

BOLK KOMPENDIUMOK

AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ



GYÓGYSZERTAN

Válogatott fejezetek
egy fenomenológiai
nézőpontból

Christa van Tellingén, M.D.



LOUIS BOLK INSTITUUT

BOLK KOMPENDIUMOK

AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ

GYÓGYSZERTAN

Válogatott fejezetek
egy fenomenológiai
nézőpontból

Christa van Tellingen, M.D.

 **LOUIS BOLK INSTITUUT**

A Louis Bolk Intézetről

A Louis Bolk Intézet (Louis Bolk Instituut) 1976 óta úttörője az egészséggondozás, a táplálkozás és az organikus mezőgazdaság területén végzett innovatív tudományos kutatásoknak. Az intézet munkájának célkitűzése, hogy kiszélesítse a tudományos kutatás alapját. Ahol a konvencionális kutatási módszerek nem elégségesek, ott új módszereket keresnek, mint a goethei fenomenológia, részvételi kutatás (participatory research), picto-morphologiai kutatás és tudati-intuitív módszerek. Rudolf Steiner filozófiája képezi az inspiráció forrását.

Publikációs szám: GVO 06

ISBN-10: 90-74021-35-2

ISBN-13: 978-90-74021-35-7

További információ: Louis Bolk Instituut

Hoofdstraat 24

NL 3972 LA Driebergen

Tel: (+31) (0) 343 - 523860

Fax: (+31) (0) 343 - 515611

Web: www.louisbolk.nl

E-mail: c.vantellingen@louisbolk.nl

Kolofon:

©Louis Bolk Instituut, 2006

Borító: Fingerprient Driebergen

Festmény a borítón: Lyonel Feininger, Csendes nap a tengernél (Stiller Tag am Meer III), 1929, Beeldrecht

Amsterdam 2006



A szerzőről

Christa van Tellingén (1949) 1982-től volt családorvos Kaliforniában, és jelenleg Hollandiában praktizál. Már orvosi tanulmányai kezdetén felismerte egy új tudományos megközelítés fontosságát az ember egészségének és betegségének a megértésében. Praxisában a páciensek megértéséhez és kezeléséhez nagyon hasznosnak találta a megfigyelés goethei fenomenológiai módszerét. Medikusokat és orvosokat tanított az Egyesült Államokban, Kanadában, illetve Európában, és 2004 óta antropozófus orvoslást oktat a Herdecke-i Egyetemen (Németország) az Orvostudományi Karon. Tagja a Goetheanumban (Dornach, Svájc) működő Szellemtudományos Főiskola Orvosi Szekciójának.

1998-ban egyike volt Az Orvosképzés Megújítása nevű program alapítóinak a Louis Bolk intézetben, mely kiegészítést kínál az ember jelenlegi biomedikális tudományos megközelítéséhez.

A projektről

Az „Orvosképzés Megújítása” keretében olyan kötetek készülnek, amelyek bemutatják, hogyan lehet a jelenlegi biomedikális tudomány tényeit másképpen értelmezni a Goethe-i fenomenológiai módszer segítségével. Ez új elképzeléseket eredményez a biomedikális tudományban. Az új elképzelések által ismét lehetséges lesz a biokémiai, fiziológiai és morfológiai sokszínűség térbeli és időbeli fejlődésének megértése az élő szervezetben. Ezáltal megérthetjük például a tudat, a pszichológia és viselkedés gyógyszertani vonatkozásait. **A BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ** kiegészítik a jelenlegi egészségügyi oktatást; napjaink biomedikális tudományának alapelemeiben specifikusan tárják fel az emberi tulajdonságokat.

Tartalomjegyzék

A Louis Bolk Intézetéről	3
A szerzőről.....	4
A projektről	4
Előszó.....	8
Köszönetnyilvánítás.....	9
1. Bevezetés.....	10
2. Általános gyógyszerstan.....	13
2.1. Értelmezési keret a gyógyszerstan tanulmányozásához	13
2.1.1. Bevezetés.....	13
2.1.2. Minőségek a biokémiában.....	13
2.1.3. A négy fő szervrendszer minőségei	15
2.1.4. Következtetés: négy minőség a farmakológiában, egy gyógyszerstan keret.....	16
2.2. A vegyületek molekulaméretének és működési területének viszonya.....	17
2.3. Felépítő és lebontó folyamatok és hatásuk a tudatra	18
2.3.1. Fehérje anyagcsere és tudatosság.....	19
2.3.2. Lipid anyagcsere és tudatosság	21
2.3.3. Szénhidrátok és tudatosság.....	21
2.3.4. Az éberség szintjei: Gyógyszerstan keretünk kiterjesztése.....	21
3. Nyugtatók és altatók	24
3.1. Bevezetés	24
3.2. Benzodiazepinek	25
3.2.1. Molekulaszerkezet.....	25
3.2.2. Biokémiai és gyógyszerstan tulajdonságok	25
3.2.3. Élettani hatás.....	26
3.3. Barbiturátok	27
3.3.1. Molekulaszerkezet.....	27
3.3.2. Biokémiai és gyógyszerstan tulajdonságok.....	27
3.3.3. Élettani hatás	27
3.4. Antihisztaminok	28
3.4.1. Molekulaszerkezet.....	28

3.2.4. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	29
3.4.3. Élettani hatások	29
3.5. A nyugtató és altató gyógyszerek összefoglalása	30
4. Antiepileptikumok	31
4.1. Bevezetés	31
4.2. Valproinsav.....	32
4.2.1. Molekulaszerkezet.....	32
4.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	32
4.2.3. Élettani hatások	33
4.3. Fenitoin	33
4.3.1. Molekulaszerkezet.....	33
4.3.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	34
4.3.3. Élettani hatások	34
4.4. Karbamazepin	35
4.4.1. Molekulaszerkezet.....	35
4.4.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	35
4.4.3. Élettani hatások	35
4.5. Topiramát.....	36
4.5.1. Molekulaszerkezet.....	36
4.5.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	36
4.5.3. Élettani hatások	37
4.6. Az antiepileptikumok összefoglalása	37
5. Antidepresszánsok.....	39
5.1. Bevezetés	39
5.2. Triciklikus antidepresszánsok.....	40
5.2.1. Molekulaszerkezet.....	41
5.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	41
5.2.3. Élettani hatások	41
5.3. Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók.....	42
5.3.1. Molekulaszerkezet.....	42
5.3.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	43
5.3.3. Élettani hatások	43
5.4. Monoamin-oxidáz-gátlók	44
5.4.1. Molekulaszerkezet.....	44

5.4.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	44
5.4.3. Élettani hatások	44
5.5. Az antidepresszánsok összefoglalása	45
6. Vérnyomáscsökkentők	47
6.1. Bevezetés	47
6.2. ACE-gátlók	47
6.2.1. Molekulaszerkezet	47
6.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok	48
6.2.3. Élettani hatás	49
6.3. Vízhajtók	50
6.3.1. Molekulaszerkezet és osztályozás	51
6.3.2. Biokémiai és gyógyszeres hatások	51
6.3.3. A szervezetre gyakorolt élettani hatás	52
6.4. Béta-adrenerg-receptor blokkolók	52
6.4.1. Molekulaszerkezet	53
6.4.2. Biokémiai és gyógyszeres hatás	53
6.4.3. Élettani hatás	53
6.4.4. Angiotenzin II receptor blokkolók és renin receptor blokkolók	54
6.5. Kalciumcsatorna-blokkolók	54
6.5.1. Molekulaszerkezet	55
6.5.2. Biokémiai és gyógyszeres hatás	55
6.5.3. Élettani hatás	56
6.6. A vérnyomáscsökkentők összefoglalása	57
7. Áttekintés és tanulság	59
7.1. A nyugtatók és altatók áttekintése	59
7.2. Az antiepileptikumok áttekintése	60
7.3. Az antidepresszánsok áttekintése	60
7.4. A vérnyomáscsökkentők összefoglalása	61
7.5. Tanulság	61
Irodalomjegyzék	63

Előszó

A **BOLK** KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ sorozat e kötetét abbéli törekvésünkben prezentáljuk, hogy támogassuk az orvosi és egyéb tudományok tanulóit gyógyszer-tanulmányaikban, és segítsünk nekik, hogy jobban emlékezzenek rá későbbi tanulmányaik és munkájuk során.

Kiegészítő műnek szánjuk a farmakológiához, és célunk átfogó képet adni a goethei módszer* felhasználásával, amely egy innovatív tanulási és kutatási módszer, melyben először az ismert tényeket *összegyűjtjük és értékeljük*. A következő lépésben megmutatjuk, hogy egy farmakont kísérő bizonyos folyamat az élővilágban hol típusos, majd *jellemezzük*. Ezután *összehasonlíthatjuk* a szervezetben vagy az élővilágban a típusos folyamatokat másokkal, melyből már következtetéseket vonhatunk le a szervezet egészében betöltött szerepét vagy jelentését illetően. Tehát e Kompendium és a gyógyszer-tani leírások részleteinek együttes tanulmányozása segíteni fog – mivel a farmakonok hatásai, a szervek, az élőlények és az élővilág kapcsolatát keresi – megtalálni e részletek összefüggéseit. A hollandiai Louis Bolk Intézetnél, ahol ez a mű született, ezt a módszert kiterjedten használják a mezőgazdaság, a táplálkozás, és az orvostudomány kutatásában, mivel egymással összefüggő részletekre mutat rá.

Ajánljuk ezt a művet mindazon tanulóknak, akiknek szükségük van a gyógyszer-tani tények megismerésére, és azokat magasabb szinten is meg akarják érteni. Hangsúlyozzuk, hogy ez a Kompendium nem helyettesíti a gyógyszer-tan tankönyvet. Az ebben a Kompendiumban található információ tömör és feltételezi az ilyen tankönyvek ismeretét. Reméljük viszont, hogy (még) érdekesebbé tehetjük a szövegek olvasását és tanulását.

A Kompendium illusztrációi Lyonel Feininger (1871-1956) festményei. Miközben írtam ezt a Kompendiumot, párhuzamosan az ő festményeit is tanulmányoztam, és legnagyobb örömömmel munkásságában találtam olyan festményeket, melyeket felhasználhattam a Kompendium motívumainak illusztrálására. Luckhardt (1998) könyvéből vettem őket.

* A tudomány illetően megközelítése az író és tudós Wolfgang von Goethe-től származik. További információkért ajánljuk Henri Bartoft (1986) könyvét.

Köszönetnyilvánítás

Ez a Kompéndium, mely a **BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ** sorozat tagja, a Louis Bolk Intézetben készült, a hollandiai Driebergenben. Mindez a munkatársaimmal folytatott ösztönző tanácskozások eredménye, és nem jöhetett volna létre az ő segítségük nélkül. Szeretném megköszönni Judi Klahre-Parkernek, Els Hupkesnek, and Theo van Oortnak, a gyógyszerészeknek és Tom Scheffersnek, Diederik Houwertnek, Arie Bos, Marko van Gervennek, Edmond Schoorelnek, Machteld Hubernak, Erik Baarsnak és Guus van der Bienek, az orvosoknak értékes megjegyzéseiket és konstruktív kritikájukat.

