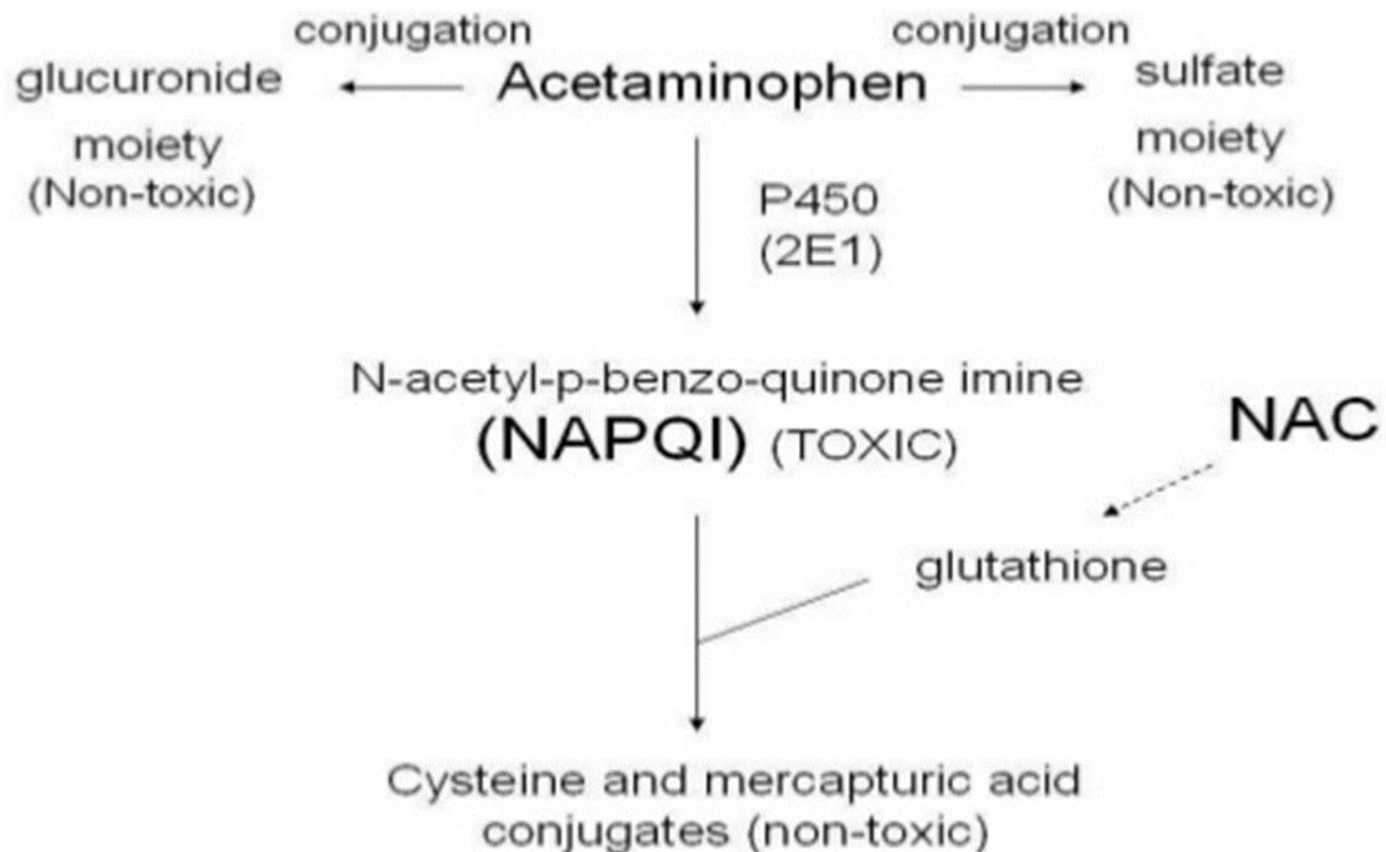
- orális N-acetilcisztein
 - acetaminophen túladagolás
- Kolesztiramin
 - leflunomid okozta akut májkárosodás
 - terbinafin által kiváltott krónikus cholestasis
- Karnitin
 - a valproát hepatotoxicitás specifikus ellenszere (iv.)
- Ursodeoxikolsav
 - csökkentheti a májkárosodás súlyosságát
- Aktív szén
 - paracetamol toxicitás esetében megakadályozza a gyógyszer további felszívódását (ha a lenyelést követő 3-4 órán belül adják be)
- kortikoszteroidok
 - Túlérzékenységi tünetekkel járó májkárosodás (eozinofília, kiütés és láz)
 - Antiepileptikumok

MÁJVÉDŐ SZEREK

- N-acetil-cisztein
- penicillamin
- S adenozil-metionin (SAM)
- Gyógynövények
- Cardiotrophin I
- Antioxidánsok
 - vitaminok
 - melatonin
 - glutation
 - béta karotin

MÁJVÉDŐ SZEREK

N-acetil-cisztein (NAC)



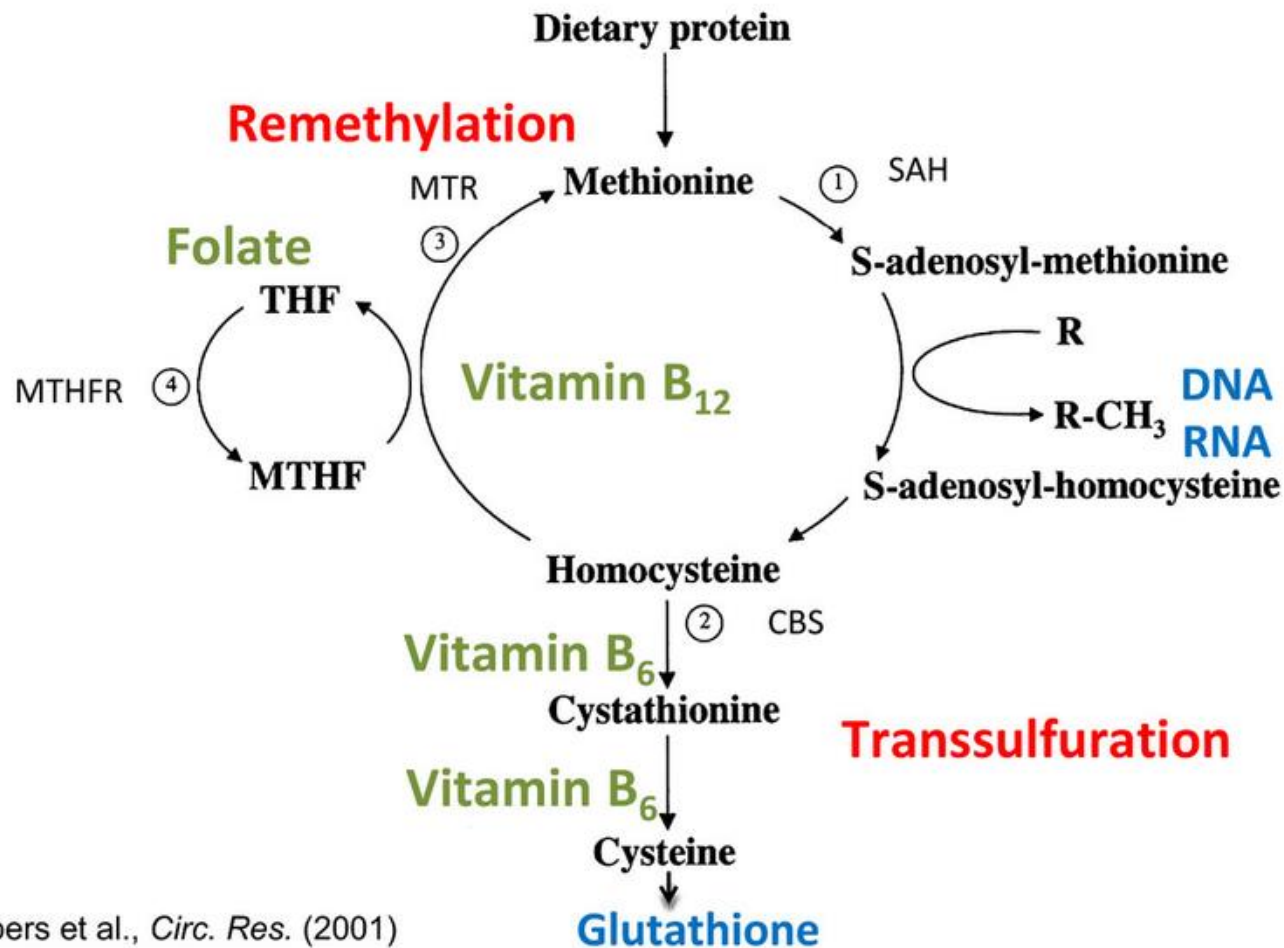
MÁJVÉDŐ SZEREK

Penicillamin

- a penicillin bomlásterméke
- nincs antimikrobiális hatása
- kelátokat képez egyes fémekkel: réz, ólom, vas, higany → stabil vízoldható komplexek → vesén keresztül exkretálódnak
- Penicillamin + cystine □ stabil, oldható, komplex
- Antifibrotikus hatás
 - gátolja a lizil-oxidázt (a kollagén előállításához szükséges)
 - közvetlenül kötődik a kollagén rostokhoz, normalizálja az oldható és oldhatatlan frakciói arányát
- immunmoduláló hatású lehet
- rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél csökkentheti az IgM rheumatoid faktor szintjét

MÁJVÉDŐ SZEREK

Metionin és
S adenozil-
metionin
(SAM)



Chambers et al., *Circ. Res.* (2001)

MÁJVÉDŐ SZEREK

Metionin és S adenzil-metionin (SAM)

- a májban az SAM a glutation prekursora
 - a glutation egy fő endogén antioxidáns, amely a szabad gyökök eltávolításával védi a sejteket a károsodásoktól