Anyagi támogatásban részesültünk a Gyógyszertan Kompéndium írásának ideje alatt a Stichting Phoenixtól, az Iona Stichtingtől, a Stichting ter Bevordering van de Heilpedagogie-től és a Software Stiftungtól.

dr. Christa van Tellingen

Driebergen, 2006 júniusa

1. Bevezetés

A **BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ** sorozat e kötetének célja, hogy egységes áttekintést adjon a gyógyszer-tanulmányozásához. A korábbi *Bolk Kompéndiumokban* az egészséges szervezet tanulmányozása során (Anatómia, Embriológia, Élettan, Immunológia, illetve Biokémia), pusztán a kérdéses téma tanulmányozásával sikerült megtalálnunk egy átfogó képet. Ámde a beteg szervezet definitíve nem egységes. Következésképp a farmakonok leírásakor nem fogunk magától értetődő egységet találni magában a tanulmányozott témában. Mivel a gyógyszer-tan, mint téma, nem rendelkezik ugyanazzal a belső egységgel, az egészséges szervezet működéséről szerzett tudásunk segítségével kell egy átfogó képet találnunk. Ennek következtében e *Gyógyszer-tan Kompéndiumban* fel kell tételeznünk bizonyos ismereteket más **BOLK KOMPENDIUMOK** tartalmát illetően, eltérően a többi Kompéndium gyakorlatától. Megjegyzések lesznek a szövegben, melyek a korábbi kötetek tartalmára mutatnak, hogy ezek a tartalmak könnyen megtalálhatók és (újra) elolvashatók legyenek.

A *Gyógyszer-tan Kompéndium* egy általános és egy speciális részből áll. Az *általános részben* (2. fejezet) kifejtünk néhány, az emberi szervezet biokémiájával és élettanával kapcsolatos témát, és gyógyszer-tani kontextusba helyezük őket. Ebből a tárgyalásból gyógyszer-tani tanulmányainkhoz megalkotunk egy **keretrendszer**t, melyet aztán használunk és tovább finomítunk a *speciális részben* (3-6. fejezetek). Ez a keretrendszer egy egységesebb gyógyszer-tani kép kialakulását eredményezi, amely segíteni fog az olvasónak a sok részlet megjegyzésében.

Egy dolgot azonban még meg kell tárgyalnunk, mielőtt folytatnánk a fent említett témákkal. A farmakonokat általában úgy írják le, hogy van a hatásuk, és vannak a mellékhatásai. A hatások kívánatosak, a mellékhatások általában nem kívánatosak. Ámde néha egy anyag mellékhatása válik a kívánatos hatássá, ahogy az a „potencianövelő” sildenafilnál (Viagra) történt, hisz karrierjét koronáriatágítóként kezdte, mellékhatásként erekciót okozott. Újabban a sildenafil hasznosnak bizonyult hegyibetegségben és – például tüdőembólia okozta – pulmonáris hipertóniában, mert tágítja a tüdőartériákat, ami ráadásul a sildenafil mellékhatása koronáriatágító és potencianövelő szempontból egyaránt. Valamilyen szinten a választás és a terápiás szempont kérdése, hogy mely hatást írjuk le kívánatosként és melyet mellékhatásként. Az anyagok általában sokféle hatással vannak a szervezetre, és mivel egységes képet próbálunk kapni a hatásokról, az anyag hatásainak sorát egységként kezeljük ahelyett, hogy szétválasztanánk őket a (kívánatos, vagy fontos) hatásokra és a (kevésbé kívánatos és fontos) mellékhatásokra.

A gyógyszer-tan változó tudományág, egy az egyben az új betegségek megjelenésétől és a hatóanyagok terén tett új felfedezésektől függ. A betegségek megjelenése, például az AIDS vagy a poszttraumás stressz szindróma vagy bizonyos betegségek szinte teljes eltűnése, mint például a múlt században a skarlát még az antibiotikumok eljövetele előtt, megváltoztatja a rendelkezésre álló farmakonok spektrumát. A kezelés is változik, ahogy új gyógyszereket vagy gyógyszer-csoportokat fedeznek fel, mint például a mikrobaellenes ketolidok vagy az antidepresszánsok szelektív szerotonin-visszavétel gátló csoportja (SSRI). Az SSRI-k és a triciklikus antidepresszánsok relatív hatásosságáról a vita ma is folyik, és bár először ez a vita majdnem eltüntette a triciklikus antidepresszánsokat a piacról, most új lendületet adhat nekik. Újonnan felfedezett mellékhatások kizárhatnak új, vagy régi

gyógyszereket, ahogyan azt a Vioxx nevű Cox-2 gátló piacról való eltűnése bizonyítja, miután felfedezték szív- és érrendszer-károsító hatását. A rezisztens baktériumok megjelenése a megfelelő antibiotikumok használatának csökkenését jelentheti a klinikai gyakorlatban. **A gyógyszer-tan tudományát inkább a mindenkori szükségletek és ismeretek határozzák meg, semmint a biológiai folyamatokban talált egységes kép.**



**A fehér ember (Der Weisse Man), 1907.
Olaj és vászon, 68 x 53 cm.**

2. Általános gyógyszerteran

Ebben a részben a gyógyszerteran tanulmányozásának egy lehetséges módját (**keretét**) tárgyaljuk (2.1. szakasz). Továbbá az anyagok méretének és funkciójuknak viszonyát tanulmányozzuk (2.2. szakasz), valamint hogy gyógyszerterani szempontból milyen hatással vannak a felépítő és lebontó folyamatok a tudatra. (2.3. szakasz).

2.1. Értelmezési keret a gyógyszerteran tanulmányozásához

2.1.1. Bevezetés

A *Biokémia Kompendiumban* az ismert biokémiai vegyületek és azok tulajdonságainak egységes képét kutattuk. Három elkülönülő minőséget találtunk, amelyek megfelelnek a három fő biokémiai családnak: szénhidrátok, fehérjék és zsírok. Ezeket a minőségeket *vegetatívnak*, *interaktívnak* és *integratívnak* neveztük, és specifikus tulajdonságokat rendeltünk hozzájuk. Ezek a minőségek és tulajdonságaik segítettek minket a biokémiai családok jellemzésében, összekapcsolásában és egy egységesebb biokémiai kép kialakításában.

Az *Élettan Kompendiumban* ugyanúgy megtaláltuk a fentebb említett három specifikus minőséget (plusz még egyet), melyek a négy fő szervrendszer – légző-, emésztő-, urogenitális- és keringési rendszer – funkcióinak felelnek meg. Ezeket a minőségeket *fizikai*, *vegetatív*, *interaktív* és *integratív karakternek* neveztük. Ezek a minőségek és a hozzájuk kapcsolt tulajdonságok segítettek bennünket a szervrendszerek leírásában és összekapcsolásában, ezáltal hozzájárultak e négy szervrendszer egységes élettani képének kialakításához.

A fentebb említett kompendiumokban talált négy (három plusz egy) minőség átfedi és kiegészíti egymást. Mivel a farmakonok tulajdonképpen a szervezet élettanának befolyásolására használt (bio)kémiai vegyületek, kézenfekvőnek tűnt a talált minőségek alkalmazása a biokémia és élettan tanulmányozása során, amikor e molekulák szerkezetének, biokémiai és gyógyszerterani tulajdonságainak, ill. élettani működésének leírása és összehasonlítása történik. A farmakonok hatásainak megértésében az említett négy minőség lesz a vonatkoztatási pont és egyben a keret. Ahogy a bevezetőben kifejtettük, ez segítheti az olvasót a farmakonokkal kapcsolatos információk könnyebb megjegyzésében.

Először is röviden átvesszük a két korábbi kompendiumban talált minőségek jellemzőit.

2.1.2. Minőségek a biokémiában

Úgy találtuk, hogy a következő három minőség kapcsolódik a három fő biokémiai anyag-családnak. Bővebb információért lásd a *Biokémia Kompendium* 3., 4. és 5. fejezetének megfelelő részeit.

2.1.2.1. A vegetatív minőség

Úgy találtuk, hogy a vegetatív vagy növényyszerű minőség elsősorban a **szénhidrátokhoz** kapcsolódik.

A vegetatív minőség jellemzői a következők (*Biokémia*, 3. fejezet):

1. *Energiát szolgáltatnak* a szervezet működéséhez, amely jellemző funkciója a szénhidrátoknak.
2. Részt vesznek a felépítő folyamatokban, mint *növekedés, regeneráció*, amelyek szintén jellemző funkciói a szénhidrátoknak.
3. Kapcsolatban állnak a *vízzel*, amely fontos szerepet játszik minden szénhidrát szerkezetében és olyan folyamatokban, mint a növény fotoszintézise, mely a szénhidrátok jellemző anyagcsere folyamata. (*Biokémia*, 3.1. szakasz).

A szénhidrátokra a vegetatív funkciók jellemzőek.

A vegetatív funkciók adják az élet alapját.

A szénhidrátoknak a növényekben *szerkezeti* szerepük van, a növényi sejtfalak cellulózának felépítése révén. A növények a fotoszintézis során a fényenergiát saját anyagukká alakítva táplálékul szolgálnak, és energiát nyújtanak a természetben (*Biokémia*, 3.4. szakasz).

2.1.2.2. Az interaktív minőség

Úgy találtuk, hogy az interaktív vagy állatszerű minőség elsősorban a **fehérjékhez** kötődik.

Az interaktív minőség jellemzői a következők:

1. *Összekötik* a funkciókat, szöveteket, vagy akár az egész élőlényt a környezetükkel. Ilyenek például a kötőszöveti fehérjék, amelyek különböző szöveteket kapcsolnak össze, a monoamin neurotranszmitterek vagy az izomfehérjék, amelyek lehetővé teszik a szervezet számára, hogy hatása legyen a környezetére.
2. Egyszerre *változatosak* és *specifikusak*. Ezt láthatjuk a fehérjeszerkezetben, amely nagyon specifikus – így sajátos funkciót eredményez – és a fehérjekötésekben, amelyek épp oly változatosak, mint amennyire specifikusak. Az aminosavak és fehérjék funkciói egyaránt specifikusak és változatosak. (*Biokémia*, 4.4. szakasz)
3. Kapcsolatban állnak a *levegővel* a *nitrogénnel* keresztül. A nitrogén különbözteti meg a fehérjéket és az aminosavakat a szénhidrátoktól és a zsíroktól, és eredetileg az atmoszférából származik.

A fehérjékre jellemzőek az interaktív funkciók.

Az interaktív funkció az élőlényekben a változatossághoz és a specializációhoz kapcsolódik.

A fehérje anyagcsere és a szerkezeti alapelvek tovább finomítják a szénhidrát anyagcserét és struktúráját. Állatokban és emberekben a fehérjéknek strukturális szerepe van a kötőszövetekben és az izmokban. Az interaktív alapelv finomítja a vegetatív funkciókat.

2.1.2.3 Az integratív minőség

Úgy találtuk, hogy az integratív minőség a biokémiában elsősorban a **zsírokhoz** kapcsolódik.