- közvetlen kölcsönhatásba lépnek a reaktív oxigén gyökökkel
- csökkenti az apoptózist és a gyulladásos citokineket
- Klinikai vizsgálatok:
 - 24 hónapos randomizált, placebo-kontrollos, kettős-vak, multicentrikus klinikai vizsgálat alkoholos cirrhotikus betegekben
 - Az SAM-kezelés javította a túlélést / késleltette a májátültetés szükségességét alkoholos májcirrhosis esetén
 - orálisan 1,2 g SAM / nap 6 hónapig
 - Alkoholos májbetegségben szenvedő betegeknél szignifikánsan megnövekedett máj-glutathion-koncentrációt mutattak ki
- Terápiás javallatok:
 - az acetaminofen és a szén-tetraklorid okozta májkárosodás

MÁJVÉDŐ SZEREK

Gyógynövények

- *Silybum marinum* (Máriatövis)
- *Eclipta alba* (Hamis százszorszép)
- *Foeniculum vulgare* (Édeskömény)
- *Trigonella foenum graecum* (Görögszéna)
- *Jatropha curcas*
- *Garcinia mangostana* Linn (királygyümölcs, fanyar mangosztán vagy ázsiai mangosztán)
- Kamilla

MÁJVÉDŐ SZEREK – SILYBUM MARINUM

Silybum marinum

- Máriatövis
- hatóanyaga az összefoglaló néven **szilimarinnak** nevezett flavonolignán-komplex = négy flavonolignán izomer komplex elegye:
 - szilibin (60-70%),
 - szilikristin (20%),
 - szilidianin (10%),
 - izoszilibin (5%)