Az integratív minőség jellemzői a következők:

1. Lehetővé teszi *elkülönült* funkciók létezését egyetlen élőlényen belül. Az integráció révén a differenciálódás végbemehet a szervezet szétesése nélkül; integráció nélkül lehetetlen a

differenciálódás. Egyrészt a zsírok segítik az élőlényen belüli differenciálódást, membránokat alkotva, melyek lehetővé teszik a többsejtű, differenciált szervezet létrejöttét. Ezen membránok választják el a sejteket, valamint a sejt szervecskéket környezetüktől. Másrészt a membránok kapcsolatban állnak egymással, és segítik a differenciált szövetek integrációját. A membránok alkothatnak integrált funkcionális egységet is, mint például a vérerek endotéliuma. A membránokban lévő fehérjék gondoskodnak az intra- és extracelluláris tér közötti összeköttetésről.

2. *Gátló* szerepük van, ami alapvető az olyan magasabb funkcionális szintek eléréséhez, mint amilyen az integrált többsejtű szervezet. A *hidrofób* karakter jellemző a lipidekre, és a hidrofób kötések tulajdonsága, hogy gátolják a vizes közeggel való kapcsolódást az élőlényekben. Ez a *gátlás* teszi lehetővé a kapcsolt lipidmembránok kialakulását, ezáltal a szervezet fokozott integrációját egy magasabb szinten. A sok hidrofób kötést tartalmazó molekulák inkább zsírdékonyak, mint vízdékonyak (hidrofil).
3. A *hő* elősegíti a szervezetben a funkciók integrációját. A zsírok fontos szerepet játszanak a hőháztartásban, – szabályozásban és termelésben egyaránt. (*Biokémia*, 5.5. szakasz)
4. Az élőlényekben a funkciók integrációját növeli az *elektromos impulzusok gyors terjedése*. Az idegsejtek axonjai körül kialakuló myelin-hüvelyek testszerte növelik az elektromos impulzusok sebességét. A myelin-hüvelyek feltekeredett foszfolipid membránok, és különösen nagy mennyiségben találhatóak az agy fehérállományában. A fehérállomány neve magas lipidtartalmából származik, és alapvető fontosságú az agy funkcióinak összekapcsolásában. A fehérállomány mennyisége az emberben a legnagyobb. A lipid alapú fehérállomány strukturális szerepet is játszik az emberi agyban.

*A lipidekre jellemzőek az integratív funkciók.
Az integratív funkciók adják a szükséges ellensúlyt a további
differenciálódáshoz és individualizációhoz. Az integratív
minőség „magasabb” szintű funkciókat tesz lehetővé.*

A zsírok szerkezete és anyagcséréje kiegészíti a szénhidrátok és a fehérjék strukturális és anyagcsere funkcióit. A lipideknek alapvető szerkezeti szerepe van az emberi agyban. Az integratív minőség kiegészíti a vegetatív és interaktív minőségeket egyaránt.

2.1.3. A négy fő szervrendszer minőségei

A négy fő szervrendszerhez négy különböző minőséget kapcsoltunk. Ezek közül három hasonló a biokémiában találtakhoz, a negyedik (2.1.3.1. szakasz) a szervetlen kémiával volna kapcsolatos, ezt fizikai minőségnek (*Élettan*, 6.1. szakasz) neveztük. További információért lásd az *Élettan Kompendium* 2, 3, 4 és 5. fejezeteinek megfelelő részeit.

2.1.3.1. A fizikai minőség

Fizikai minőségek uralják a **légutak és a tüdő** élettanát.

1. Ebben a szervrendszerben *porc* van, amely a környező csontos felépítménnyel együtt nyitva, és működésben tartja a légutakat és a tüdőt.
2. Funkcióik *fizikai törvényeken*, például a rugalmasság törvényén alapulnak.
3. A tüdő élettanilag *passzív*. Ebbe beletartozik a diffúzió folyamatának passzivitása, mely a gázcsere hajtóervét jelentő nyomás-gradiensek mentén zajlik, valamint az, hogy a tüdőt a környező struktúrák mozgatják. (*Élettan*, 2.4.1. szakasz)
4. E szervrendszer működésének szabályozása *kívülről* történik. A ventilációt és a perfúziót a vér pH-ja, az idegrendszer és a perctérfoghat szabályozza.

2.1.3.2. A vegetatív minőség

Vegetatív vagy növényyszerű minőségek uralják a **máj és az emésztőrendszer** élettanát.

1. A máj és a belek fontos szerepet játszanak a szervezet *energiaellátásában*.
2. A máj és az emésztőtraktus jó *növekedési és regenerálódási* képességekkel rendelkezik, támogatván az élőlényben az olyan a felépítő folyamatokat, mint a növekedés és a regenerálódás.
3. A máj és a belek központi szerepet játszanak az *anyagcserében*, különösen a szénhidrát-metabolizmusban.
4. A máj élettani funkciói és külső formája alkalmazkodnak a környezethez.
5. A máj és a belek élettani funkciói *helyi és autonóm* szabályozás alatt állnak.

2.1.3.3. Az interaktív minőség

Interaktív minőségek uralják a **vesék és az urogenitális rendszer** élettanát.

1. A vesék élettana egyszerre *változatos és specifikus*, összefoglal sok olyan különböző, ám specifikus funkciót, mint a vérnyomás- és volumenszabályozás, a pH szabályozás, hormonális funkciók (Eritropoetin), valamint a kiválasztás.
2. A vesék egymással *ellentétes minőségeket hordoznak* egyazon szervben, például a velő és a kéreg anatómiájában és élettanában. Ez szükségessé teszi az ellentétek közötti interaktív folyamatokat. A vesék élettanában megjelenő ellentét másik példája, hogy nagy mennyiségű ultrafiltrátumot választanak ki a glomerulusban (180 l/nap), majd ennek legnagyobb részét (179 l/nap) visszaszívják a tubulusokban (*Élettan*, 4.2.2. szakasz).
3. A *szabályozás* az interaktív minőségek fontos oldala. Az *érzékelő* szervekben szükség van szabályozásra, mely szerepet a vesében a juxtaglomeruláris apparátus tölt be. A vesék szabályozzák a szervezet belső miliójét. Belső, visszacsatolós folyamatok irányítják magát a veseműködést, ilyen például a vizelet kiválasztás szabályozása.
4. A nitrogén fontos szerepet játszik a vese szabályozásában.

2.1.3.4. Az integratív minőség

Integratív minőségek vezérlik a **szív és a keringés** élettanát.

1. A szív és a keringés alapvető szerepet tölt be a szervezet *egységgé* kovácsolásában a vér áramlása által. A vér hőjével, tápanyagaival és ritmusával *végigfolyik a testen*, és a salakanyagokat visszaszállítja a központi szívhez.
2. A szív *aktív, autonóm* szerv; Működését elsősorban a vénás visszaáramlás befolyásolja. A szív integratív funkcióját erősíti, hogy szabályozása a periféria anyagcsere-szükségeitől függ.
3. A szív és a keringés szállítja a *hőt* az egész szervezetben.



2.1.4. Következtetés: négy minőség a farmakológiában, egy gyógyszer-tani keret.

A négy (három plusz egy) minőség, amelyet az egészséges emberi szervezet biokémiájának és élettanának tanulmányozása során ismertünk meg, hasznunkra lehet a gyógyszer-tan vizsgálatában. Az értelmezési keretünkhöz használandó négy minőség tulajdonságai összefoglalva:

A fizikai minőség ásványi tendenciákat, passzivitást, fizikai törvényektől és külső támogatástól való függést, ill. külső szabályozást jelképez. Biokémiailag ez mutatna a szervetlen folyamatokra és anyagokra, mint a savak és a sók. A tüdő élettanával áll kapcsolatban.

A vegetatív minőség a növekedést, regenerációt, az anyagcserével és energiatermeléssel való kapcsolatot, a vizet és a környezethez való alkalmazkodást jelképezi. Biokémiailag ez a szénhidrátokhoz, élettanilag a májhoz kapcsolódik.

Az interaktív minőség kapcsolatokat, ellentétes minőségek kapcsolódását, a nitrogénnel és a levegővel való összefüggést, változatosságot és specifikusságot, érzékelést és szabályozást jelképez. Biokémiailag ez a fehérjékhez, élettanilag a vesékhez tartozik.

Az integratív minőség teszi lehetővé a differenciálódást, gátol, valamint a hő, az autonómia és a ritmus által az élőlényt egységgé kovácsolja. Biokémiailag a lipidekhez, élettanilag a szívhez kapcsolódik.

Ezt a keretet használjuk majd a 3, 4, 5 és 6. fejezetben, és példákkal illusztráljuk, hogyan kell vele dolgozni. De előbb megnézzük, milyen kapcsolatban van egy molekula mérete a funkciójával, és gyógyszer-tani szempontból milyen hatással vannak a felépítő és lebontó folyamatok a tudatra.



2.2. A vegyületek molekulaméretének és működési területének viszonya

A vegyületek méretének és működési területének viszonya egy fontos gyógyszer-tani kérdés, és a hatása a monomerek és polimerek funkcióin keresztül tanulmányozható. A *Biokémia Kompendium* 2. fejezetében a szénhidrátok, fehérjék és lipidek anyagcseréjére és felépítésére tekintettünk rá. Leírtuk, hogy ezek a csoportok vagy családok mindegyike milyen kicsi, egyedi molekulákból (monomerekből, mint a glükóz és az aminosavak) áll, hogyan képesek nagyobb molekulákká polimerizálódni (mint a glikogén vagy a fehérje), vagy összetett molekulákat alkotni (mint a lipid membránok). Úgy találtuk, hogy a monomerek és polimerek általában véve különböző feladatokat látnak el a szervezetben.

A **monomerek** élettanilag aktív vegyületek. A **szénhidrát**család monomerei cukrok, mint például a glükóz. A cukrok sejt szinten végül további átalakuláson mennek keresztül. Ebben a folyamatban energia szabadul fel, és válik elérhetővé adenzin-trifoszfát (ATP) formájában a szervezet funkciói

számára. A **fehérjék** monomerei az aminosavak. Az aminosavak és származékaik neurotranszmitterként vagy hormonnként működhetnek, amelyeknek jelátvivő funkciója van (lásd még: 2.1.1. szakasz). A legkisebb **lipid** molekulák a zsírsavak és származékaik, valamint a ketontestek. A ketontestek kiemelkedő szerepet játszanak az emberi szív energiaszükségleteiben, és aktív neurotranszmitterek lehetnek.

A kisebb monomerek metabolikusan aktív vegyületek . A gyógyszerteranban nagyrészt kisebb vegyületeke használunk, a szervezetben kifejtett aktivitásuk miatt .

A **polimerek** feladatukat tekintve fontos **szerkezetépítő vegyületek**. Nem a folytonosan változó, biokémiaailag aktív anyagok csoportjába tartoznak, hanem mint glikogén, kollagén vagy izomfehérjék szerepelnek. Az enzimek fehérjék, melyek feladata az élőlény anyagcseréjében a biokémiai folyamatok 10^{14} -szer gyorsabb lezajlását lehetővé tevő szerkezeti *mátrix* létrehozása. Strukturálisan átalakulhatnak, hogy gyorsítsák az anyagcsere-reakciót, de ők maguk nem részei a reakciónak. Tehát katalitikus funkciójuk szerkezeti jelleggel bír. A sejtmembránok lipid csoportosulásokból állnak, melyet szintén ebbe a csoportba sorolunk, mivel fontos szerkezeti elemek, mint a lipidekből álló myelin-hüvelyek az agyban (2.1.2.3. szakasz).

A nagyobb vegyületek, mint például a polimerek, általában szerkezetépítő feladatokat látnak el.



2.3. Felépítő és lebontó folyamatok és hatásuk a tudatra

Itt megtárgyaljuk a felépítő és lebontó folyamatok tudatra gyakorolt hatását, hogy betekintést nyerjünk a farmakonok tudatra gyakorolt hatásába. E szakaszban sok információ Elsas-tól (1994) származik.

A felépítő folyamatok során kisebb molekulákból polimerek és egyéb komplexek jönnek létre. A felépítő folyamatok endotherm folyamatok, azaz hozzáadott hőt igényelnek. Szabad hőt vagy energiát használnak, és megkötik azt a nagyobb molekulákban. Fordítva ezeknek a molekuláknak a lebontása a lebontó folyamatok során exotherm folyamat, hő vagy energia szabadul fel, miközben kisebb molekulák jönnek létre. A felszabadított hő vagy energia a szervezet egyéb funkcióinak ellátására használható. Látni fogjuk, hogy növekszik a tudatosság, amikor a vegyületek (főleg a központi idegrendszerben) lebontó folyamatokon mennek keresztül, és energia szabadul fel, és hogy csökken a tudatosság, amikor az energia csapdába esik a szervezetet felépítő (szerkezeti) vegyületek kémiai kötéseiben.

2.3.1. Fehérje anyagcsere és tudatosság

2.3.1.1. Perifériás fehérje anyagcsere

Az emberi szervezetben egy jellegzetes lebontó folyamat figyelhető meg, amikor egy perifériás ideg sérülése nyomán a neurofilamentum fehérjéi lebontásra kerülnek. A neurofilamentum-fehérjék az idegsejt belső szerkezetének részei, beleértve az idegsejt axonját, amelyek rendes körülmények között metabolikusan nem aktívak. Az ideg sérülésekor a neurofilamentum-fehérjék lebomlanak, ez legalább kettő metabolit megjelenését eredményezi. Mindkettő metabolikusan aktív vegyület:

1. adrenokortikotrop hormon (ACTH) és
2. melanocita stimuláló hormon (MSH).

Ez a két anyag serkenti a helyi felépítő folyamatokat, és segíti a perifériás idegrendszerben az idegsejt-axonok növekedését és regenerálódását. Néha tudatában vagyunk ennek a perifériás aktivitásnak, amikor a gyógyuló seb viszketését érezzük.

Neurofilamentum → sérülés, fehérjelebomlás → ACTH+MSH
(inaktív, szerkezeti) (aktív, növekedés és regenerálódás)

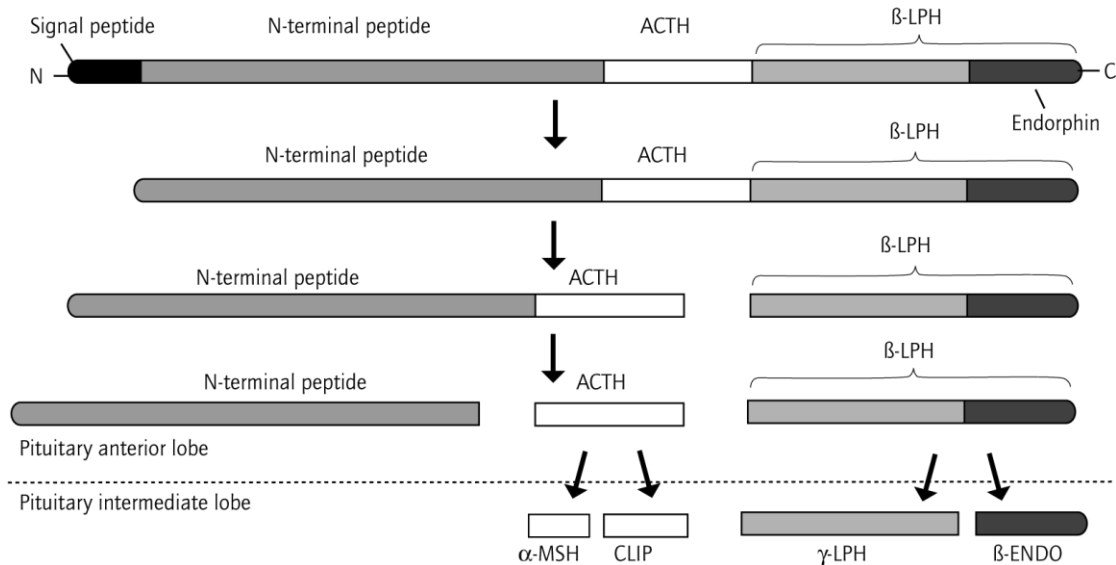
Perifériás idegsérüléskor egy lebontó folyamat energiát szabadít fel a növekedés és regeneráció számára. Mindez a seb viszkető érzésén keresztül növelheti az adott terület tudatosulását.

2.3.1.2. Fehérje anyagcsere a központi idegrendszerben

A központi idegrendszerben (KIR), az ACTH és az MSH hasítással képződik a proopiomelanokortinból (POMC, körülbelül 400 aminosavból áll) (2.1. ábra). A POMC, egy keratinszerű polimer peptid, az agyalapi mirigy elülső lebenyének egy *szervezetépítő vegyülete*. Metabolikusan inaktív, és **nem vagyunk tudatában** a létezésének, sem közvetlenül, sem specifikusan nem tapasztaljuk működését.

A POMC és más neuropeptidek feldarabolódása szakaszosan zajlik (2.1. ábra). Minden lépésben speciálisan működésű, aktív metabolitok keletkeznek. A metabolitok a lebontás minden fázisa során egyre kisebbek lesznek. Ezzel egy időben a metabolitok és a további kisebb vegyületek tudatnövelő hatással bírnak.

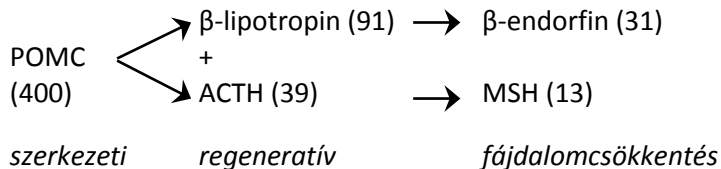
Első lépés: Elsőként a POMC lebomlása révén **β-lipotropin** (91 aminosav) és **ACTH** (39 aminosav) képződik. Ezek a vegyületek metabolikusan aktívak, és mikor felszabadulnak a központi idegrendszerből, *növekedést stimuláló hatást fejtenek ki* a szervezetben, erre példa a mirigyfunkciók hormonális serkentése. Rendes körülmények között nem vagyunk közvetlenül tudatában a növekedést stimuláló folyamatoknak. Bár észlelhetjük hatásukat, például a test méretének növekedésében, de maguk a növekedési folyamatok **nem tudatosulnak bennünk**. Az ACTH-nak és a lipotropinoknak *felépítő hatásuk* van.



2.1. ábra. A proopiomelanokortin feldarabolása a hipofízisben (Elsas, 1994)

Második lépés: A következő lépésben a β -lipotropin többek között **β -endorfinra** (31 aminosav), az ACTH pedig **MSH-ra** (13 aminosav) bomlik. Az endorfinok **csökkentik a fájdalomérzetet**. Az MSH a **melanociták növekedésének hormonális serkentője**, és **növeli az alvashajlamunkat**. Ez két olyan tapasztalat, amely könnyebben tudatosul, mint az őket származtató nagyobb vegyületek pusztá regeneratív hatása. E kisebb vegyületek megjelenése nagyobb tudatosságot is von magával.

Az előbbi lépéseket szemlélteti a 2.2. ábra.



2.2. ábra. A POMC feldarabolása nagyobb tudatossággal járó molekulákat eredményez

Harmadik lépés: aminosav származékok. Ha a központi idegrendszerben lévő még kisebb fehérje metabolitokat a tudatosság szempontjából vizsgáljuk, láthatjuk, hogy ez a lépéssorozat folytatódik. Az olyan vegyületek, mint a **hisztamin**, a **serotonin** és az **adrenalin**, aminosav származékok, amelyek még kisebb méretűek, mint a fent tárgyalt peptidek. Megemelt szerotonin- és katekolaminszintek felfokozott tudatosságot eredményeznek. Ezt tanulhatjuk meg az olyan betegségekből, mint a skizofrénia, vagy az LSD szerotoninszerű hatásából, amelyet olyan tünetek kísérnek, mint **félelem**, **hallucinációk**, **megnövekedett érzékelés** és **képzeltetés**. Másrészt, amikor a szerotonin- és katekolaminszintek viszonylag alacsonyak, mint azt az endogén depresszióban szenvedő embereknél látjuk, az **érzékelés és gondolkodás lelassul**.

Tehát ezen aminosav származékok túl magas szintjét felfokozott tudatosság kíséri, míg hiányukban csökken az érzékelés és az éberség. Ezeknek a vegyületeknek a túl magas, vagy alacsony szintjéhez társuló tudatállapot nem a mi normális éber tudatunk; hanem **kép- és álomszerű** jelleggel bír..

Az aminosav származékoknak perifériás hatása is ismert. Ha túltermelődnék, **helyi gyulladást és fájdalmat** eredményeznek, valamint **növelik a vérnyomást**.

Negyedik lépés: végtermékek. Az agy bizonyos részeiben aminosavakból, például argininből **nitrogén-monoxid** (NO) hasadhat le. A NO egy zsírdékony gáz, és központi idegrendszert szabályozó hatással bír. Ilyen modulátor még a szén-dioxid (CO₂) és az ammónia (NH₄), amelyek aktív ideg- vagy gliasejtekből származnak, de nem aktív neurotranszmitterek. Tudjuk, hogy NO termelődik a központi idegrendszeren belül a hipokampuszban, a véredények endotéliumában, illetve a makrofágokban. A NO rendkívül mérgező gáz, amely erős szisztolés vazodilatációt vált ki. Nagy mennyiségben *sejthalálhoz* vezet. Élettanilag normális mennyiségben valószínűleg fontos szerepet játszik az *emlékezésben* (a hipokampusz területének úgynevezett „hosszú távú felkészítésében”). Az emlékezet az emberi éber tudathoz alapvető, és talán ez az, ami megkülönbözteti a **teljesen éber állapotot** az álomtól.

A fehérjék lebomlása a fokozott tudatossággal járó vegyületeket eredményez.

2.3.2. Lipid anyagcsere és tudatosság

Az **arachidonsav** egy zsírsav, mely a foszfolipid membránok **szerkezeti** része. Sérülés nyomán szabadul fel, és az ezt követő metabolizmusa során képződnek a **prostaglandinok**, a **leukotíének** és a **tromboxán**. Ezeknek a vegyületeknek fontos ismert tudatra gyakorolt hatásai között van a **fájdalomválasz fokozása**.