MÁJVÉDŐ SZEREK – SILYBUM MARINUM

Hatásmechanizmus

- A fehérje szintézis fokozása:
 - felgyorsítja a fehérje- és DNS-szintézist → a sérült májsejtek helyreállítása és a máj normál funkcióinak helyreállítása
- Gyulladásgátló hatások:
 - 5-lipoxigenáz gátlás → LTB4 szintézis gátlás
 - parenterális adagolás → alacsony dózisokban a T-limfociták szuppressziója és nagyobb adagokban a gyulladásos folyamat fokozódása (kísérleti adatok)
- Antifibrotikus hatás:
 - gátolja a máj csillagsejtek (hepatic stellate cells = HSC) átalakulását a myofibroblaszttá
- megakadályozza a toxinok felszívódását a májsejtekbe (kötőhelyek elfoglalása)
- antioxidáns hatás és a szabad gyököket eltávolító tulajdonság
- A szilimarín közvetlenül kölcsönhatásba léphet a sejtmembrán komponensekkel
 - megakadályozza a sejtmembrán stabilitásáért felelős lipidfrakció rendellenességeit

MÁJVÉDŐ SZEREK

- Terápiás indikációk:
 - Gomba mérgezés
 - Alkoholos májbetegség
 - Májcirrhosis
 - Krónikus hepatitis

MÁJVÉDŐ SZEREK

Himalája Liv.52

- védi a máji parenchymát és elősegíti a májsejtek regenerációját
- antiperoxidatív hatás
 - megakadályozza a sejtmembrán funkcionális integritásának elvesztését
 - fenntartja a citokróm P-450-et
 - felgyorsítja a gyógyulási periódust és biztosítja a májfunkciók korai helyreállítását vírusos hepatitisz esetén
- megkönnyíti acetaldehid – az alkohol-metabolizmus mérgező metabolitja – gyors eltávolítását
- megakadályozza a máj zsíros infiltrációját
- Pre-cirrhotikus körülmények között
 - leállítja a betegség progresszióját és megakadályozza a további májkárosodást

MÁJVÉDŐ SZEREK

Cardiotrophin I (CT-I)

- az IL-6 citokinek családjának tagja
- antiapoptotikus hatás a májsejtekre
- csökkenti az ischaemia / reperfúzió által okozott sejtkárosodást
- csökkenti az oxidatív károsodást
- Erős gyulladásgátló
- rendelkezik az FDA és az EMA ritka betegségek gyógyszereinek megjelölésével transzplantáció és akut májelégtelenség kezelésére
- **Terápiás javallatok:**
 - akut, szubakut, fulmináns és krónikus hepatitis kezelése
 - májcirrhosis kezelése
 - májregeneráció elősegítésére hepatectomia és májátültetés után

MÁJVÉDŐ SZEREK

Tioktinsav vagy α -liponsav

- Antioxidánsként forgalomba hozva (gyógyszer vagy étrend-kiegészítő)
- reaktív oxigén és a reaktív nitrogén gyököket is semlegesíti
- indukálja az endogén antioxidánsok szintézisét (például a glutation szintézist)
- védi a májat a szén-tetraklorid károsító hatásaival szemben
- megakadályozza a rendellenes zsírlerakódáselősegíti a glikogén lerakódást
- Javallatok:
 - akut és krónikus hepatitis
 - alkoholos májkárosodás
 - Amanita phalloides (gyilkos galóca) mérgezés

MÁJVÉDŐ SZEREK

Inzulin – glukagon kombináció

- Állatkísérletek
 - bebizonyosodott, hogy hatékony a vírusos hepatitisz ellen
- Human svizsgálatok
 - kimutatták, hogy az alkoholos hepatitisben is hasznos