A foszfolipid membránok sérülése olyan vegyületekhez vezet, amelyek növelik a tudat éberségét.

2.3.3. Szénhidrátok és tudatosság

Amikor nagy, szerkezetépítő szénhidrátokat – például **cellulózt és keményítőt** – eszünk, alig érzünk valamit. Amikor kisebb **cukrokat** eszünk, kimondottan édes ízt érzünk, mely **felébreszt** minket.

A szénhidrátok lebomlását eredményező leépítő folyamatokat a bomlástermékek méretének csökkenésével növekvő éberség kíséri.

Minél kisebb a vegyület, annál nagyobb hatással van az éber tudatra: a szerkezetépítő vegyületeknek nincs megfigyelhető hatása; a felépítésben aktív vegyületeket mélyalvó tudat kíséri; a lebontásban aktív vegyületek az álom tudatra vannak hatással; a végtermékek, amelyek majdnem szervesetlenek, a teljesen éber tudatot befolyásolják.



2.3.4. Az éberség szintjei: Gyógyszertani keretünk kiterjesztése

Négy éberségi szintet különböztetünk meg.

1. **Szerkezeti fizikai** szinten, olyan anyagokkal kapcsolatban, mint a POMC, a keményítő, vagy az arahidonsav, úgy tűnik, **nincs érzékelhető éberség**.
2. Valamilyen szinten tudatosulhat bennünk a **növekedés és a regeneráció**, csakúgy, mint az anyagcserénk. Néha érzékelhetjük, általában elégedettség-, vagy éhségérzetként, ez a szervezetünkhöz erősen kapcsolódó éberség. Olyan, mint a **mélyalvó tudat**, amely frissítően hathat. Ezt úgy tudnánk leírni, mintha **vegetatív, vagy regeneratív tudatunk** lenne.
3. A **fájdalom (vagy élvezet) tudata** jellemzően **reflexszerű, nem teljesen éber**. Fájdalomra vagy élvezetre adott reflexként éberséget hordoz, és gyakran korlátozódik a fájdalom, élvezet területére vagy okára. Ez a tudat képekkel átszőtt. Az állati életre jellemző, de mi, emberek is általában eszerint működünk az életben. Minden, amit reflexként teszünk, anélkül, hogy gondolkodnánk rajta, – például légzés, séta, étkezés, gépelés, autóvezetés, játék egy hangszeren, – minőségileg reflexszerű. Tudatosabb, mint anyagcsere-funkcióink, de nem kreatív. Úgy tudnánk ezt leírni, mint egy **interaktív tudatot**, hiszen kölcsönhatásban van a szervezeten belüli és kívüli történésekkel.
4. A tudat, amelyben teljesen éberek vagyunk, és tisztában vagyunk a környezetünkkel, akkor van jelen, amikor valami újat tanulunk, megoldunk egy talányt, illetve problémát, vagy alkotunk. A reflexszerű, interaktív tudatot, amellyel általában működünk, **egy pillanatra gátolja egy feltett kérdésünk és a keresett válasz**. Egy új éberség kél, amely segít a kérdés megoldásában: világosság gyúl! Eztán válik a zenerészlet mesterművé, így születik egy új találmány. Jellemzően új összefüggésekben látjuk korábbi ötleteinket, következtetéseinket. Ez egy **integratív (egyesítő) tudat**, amely új szintre emel bennünket és a világot körülöttünk. Segít nekünk a múlt tapasztalatait összekapcsolni a jelen kérdésével és megválaszolni azt. A tanult reflexek helyett ebben az éberségben az emlékezetünk a nélkülözhetetlen. Ez az a tudat, amely segítségünkre volt nekünk, embereknek kulturális, társadalmi és gazdasági életünk felépítésében. Ez az, amikor **teljesen éber a tudatunk, öntudatunk van**: a működésnek egy, az emberi kultúrában elengedhetetlen szintje.

A központi idegrendszer centrális szerepét jól példázza a különböző külső és belső forrásokból származó információk integrálásának képessége. Az integratív funkciókra jellemző gátlás is fontos szerepet játszik a központi mozgatórendszerben. A piramidális rendszeren – mely beidegzi izmaink motoros neuronjait – keresztül megvalósuló reflexmozgás **gátlása** határozza meg izomrendszerünk normális nyugalmi állapotát. Mozgás a piramidális rendszer gátlásának időleges felfüggesztésével jön létre.

Megkülönböztettünk négy különböző éberségi szintet: a szerkezeti, vagy fizikai folyamatok nem érzékelhető tudata; a vegetatív folyamatokat kísérő alvó tudat; az interaktív folyamatokat kísérő reflex-tudat; és a központi idegrendszerben zajló integratív folyamatokat kísérő teljesen éber öntudat.



Újságolvasók (Zeitungsleser), 1909.

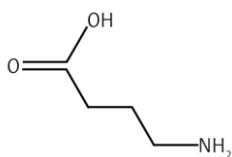
Olaj és vászon, 50,2 x 63,2 cm.

3. Nyugtatók és altatók

3.1. Bevezetés

Azok a gyógyszerek, amelyek nyugtatóan hatnak, illetve az alvást segítik, a központi idegrendszer funkcióit nyomják el. A szedálásban résztvevő fő transzmitter a gamma-amino-vajsav (GABA) (3.1. ábra). A GABA a központi idegrendszer, különösen a hipotalamusz *elsődleges gátló* neurotranszmittere. Mind zsírsav, mind aminosav tulajdonságokkal rendelkezik, és, az agy *elsődleges serkentő* neurotranszmitterének, a glutamátnak a bontásakor (dekarboxiláció) keletkezik. A GABA képződése példa arra, hogyan válik egy interaktív minőséggel rendelkező, serkentő neurotranszmitterből bontása után gátló hatású metabolit, amely egy fokozott integratív tudatot befolyásol (vö. 2.2. és 2.3.1.2. szakaszokat). Röviden leírjuk a glutamát és a GABA működését, hogy megérthessük a nyugtatók és altatók szerepét a szervezetben.

- A **glutamát** egy aminosav-prekurzor és neurotranszmitter. Ez mutatja, hogy valamilyen interaktív szinten működik. A glutamát központi idegrendszerbeli *serkentő hatását* interaktív éberség kíséri. (2.3.4. szakasz)
- A **GABA** (3.1. ábra) szintén neurotranszmitter, amely interaktív minőséget sugall. Ugyanakkor *gátló* funkciója és lipid kapcsolata jelzi, hogy integratív minőségeket is befolyásolhat. Az integratív minőségeket teljesen éber tudat kíséri (2.3.4. szakasz). Azonban túl nagy mennyiségben tompítja a teljes éberség képességét és a memória működését. Kutatások folynak az irányban, hogy milyen szerepet tölt be a GABA a szorongásos betegségek patogenezisében (lásd például: Lydiard, 2001). A GABA-t és a gamma-hidroxi-vajsavat (GHB) – mely a GABA-ból származtatható – úgynevezett randi-drogként használják, italokba keverik, hogy az embereket lazábbá tegyék, gyengítsék kapcsolatukat a világgal, eldobják a gátlásaikat, és kevésbé tudjanak magukról. A GHB használója a drog hatása alatt történekből gyakran semmire sem emlékszik (Frankheim, 2000).



3.1. ábra. Gamma-amino-vajsav (G. Peters, Wikipedia)

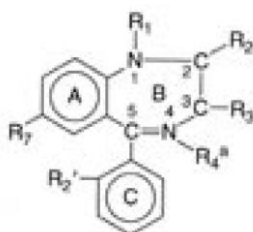
A továbbiakban a nyugtatók és altatók három fő csoportját tárgyaljuk. Összehasonlítjuk a barbiturátokat a benzodiazepinokkal. A barbiturátok és benzodiazepinek a GABA ingerület-átvitelt befolyásolják. Hatásukat összevetjük az antihisztaminokéval, például a difenhidraminnal és hidroxizinnel. Ezek szolgálnak példát arra, hogyan illenek bele a gyógyszerek a 2.1.4. és 2.3.4. szakasz gyógyszer-tani képébe.



3.2. Benzodiazepinek

3.2.1. Molekulaszerkezet

A benzodiazepinek 1961 óta állnak rendelkezésre. Ma valójában benzodiazepin származékokat használunk legtöbbször nyugtatás, altatás céljára. A benzodiazepinek váza egy diazepingyűrűhöz kapcsolódó benzolgyűrűből áll (3.2. ábra). Majdnem minden elérhető szer tartalmaz még további két gyűrűt, melyek ezeket a molekulákat nagyon zsírolékonyá teszik. Könnyen áthaladnak a bélfalon és a vér-agy gáton is.



3.2. ábra. Benzodiazepin-váz (Goodman & Gilman, 2001)

Mint erősen zsírolékony vegyületek, a benzodiazepinek az integratív funkciókhoz kapcsolódnak.

3.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A benzodiazepinek hatóköre csaknem teljes egészében a központi idegrendszer GABA_A receptorára korlátozódik. A GABA receptor tulajdonképpen egy feszültségvezérelt klorid-csatorna, amely GABA jelenlétében nyílik, lehetővé téve a Cl⁻ ionok beáramlását a sejtbe. A GABA receptorokon csak a központi idegrendszerben van benzodiazepin-kötő hely, ami a központi idegrendszerre korlátozza a tipikus nyugtatók és altatók hatását, ismét rámutatva az integratív minőségre gyakorolt hatásukra. A benzodiazepin hatására a csatorna gyakrabban nyílik. A benzodiazepinek maguk nem aktívak a receptoron, szükség van a GABA jelenlétére. A GABA és a benzodiazepin is allostérikus változáson megy keresztül, így a GABA tovább marad a receptoron, mintha egyedül lenne. Ez az idegsejt hiperpolarizációjához vezet, következésképp nehezebb közvetítenie a következő elektromos impulzust. A végső hatás a *teljes gátlás*.

A benzodiazepinek az adenosin – az ATP egy purinszármazéka – visszavételét is csökkentik a szinaptikus térből. Ez az alkotó egy endogén neurongátló, és a szinaptikus térben növekvő jelenlétével együtt fokozódik az idegsejt működését gátló hatása.

A benzodiazepinek a központi idegrendszerben gátló funkciókat erősítenek, ami jelzi, hogy ezek a vegyületek az integratív funkciókra hatnak. Az általuk létrehozott gátlás hosszabb és erősebb a normálisnál. A benzodiazepinek az ingerület-átvitelre hatnak, ez egy interaktív funkció.

3.2.3. Élettani hatás

A benzodiazepinek nyugtatóan hatnak, nagyobb mennyiségben altatnak (hypnosis), továbbá anterográdn emlékeztetést okoznak, így a hatása alatti élményeket az ember később elfelejti. Ezek a hatások a központi idegrendszerben az idegi aktivitás meghosszabbított gátlásán alapulnak, és integratív funkciókat befolyásolnak. Ez a gátlás nem az a típus, amely a 2.3.4. szakaszban leírt időleges kreatív éberséget okozza. Ez inkább leállítja a teljesen éber és kreatív működést, jelezve, az integratív tudathoz elengedhetetlen, hogy csak a megfelelő mennyiségű gátlást alkalmazzuk. A benzodiazepinek általános idegi elnyomó hatása kevésbé kifejezett, mint például a barbiturátoké, így a reflex-szerű interaktív tudat bizonyos mértékig megmarad a hatása alatt. Ennélfogva a benzodiazepinek általában nem jó anesztetikumok. Ellenben nincs emlék a hatásuk alatti időről! Ez azt jelenti, hogy kisebb hatással vannak az interaktív, mint az integratív tudatra.

A benzodiazepineknek specifikus hatása van a központi idegrendszerben, elnyomják a légzést a nyúltagyi légzőközpont gátlásával, és izomrelaxációt okoznak. Görcsoldó hatásuk is van, és szorongásos betegségekben használják, mint például a pánikbetegségben. Mindegyik az interaktív minőségeket befolyásolja.

A benzodiazepineknek leginkább csak kettő perifériás hatása van.

1. Némelyik nagy dózisban a koronáriák tágulását okozza (a diazepam növeli a koronária áramlását az adenosin – szintén cardio-depresszáns – sejtközi koncentrációjának növelésén keresztül).
2. Némelyik nagy mennyiségben blokkolja az ideg-izom ingerület-átvitelt.

Hatókörük főleg a központi idegrendszer, és tipikusan amnézia kíséri a használatukat; ez azt jelzi, hogy a benzodiazepinek az emberi szervezetben főleg integratív funkciókat nyomnak el. Az általános reflex-szerű tudat kevésbé sérül, tehát az interaktív funkciókat kisebb mértékben befolyásolja.

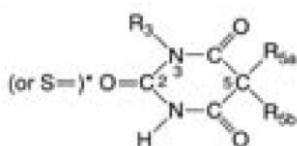
A benzodiazepinek legnagyobb mértékben az ember központi idegrendszerének integratív funkcióira hatnak, és kevésbé az interaktív funkciókra.



3.3. Barbiturátok

3.3.1. Molekulaszerkezet

A barbiturátokat 1903-ban (barbitál) és 1912-ben (fenobarbitál) fedezték fel. Hatásuk, bár erős, egyúttal *általános* is, és kicsi szelektivitással bírnak. Nem hatnak a memóriára. Terápiás indexük (a terápiás dózis és a mérgező dózis aránya) kicsi. A barbiturátok alapszerkezete egy gyűrűt tartalmaz (3.3. ábra). A fenobarbitál azon kevés barbiturátok közé tartozik, amelynek még egy (fenol) gyűrűje van. A barbiturátok általában kisebbek, mint a benzodiazepinek, és valamennyivel vízzoldékonyabbak, a benzodiazepinekénél kevesebb integratív minőséget jelezve. A zsírdékonyságot növelő szerkezeti változások növelik a barbiturátok altató hatását és a hatás kialakulásának sebességét, mindemellett csökkentik hatóidejüket, hiszen a molekula metabolizmusa gyorsabb, ha lipofilebb.



3.3. ábra. Általános barbiturátszerkezet (Goodman & Gilman, 2001)

A barbiturát-szerkezetnek vannak integratív minőségei, de kevesebb, mint a benzodiazepin-szerkezetnek.

3.3.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

Nyugtató koncentrációkban a barbiturátok képesek *aktiválni* a GABA_A receptor *klorid csatornáját* a GABA jelenlététől függetlenül. A klorid-ionok hosszabb idejű beáramlását okozza (szemben a benzodiazepinek gyakoribb csatornanyitásával). A barbiturátok ezen kívül *blokkolják a Na⁺ receptorokat*, amelyek az egész szervezetben jelen vannak. Ezáltal sok perifériás hatásuk is lesz. A Na⁺ receptorok általában serkentő folyamatokban vesznek részt, és interaktív minőséggel bírnak.

A barbiturátok gátolják továbbá a glutamát serkentő receptorait is. A glutamát a leghatásosabb serkentő neurotranszmitter (lásd még a 3.1. szakaszt).

A barbiturátok központi idegrendszerbeli gátló hatása a GABA receptorok hosszabb stimulációján, valamint a serkentő neurotranszmitterként működő glutamát gátlásán alapul. Ez azt jelzi, valamiképpen mind az interaktív, mind az integratív tudatra hatnak.

3.3.3. Élettani hatás

A barbiturátok reverzibilisen gátolják minden ingerelhető szövet működését. Erős nyugtató és altató hatással bírnak. A barbiturátoknak görcsoldó tulajdonságaik vannak. Gyengítik a légzést, de nem nagyon hatnak a szorongásra, és a fájdalomérzetet sem gyengítik. Nincs emlékezetkiesés. A barbiturát anesztézia gégegörcsöt okozhat. A nyugtató hatás elmúltával, mely az integratív éberséget csökkentette, még visszamaradhat gátlás a központi idegrendszerben, továbbá felléphetnek finommozgási problémák, hangulatváltozások, gyengülhet az ítélőképesség, amik mind interaktív funkciók. A barbiturátok csökkentik a gasztrointesztinális rendszer tónusát, amit rosszullet és hányás

kísérhet. Átlépnek a placentán. Nagyobb dózisokban a barbiturátok gátolhatják az elektromos átvitelt a perifériás autonóm ganglionokban, amit vérnyomás-, illetve pulzusszám csökkenés kísérhet.

A barbiturátok a központi idegrendszer integratív funkcióira hatnak. Erősen befolyásolják a központi interaktív minőségeket, valamint az izom-, kardiovaszkuláris-, és gasztrointesztinális rendszerek perifériás interaktív funkcióit.

A barbiturátok befolyásolják a központi idegrendszer működésének integratív minőségeit. Továbbá erős hatással bírnak az interaktív működésre. Hatókörük nagyobb, mint a benzodiazepineké.



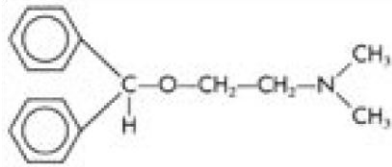
3.4. Antihisztaminok

A **hisztamin** a hisztidin nevű aminosav származéka. A hisztamin szerkezetileg egy aromás gyűrűből és egy primer aminocsoportból áll. Legalább két különböző funkciójú receptoron hat a szervezetben. A H_1 receptor aktiválása allergiás tüneteket okoz, például bőrpírt helyi vazodilatáció révén, duzzadást, növelve a kapillárisok permeabilitását, valamint égő és viszkető érzést, amely a hisztamin helyi idegekre gyakorolt hatásával kapcsolatos. Ezek mind interaktív funkciók, hisz maga az allergia is egy reakció, külső ingerekre adott válasz. A H_2 receptor gyomornedv elválasztást szabályoz, amely ismét egy interaktív minőség, a gyomorba érkező élelemre adott válasz.

A hisztamin ezen kívül lehet központi neurotranszmitter, bizonyított, hogy a legtöbb hisztamintermelő neuron a hipotalamuszban található, pályáik pedig az egész központi idegrendszert lefedik. Vannak a központi idegrendszerben hisztaminreceptorok, melyek Ca^{2+} ionokat mobilizálnak. A 6.5. szakaszban látni fogjuk, hogy a Ca^{2+} metabolizmus a szív- és érrendszerben az integratív funkciókra hat.

3.4.1. Molekulaszerkezet

A H_1 receptor antagonisták, közönséges néven antihisztaminok, általában két gyűrűt és egy harmadrendű aminocsoportot tartalmaznak (3.4. ábra). Az antihisztaminok aminocsoportjuk révén a fehérjék családjához kapcsolódnak. Nagyobbak, mint a hisztamin, és valamivel kevésbé vízdékonyak. Könnyebben befolyásolhatják a központi idegrendszeri funkciókat, interaktív minőségek mellett integratív minőségekre hatva.



3.4. ábra. A difenhidramin szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

Az antihisztamin szerkezetének interaktív minőségei vannak, némi affinitással az integratív minőségekhez.

3.2.4. Biokémiai és gyógyszer-tani tulajdonságok

Az antihisztaminok a hisztamin kompetitív gátlóiként viselkednek, lévén hasonló szerkezetűek. A **kompetitív gátlók** a szokásos ligand-receptor kapcsolatot akadályozzák. Ez azt sugallja, hogy a kompetitív gátlás interaktív folyamatokat akadályoz. Az antihisztaminok és a receptorok kötése reverzibilis.

Az antihisztaminok kompetitív gátlása interaktív minőségekre hat.

3.4.3. Élettani hatások

A legtöbb ma használatos antihisztamin csökkenti a központi idegrendszer aktivitását, különösen az úgynevezett első generációs antihisztaminok. A központi idegrendszerre legnagyobb hatással bírók, melyeket nyugtatóként, vagy altatóként is használnak, a difenilhidramin, a hidrozín és a doxepin. Ezeknél az antihisztaminoknál lankad a figyelem, és nyúlik a reakcióidő, mindkét hatás az interaktív tudattal kapcsolatos. Álomság lép fel, jelezvén hatásukat az integratív tudatra. A doxepinnek van a legerősebb antihisztamin hatása, és antidepresszánsként is használják (lásd még az 5. fejezetet).

Perifériás hatások: simaizom-lazítás, gátolt kapilláris-permeabilitás, gyengébb viszketés és égés, gátolt elválasztás számos exokrin mirigynél, például a nyál- és könnymirigynél. A perifériás hatás interaktív funkciókat gátol.

Az antihisztaminok csökkentik az interaktív éberséget a központi idegrendszerben. Az antihisztaminok perifériás hatásai szintén interaktív funkciókat gátolnak.

Az antihisztaminok a központi idegrendszer működésének interaktív és némely integratív minőségét befolyásolják. Perifériásan főleg interaktív minőségekre hatnak.



3.5. A nyugtató és altató gyógyszerek összefoglalása

Jellemző a tipikus nyugtató és altató szerekre, a benzodiazepinekre és a barbiturátokra, hogy kiterjesztik a GABA_A gátló hatását, amely úgy tűnik, integratív funkciókhoz kapcsolódik. Az integratív minőségek adnak nekünk teljes éberséget és tudatosságot, hogy új kérdéseket válaszolhassunk meg, illetve az emlékezet használatának képességét, hogy megtaláljuk ezeket az új ötleteket. A benzodiazepinek hatása nagyon GABA receptor specifikus, és nagyon erősen befolyásolják az integratív éberséget. A barbiturátok hatása nem korlátozódik a GABA receptorokra, gátol interaktív Na⁺ receptorokat és néhány vegetatív működést is. Az antihisztaminokat a központi idegrendszeren kívül ható gyógyszernek fejlesztették. Később felfedezték a hisztamin neurotranszmitter szerepét a központi idegrendszerben. Az antihisztaminok, úgy tűnik, a Ca²⁺ metabolizmusra gyakorolt hatásukon keresztül befolyásolják az integratív minőségeket. Az antihisztaminok példák arra, hogyan befolyásolja egy perifériás gyógyszer a központi idegrendszer működését. Tulajdonképpen a legtöbb perifériás gyógyszernek lesz további hatása a központi idegrendszerre, és fontos ezekkel tisztában lennünk.



Trombitások I (Trompetenbläser I), 1912.

Olaj és vászon, 94 x 80,3 cm.