MÁJVÉDŐ VEGYÜLETEK

- Neomycin
 - Fel nem szívódó széles spektrumú antibiotikum
 - Gátolja a bélbaktériumok szaporodását és az ammóniatermelést
- Laktulóz
 - A bélben szerves savakra bomlik
 - gátolja az ammónia és egyéb toxikus anyagok felszívódását

AZ EPEMŰKÖDÉSRE HATÓ GYÓGYSZEREK

- Az epe a májban termelődik, és az epehólyagban raktározódik
- Epesavakat, mucint, bilirubint, koleszterint és mészsókat tartalmaz
- Az epe feladata:
 - A táplálékban levő zsírsavak emulgeálása
 - Az epében levő koleszterin emulgeálása ⇔ megakadályozzák a koleszterin kicsapódását, epekő képződését
- Az epesavak és a bilirubin fiziológiás körülmények között a vékonybélben felszívódnak és visszajutnak a májba
- Fontosabb epesavak:
 - Kólsav
 - Chenodeoxikólsav
 - Deoxikólsav

KOLERETIKUS HATÁSÚ SZEREK

Kolagóg hatás = az epetermelés fokozása (hígabb epe termelése)

- A legerősebb koleretikus hatással az epesavak rendelkeznek
- Terápiásan a kolsavat, deoxikolsavat és dehidrokolsavat alkalmazunk
- Akkor használjuk, ha a cél az epejáratokban az epeáramlás fokozása (pl. epekövességben)
- Kontraindikációik:
 - akut hepatitis
 - epehólyagtályog,
 - az epeutak elzáródása
- Egyéb koleretikus szerek
 - Glaubersó
 - Szekretin
 - Hisztamin
 - Mentol
 - Szalicilsav
 - Fehérje-bomlástermékek

KOLEKINETIKUS SZEREK

- Az epehólyag összehúzódását, ürülését fokozzák
vagy
- duodenalis reflexet aktiválnak
vagy
- hormonális úton hatnak
- Készítmények:
 - Olajok (*Curcuma domestica*)
 - Glaubersó
 - Növényi illóolajok
 - Szorbitol
 - MgSO_4

EPEKŐOLDÓ SZEREK

- Ha az epesavak szintje alacsony, vagy a koleszterinszint magas az epében, kőképződés indul meg
- A gyógyszeres kezelés lehetőségei
 - Az epesavak szintjének emelése
 - Koleszterinszint csökkentése

Készítmények:

- Chenodiol
 - A koleszterinszintet csökkenti, az epesavak arányát növeli
 - Képes újra oldatba vinni a követ, ha az csak koleszterinből áll és 5 mm-nél kisebb
 - 6-24 hónap szedés után a betegek 60%-ánál várható eredmény
 - A szedés befejezése után gyakorta újraképződik a kő
 - Mellékhatásként hasmenést (40%) és májkárosodást (3%) okozhat

EPEKŐOLDÓ SZEREK

Ursodiol/Ursofalk (ursodeoxycholic acid, urzodezoxikólsav)

- természetesen előforduló epesav
- csökkenti az epe koleszterintartalmát a máj koleszterinszekréciónak csökkentésével.
- stabilizálja a hepatocita membránokat
- Terápiás indikációk:
 - kis koleszterin epekövek oldására
 - napi 10 mg / kg dózis mellett 12–24 hónapig oldódik a kis (<5–10 mm) nem kalcifikált epekövekkel rendelkező betegek 50% -ánál
 - Hatékony az elhízott betegek epeköveinek megelőzésére
 - 300 mg naponta kétszer
 - a korai elsődleges epehólyag-cirrózis (PBC) kezelésére használt első vonalbeli szer
 - 13–15 mg / kg / nap, két-négy adagra osztva, étkezés közben

EPEKŐOLDÓ SZEREK

Obetikolsav

- a primer epesav – chenodeoxycholsav szintetikus származéka
- csökkentheti a májkárosodást azáltal, hogy csökkenti a mérgezőbb endogén epesavak májkoncentrációját
- A nukleáris farnesoid X receptor liganduma, amely modulálja a májgyulladást, fibrózist, glükoneogenezist, lipidszintézist és az inzulinérzékenységet.
- a közelmúltban jóváhagyták a primer epecirrhosis kezelésére naponta 5–10 mg dózisban, ursodiollal kombinálva, olyan betegek esetén, akiknek az ursodiol monoterápiára nem volt megfelelő válasza
- Káros hatások:
 - súlyos viszketés a betegek 25% -ánál (10 mg-os adag esetén)

AZ EMÉSZTŐRENDSZER GYÓGYSZERTANA

A HASNYÁLMIRIGY-ENZIMEK
PÓTLÁSA

FELFÚVÓDÁS ELLENI SZEREK

HASNYÁLMIRIGY ENZIMEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK

- Hasnyálmirigy exokrin mirigyfunkciója:
 - Zsírbonító lipáz
 - Szénhidrát oldó amiláz
 - Fehérjebontó proteáz
- Enzimpótlás:
 - Pancreas krónikus gyulladása
 - Pancreas eltávolítása után
 - Emésztési zavarokban, ha a hasnyálmirigy működésének csökkenése az ok
- Készítmények:
 - **Dipankrin**
 - **Mezym forte**
 - Sertés-pancreas kivonatot tartalmaznak (celluláz, proteázok, amiláz, lipáz)

FELFÚVÓDÁS ELLENI SZEREK

- A bélből fel nem szívódó anyagok, amelyek a bélgázok felületi feszültségét csökkentik, a gázok egy részét abszorpcióval megkötik
- **Alkalmazás:**
 - Puffadás
 - Fokozott gázképződéssel járó állapotok
 - Meteorismus
 - Hasi diagnosztikus vizsgálatok előtt, a belek gázosságának csökkentésére

Készítmények:

- Simetikon
 - Espumisan gyöngy
 - Meteospasmyl (görcsoldóval)
 - Iberogast (növényi kivonatok keveréke, emésztési panaszok, hasi diszkomfort, puffadás, émelygés csillapítására)

A tejcukor-érzékenység kezelése

- Lactase rágótabletta

PROKINETIKUS (MOTILITÁSFOKOZÓ) SZEREK

- gyógyszerek, amelyek javítják a koordinált GI motilitást és a gyomor-béltartalom átjutását a GI traktusban
- A nyelőcső sphincter nyomást növelő szerek – a GERD kezelésére
- Gyomorürülést javító gyógyszerek – a gastroparezis és a műtét utáni gyomorürítés késleltetésére
- A vékonybél motilitását stimuláló szerek – posztoperatív ileusz vagy krónikus pseudoobstructio
- A vastagbél tranzitot elősegítő szerek – székrekedés kezelése

PROKINETIKUS SZEREK

Paraszimpatikus izgatók

- Bethanechol
 - M3 receptor agonista
 - acetilkoliGERD és gastroparezis kezelése (a múltban)
- Neostigmine
 - acetilkolinészteráz inhibitor
 - gyorsítja a gyomor, a vékonybél és a vastagbél ürülését
 - intravénás neostigmin – akut megacolon (kórházi kezelés) (akut vastagbél-ál-obstrukció vagy Ogilvie-kór).
 - Káros hatások:
 - fokozott nyáleválasztás, hányinger, hányás, hasmenés, bradycardia

PROKINETIKUS SZEREK

Dopamin Receptor Antagonisták

- Metoclopramid és domperidon
- dopamin – D2-receptor antagonista
 - növeli a nyelőcső perisztaltikus amplitúdóját
 - növeli az nyelőcső sphincter kontrakcióját
 - fokozza a gyomor ürülését
 - nincs hatással a vékonybélre vagy a vastagbél motilitására
 - Émelygés- és hányáscsillapító hatás (dopamin receptorok az agytörzsi CTZ-ben)