4. Antiepileptikumok

4.1. Bevezetés

Az epilepsziát a központi idegrendszer neuronjainak átmeneti, többé-kevésbé általános depolarizációja jellemzi. Az akciós potenciálok, - amelyek normál esetben, éber tudatállapotban bizonyos pályákat aktiválnak, - nagyobb gyakorisággal, viszonylag hosszú időn keresztül tüzelnek az agy kiterjedtebb területein. Bár egy epilepsziás rohamban a sok axon ismétlődő tüzelése összehangolt, úgy tűnik, hogy a talamusz és az agykéreg közötti oda-vissza tüzelésről van szó. A talamusz és a neocortex között fiziológiásan is ritmusos oszcillációk figyelhetők meg, amely jelezheti azt, hogy az ismétlődő tüzelés inkább egy meglévő minta felerősítését jelenti, semmint egy véletlen folyamatot. E **reflexszerű, interaktív minta** megjelenésének lehetősége mindig fennáll, de általában visszatartják gátló hatások, amilyeneket már ismerünk, például a gátló GABA receptor funkciói révén, melyek **integratív minőségeket** támogatnak. Bizonyíték van arra, hogy a GABA receptoroknak szerepük van a gyermekkori krónikus epilepszia kialakulásában, sugallván, hogy a túlműködő interaktív minőség gátlása nem működik rendesen (Ben-Ari, Y, és mts.).

Ha az agy megsérül, vagy irritálódik, például ödéma, fertőzés, hematóma, tumor, vagy más térfoglaló folyamat formájában, ez a gátló hatás eltűnik, és rohamok következhetnek be, legtöbbször összetett parciális rohamok (az összes roham 60%-a összetett parciális roham). A generalizált rohamok – mint a petit mal, vagy a grand mal epilepszia – gyakran fordulnak elő rokonokban, és legtöbbször genetikai hátterűek, bár nem találtak még egyedüli gént, amely magyarázná a rohamokat. Az eddig talált speciális mutáns gének feszültségvezérelt ioncsatornákat vagy neurotranszmittereket kódolnak. Petit mal (absence) epilepsziában az éber tudat elvesztése a legszembetűnőbb, jelezvén az integratív minőségek zavarát. Grand mal, vagy más néven tónusos-klónusos rohamban a névadó motoros aktivitás a legszembetűnőbb, sugallván az interaktív minőségek zavarát.

Az antiepileptikumok feszültségvezérelt Na^+ -csatornákat módosítanak, amelyek az egész szervezetben előfordulnak. A központi idegrendszeren kívül jelentős mennyiségben találhatóak a szívben, az izomzatban, az erekben, illetve a gasztrointesztinális traktusban, és az antiepileptikumok ezeket a rendszereket több-kevesebb mértékben befolyásolják. Ezért szívritmuszavar, ataxia, rosszullet és hányás, illetve migrén gyakran kíséri a központi idegrendszeri hatásokat. Ez azt jelzi, az antiepileptikumok perifériásan interaktív minőségekkel bírnak. Ideális esetben a központi idegrendszerben csak az ismétlődő tüzelés küszöbét emelik, az éber tudatot nem befolyásolják. A preferált antiepileptikumok csak kissé hatnak az éber tudatra, és kevés hatásuk van a szervezet többi részére.

A *benzodiazepinek* és *barbiturátok* hatását már említettük az előző, nyugtatókról és altatókról szóló fejezetben (3.2. szakasz). Mivel e gyógyszer-családoknak a rohamot módosító hatásuk mellett nyugtató hatásuk is van, már nem tartoznak az epilepszia előnyben részesített gyógyszerei közé. Ennek ellenére a diazepamnak és lorazepamnak fontos szerepe van a státusz epileptikus kezelésében, illetve roham alatt a klonazepamot és klorazepátot használunk. A fenobarbitált, – amit 1912 óta használnak epilepsziában, – illetve származékait, például a primidont még ma is bevetik,

amikor más gyógyszerekkel nem sikerül kellőképpen enyhíteni a rohamot. Ebben a fejezetben még néhány egyéb, tipikus antiepileptikus szert tárgyalunk: a valproinsavat, a fenitoint, a karbamazepint, illetve a topiramátot. Ezek mindegyike rendelkezik GABA-erg hatásokkal is.

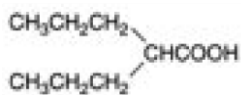
Valószínű, hogy a régebbi antiepileptikumok fejlődési rendellenességet okoznak, mint például a veleszületett szívhibák, vagy a velőcső rendellenességek. Az újabb szerekkel még nincs elég tapasztalatunk, hogy kimondhassuk, vajon okoznak-e fejlődési rendellenességeket. Mindemellett a központi idegrendszeri és perifériás jelátvitel megszakítása – amely minden antiepileptikum sajátja – valószínűleg károsító hatással van a fejlődő szervezetre. Az antiepileptikumok e tulajdonsága jelzi, hogy az antiepileptikumok interaktív minősége a fejlődő szervezet vegetatív funkcióit akadályozza.



4.2. Valproinsav

4.2.1. Molekulaszerkezet

A valproinsavat 1978 óta használják antiepileptikumként. Ez egy egyszerű, elágazó láncú karbonsav nyolc szénatommal, három-három a két ág-láncon, kettő pedig a karbonsav törzsön található (4.1. ábra). A szénatom-lánc hosszának még egy szénatommal történő növelése jelentős nyugtató hatással bíró molekulát eredményez. A valproinsav csak korlátozottan oldódik vízben. Szerkezetében nincsenek N atomok, és kis zsírsavakra emlékeztet.



4.1. ábra. A valproinsav szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A valproinsav viszonylag kicsi, lipid-szerű molekula, amely azt jelzi, hogy integratív minőségekkel bír.

4.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A valproinsav gátol, tehát megnyújtja a Na⁺-csatornák refrakter fázisát (azt az időt, amíg a csatorna újra aktiválható lesz), illetve befolyásolja a GABA, a központi idegrendszer fő neurotranszmitterének metabolizmusát. GABA-t bontó enzimeket gátol, mellyel megnöveli a GABA hatóidejét, illetve stimulálja a glutamátdekarboxilázt, egy GABA szintetizáló enzimet (lásd a 3.1. szakaszt). Továbbá csökkenti a Ca²⁺-ion áramokat is (vö. 3.4. és 6.5. szakaszok). A plazmában a valproinsav 90%-a fehérjéhez kötött, és sok más gyógyszert, beleértve más antiepileptikumokat is kiszorít a fehérjekötéséből, így megemeli azok plazmaszintjét, és hatásosabbá teszi őket. Ez egy interaktív minőség. Legalább egy aktív metabolitja van.

A valproinsav a GABA – a fő gátló neurotranszmitter – lebontását gátló, illetve a GABA glutamáttól való előállítását stimuláló hatása az integratív működést befolyásolja. A Na⁺ csatornák refrakter fázisának megnyújtása kapcsolódik az interaktív minőségeken kifejtett integratív hatásához.

4.2.3. Élettani hatások

A valproinsav az összes rohamtípust képes enyhíteni. Ezt kísérheti némi nyugtató hatás, ami integratív gátlást jelez, illetve bélrendszeri problémák, mint hányinger, hányás, valamint anorexia, továbbá ataxia és tremor, mely mind az interaktív gátlásnak tudható be. Valproinsavat migrénes fejfájásoknál is használnak.

A központi idegrendszeren kívül a valproinsav májfunkciókat is befolyásol, ennek eredményeként a betegekben 40%-kal megnövekednek a májenzimek. Ez jelzi a vegetatív funkciókra gyakorolt hatását. Ezen kívül okozhat még fulmináns májgyulladást kiscseppes zsírmájjal. A máj zsíros elváltozása azt jelezheti, hogy a normális májfunkciók helyét nem szándékosan integratív minőségek vették át. Eddig úgy írtuk le a májat, mint elsősorban vegetatív minőségekkel rendelkező szervet.

A valproinsav integratív minőségeket befolyásol a központi idegrendszerben, és interaktív minőségeket gátol mind a központi idegrendszerben, mind azon kívül. Úgy tűnik, gátolja a máj vegetatív minőségeit.

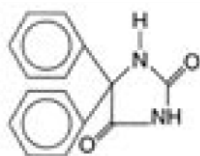
A valproinsav integratív minőségeket befolyásol, azokat interaktív és vegetatív funkciók fölé helyezi, így gátolja az idegi aktivitást.



4.3. Fenitoin

4.3.1. Molekulaszerkezet

A fenitoint 1938-ban kezdték antiepileptikumként használni. A szerkezete meglehetősen hasonlít a fenobarbitálra. Két fenolgyűrű kapcsolódik egy ötatomos (ebből kettő nitrogén) gyűrűhöz, ez egy ún. imidazol-gyűrű (4.2. ábra). A nitrogénatomok jelzik interaktív hatásait. Alacsony a vízdékonysága, amely integratív hatásokra mutat.



4.2. ábra. A fenitoin szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A fenitoin szerkezete interaktív és integratív minőségi kapcsolatokra emlékeztet.

4.3.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A fenitoin feszültségvezérelt Na⁺-csatornákat befolyásol, és megnyújtja a refrakter fázisukat. Mérgező koncentrációkban növeli a GABA-választ. A plazmában 80-90%-a van fehérjékhez kötve. A valproinsav leelőzi a fenitoint fehérje kötőhelyéről.

A fenitoinnak főleg interaktív minőségekre van gyógyszeres befolyása; mérgező szinteken integratív hatással bír.

4.3.3. Élettani hatások

A fenitoin nem csökkenti általánosan a központi idegrendszer működését. Okoz némi levertséget, de nincs altató tulajdonsága. Szintén nem befolyásolja a Petit mal epilepsziát, amelyet csökkent integratív tudatosság jellemez. Terápiás mennyiségben rohamot módosító hatása nincs befolyással a spontán központi idegrendszeri működésre. A fenitoin rosszulétet, hányást, szívritmuszavarokat, illetve ataxiát okoz, mivel perifériásan blokkolja a Na⁺-csatornákat. Túladagolása kisagyi és egyensúlyrendszerbeli zavarokat okoz. Ez demonstrálja, hogy a fenitoinnak főleg interaktív hatásai vannak, és csak nagy dózisban csökkenti az integratív funkciókat.

A fenitoin további központi idegrendszeren kívüli hatásai közé tartozik az inzulinszekréció gátlása (szénhidrát anyagcsere), az antidiuretikus hormon elválasztásának gátlása (ADH, növeli a víz mennyiségét a szervezetben), illetve a D és K-vitamin anyagcsere megzavarása, amely valószínűleg felelős a fenitoinnál időnként megfigyelt oszteomaláciáért. Csökkentve az IgA termelést, az immunfunkciókat is gyengíti, valamint perifériás neuropátiát okoz. Gyermekekben a fenitoin az arcvonások durvulását, hirtizmust, íny hiperpláziát okoz. A fejlődési rendellenességek között előfordul farkastorok és nyúlajak, veleszületett szívhiba, általános lassú növekedés valamint szellemi fogyatékoság. Ezek a hatások a vegetatív és morfológiai funkciók nem kívánt előretörését demonstrálják.