PROKINETIKUS SZEREK

Dopamine Receptor Antagonisták

- Metoclopramid hatásmechanizmsa
 - dopamin receptor antagonist
 - 5HT₄ receptor agonist
 - centralis 5HT₃ antagonist
 - a simaizom muszkarinreceptorainak szenzibilizálása
- Domperidon
- Hatásmechanizmsa:
 - dopamine D₂ receptor antagonist
- A vér-agy gáton kevésbé jut át, ezért a CTZ-t nem befolyásolja olyan erősen
- Gyomorürülést fokozó hatása előnyös
- Mellékhatásai gyengébbek

PROKINETIKUS SZEREK

Dopamin Receptor Antagonisták

- Terápiás indikációk
- GERD
 - erozív esophagitis nem hatásos
- lassult gyomorürítés
 - műtét utáni motilitászavarok (vagotomia, antrektómia)
 - diabéteszes gastroparezis
- Nem peptikus dyspepsia
- hányás megelőzése és kezelése
- kemoterápia által kiváltott hányás megelőzése
- Szülés utáni laktáció stimulálása – Domperidone
- Metoklopramid injekció
 - kiegészítő intézkedés orvosi vagy diagnosztikai eljárásokban: a GI traktus felső endoszkópiája vagy kontrasztanyagos radiográfia

PROKINETIKUS SZEREK

Dopamin Receptor Antagonisták

- Mellékhatások
 - Nyugtalanság, álmoság, álmatlanság, szorongás, izgatottság
 - Extrapiramidális hatások
 - dystonias, akathisia, parkinson tünetek
 - Tardív dyskinesia, néha visszafordíthatatlan – hosszabb ideig tartó metoklopramid kezelés esetében
- Emelkedett prolaktinszint
 - galaktorrhoea, gynecomastia, impotencia és menstruációs zavarok

PROKINETIKUS SZEREK

Serotonin Receptor Agonisták

- korlátozott az alkalmazásuk a súlyos CV hatások miatt
- tegaserod
 - csak sürgősségi beavatkozásokhoz új gyógyszerként
- ciszaprid
 - csak korlátozott alkalmazás: GERD-vel, gastroparezisben, bél pszeudoobstrukció, refrakter krónikus székrekedésben és újszülöttkori enterális táplálkozási intoleranciában
 - súlyos és esetenként halálos szívritmuszavarok: kamrai tachikardia, kamrai fibrilláció és torsades de pointes
 - 5HT4 agonista
 - Gyenge 5HT3 antagonistá tulajdonságok
 - közvetlenül stimulálhatja a simaizomokat
- prukaloprid
 - Jóváhagyva Európában és Kanadában a nők krónikus székrekedésének tüneti kezelésére 5HT4 receptor agonista
 - megkönnyíti a kolinerg neurotranszmissziót
 - A bél teljes hosszában hat, növelve az orális-bél és a vastagbél átmenetet anélkül, hogy befolyásolná a gyomor ürítését

PROKINETIKUS SZEREK

Motilin és Macrolid Antibiotikumok

■ Motilin

- egy 22 aminosavból álló peptidhormon, amelyet enteroendokrin M-sejtek és a felső vékonybél néhány enterokromaffin-sejtjei választanak ki
- erős kontrakciót előidéző hatás a felső GI traktusban

■ Erythromycin

- képes utánozni a motilin hatásait
- közvetlenül stimulálja a motilin receptorokat a gastrointestinalis simaizomokon
- serkenti a gyomor és a vékonybél összehúzódását
- csekély hatás vagy hatástalan a vastagbél motilitására

■ Terápiás indikációk

- diabeteszes gastroparesis

■ Mellékhatások

- tolerancia gyors fejlődése (~ 28 nap)
- GI toxicitás, ototoxicitás, pseudomembranoos colitis,
- rezisztens baktériumtörzsek kifejlődése
- QT megnyúlás és hirtelen halál