A fenitoin főleg interaktív, illetve vegetatív és fizikai funkciókat befolyásol, nagyobb dózisban integratív minőségekre is hat.

Mivel a fenitoin minőségei főleg interaktívak, a vegetatív funkciókra gyakorolt hatása azzal a ténnyel állhat kapcsolatban, hogy az interaktív és a vegetatív minőségek együttműködése zavart szenved. A vegetatív növekedésben lévő szövetek nem kellőképpen kerülnek kölcsönhatásba a környezetükkel a megfelelő pillanatban, hogy a növekedési minőségek leálljanak, és ez azt eredményezi, hogy túl nagyra nőnek. Ebből megérthetjük az interaktív minőségek beépülésének fontosságát az általános vegetatív funkciókba. Az interaktív minőségek megakadályozzák, hogy a vegetatív funkciók túlfelbontó növényyszerűvé váljanak; korlátozzák a burjánzó növekedést. Másrészt nem léteznének lebontó (interaktív és integratív) folyamatok az ezt megelőző felépítő (vegetatív) növekedés nélkül.

Ezt összehasonlíthatjuk azzal, amit a 2.3.4. szakaszban találtunk. Ott azt mondtuk, hogy az emberi szervezetben a vegyületek lebontásának előrehaladtával növekszik az éberség. Itt azt találjuk, hogy a vegetatív működés – amennyiben nem áll meg a megfelelő pillanatban – túl nagy növekedést

eredményez. Az emberi szervezetben érzékeny egyensúly áll fenn a felépítő és lebontó folyamatok között (lásd még a 7. fejezetet).

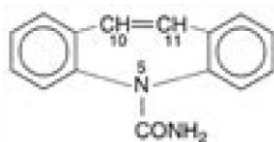
A fenitoin interaktív és valamennyire integratív minőséggel rendelkező vegyület. Hat a vegetatív minőségekre az interaktív minőségek vegetatív funkciókba való beépülésének meghiúsításán keresztül, amely a vegetatív minőség burjánzását eredményezi.



4.4. Karbamazepin

4.4.1. Molekulaszerkezet

Kémiailag a karbamazepin a háromgyűrűs antidepresszánsokra emlékeztet. Két fenol-gyűrűvel rendelkezik, melyeket egy harmadik, szén- és nitrogénatomokból álló gyűrű köt össze, továbbá rendelkezik egy karbamil-csoporttal, mely egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó amid-csoporttal rendelkező szénből áll (4.3. ábra). Úgy tűnik, utóbbi csoport felelős az antiepileptikus hatásért. Korlátozott mértékben vízoldékony.



4.3. ábra. A karbamazepin szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A karbamazepin szerkezete interaktív minőségekre utal, némi integratív tulajdonsággal.

4.4.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A karbamazepin a feszültségvezérelt Na^+ -csatornák inaktív fázisból való visszatérést ritkítva korlátozza az ismétlődő tüzelést. Terápiás mennyiségben nincs hatással a spontán működésre. A májenzimek oxidálják, és befolyásolja a májműködést (vö. 4.3.3. szakasz). A karbamazepinnek egy aktív metabolitja van, és 75%-ban plazmafehérjékhez kötött.

A karbamazepin interaktív funkciókra hat. Interaktív minőségei vegetatív funkciókat is befolyásolnak.

4.4.3. Élettani hatások

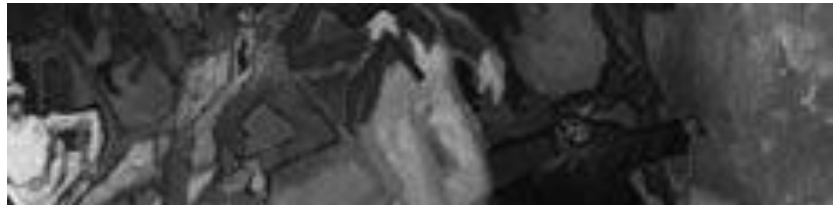
A karbamazepin 1974 óta használatos, mint antiepileptikum. Azelőtt trigeminus neuralgia (arcidegzsába) kezelésére használták. Rohammódosító hatása mellett centrális hatásai közt

megtalálható a letargia, amely integratív minőséget befolyásol. Kísérheti még hányinger, hányás, ataxia, illetve homályos látás, melyek mind interaktív minőségek. Túladagolásban stuport és hipoventillációt okozhat. A karbamazepineket használják akut mánia kezelésére is (The Medical Letter, 2005).

A központi idegrendszeren kívül hatásai: emelkedett májenzimek, máj- és hasnyálmirigy-toxikusság, csontvelőkárosodás (aplasztikus anémia, agranulocitózis), illetve túlérzékenységi reakciók. Antidiuretikus hatásai is vannak, ami megnövelt vízvisszatartást és csökkent ADH szintet eredményez. Ezek vegetatív hatások.

A karbamazepin interaktív minőségekkel rendelkezik, melyek a vegetatív funkciók széles skáláját befolyásolják. Van néhány integratív tulajdonsága.

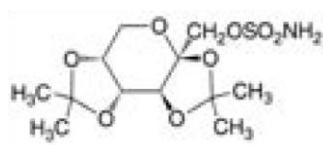
A karbamazepin interaktív funkciókat és némi integratív működést befolyásol. Ezen kívül a vegetatív minőségek növekedését okozza.



4.5. Topiramát

4.5.1. Molekulaszerkezet

A topiramátot 1996 óta használják. Ez egy szulfamát-szubsztituált monoszacharid. A szulfamát egy szulfát a végén amid-csoporttal (4.4. ábra). Váza három gyűrűből áll, és képletében sok (8) oxigént, valamint egy nitrogént tartalmaz.



4.4. ábra. A topiramát szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A topiramát, mint monoszacharid interaktív és integratív minőségek mellett vegetatív funkciókkal rendelkezik.

4.5.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A topiramát befolyásolja a kisagyban a feszültségvezérelt Na^+ csatornák refrakter fázisát, és csökkenti a glutamát-receptor áramokat. Ez jelzi az interaktív minőségekre gyakorolt hatását. Ezen kívül posztzinaptikusan növeli a GABA_A receptor áramokat, ennél fogva gátolja a transzmissziót a

nagygyban és a kisagyban, tehát integratív funkciókat befolyásol. Gyenge karbonát-dehidratáz gátló, így befolyásolja a vegetatív minőségeket, és változatlanul ürül a vizelettel.

A topiramát vegetatív, interaktív és integratív funkciókat befolyásol.

4.5.3. Élettani hatások

A topiramát rendelkezik rohammódosító tulajdonságokkal, így interaktív minőséget befolyásol. A topiramátot használják migrénes fejfájásokra is. Általában jól tolerálható szer. Okozhat némi álmoságot, ami egy integratív minőség, valamint fáradtságot és súlyvesztést, amelyek vegetatív funkciók.

A topiramát vegetatív funkciókat befolyásol, továbbá interaktív és néhány integratív minőséget is.

Az a tény, hogy a topiramát alapvetően egy monoszacharid, arra utal, hogy elsődlegesen a vegetatív minőségekre hat. A vegetatív minőségek növekedése ezután befolyásolja az interaktív és integratív minőségeket is, azok lassítása révén (lásd még a 4.3.3. szakaszt).

A topiramát valószínűleg a vegetatív minőségek befolyásolásán keresztül hat az interaktív és integratív funkciókra.



4.6. Az antiepileptikumok összefoglalása

Az antiepileptikumok jellemző hatása, hogy elnyomják az ingerlést azáltal, hogy elnyomják a pozitív töltésű nátrium-csatornákat, amelyek a központi idegrendszerben találhatóak, de a szervezet más részein is előfordulnak. Ezek a szerek *közvetlenül gátolják az ingerlést*, ami nehezebbé teszi a sejt depolarizációját. Ezért hatásuk különbözik a nyugtatók és altatókétól, amelyek a gátlás növelésével teszik nehezebbé az idegsejtek depolarizációját. Az antiepileptikumok negatív töltésű GABA-csatornák helyett pozitív nátrium-csatornákat érintő beavatkozását csekély mértékben vagy egyáltalán nem kíséri nyugtató hatás. Az olyan antiepileptikumok, melyek erősebb általános nyugtató hatással rendelkeznek, mint például a valproinsav, a negatív töltésű GABA-csatorna által mediált transzmissziót is jobban befolyásolják, ezúttal a GABA metabolizmusába avatkozva, semmint magára a feszültségvezérelt receptorra hatva. A GABA általi transzmisszió erősödése erősebb nyugtató hatást eredményez. A nátrium általi transzmisszió elnyomása gyengébb ingerlést von maga után.

Az antiepileptikumok hatása származhat

- az integratív szintről (valproinsav), az interakciót a gátlás növelésével gátolva
- az interaktív szintről (fenitoin és karbamazepin), az interakciót közvetlenül gátolva
- a vegetatív szintről (topiramát), az interakciót a vegetatív funkciók erősítésével gátolva.

A legtöbb antiepileptikum vegetatív és fizikai hatásokkal is rendelkezik, például fokozott és deformált növekedés, illetve antidiuretikus hatások. Ez azt jelzi, hogy értelmezési keretünk négy különböző minősége összekapcsolódik, és befolyásolja egymást.

Az antiepileptikumok jellemzően az ingerelhető Na⁺-csatornákat befolyásolják. Ez az interaktív minőségeket befolyásoló hatás némely szernél az interaktív szintről ered, másoknál az integratív vagy vegetatív szintről.



Felkelés (Grosse Revolution), 1910.

Olaj és vászon, 104,4 x 95,4 cm.

5. Antidepresszánsok

5.1. Bevezetés

A depresszió kultúránk egyik legerjedtebb krónikus betegsége, és minden korcsoportban megtalálható. A depresszióknak különböző formái vannak. Mi itt csak a depresszió általános jellemzőit tárgyaljuk. A depressziós emberek alvászavarral küzdenek, kevésbé aktívak, kevesebbet esznek, elvesztik a libidójukat, és lassul az anyagcseréjük, ezenkívül a pszichomotoros aktivitás és a gondolkodás is lelassul náluk. Tehát depresszióban előtérbe helyeződnek a vegetatív minőségek, és hiányoznak a megfelelő interaktív és integratív minőségek. A ma elérhető fő antidepresszánsokat már az 1950-70-es évek óta használják. A monoamin-oxidáz gátlók (MAO gátlók) az 1950-es évek közepén, a triciklikus antidepresszánsok (TCA-k) a korai 60-as, a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI) pedig a 70-es években váltak elérhetővé.

Az antidepresszánsokon általában van egy másod- vagy harmadrendű amin-csoport. Különböző neurotranszmitterek metabolizmusát vagy újrafelvételét befolyásolják, meghosszabbítva és növelve azok hatását. Ezen tulajdonságok alapján az antidepresszánsokat abba a gyógyszer csoportba soroljuk, amelyek az emberi szervezetben növelik az interaktív funkciókat. Elsősorban a szerotonin és a noradrenalin neurotranszmitterek aktivitását fokozzák, mindkettő a tirozinból származik.

A **szerotonin** (5-hidroxitriptamin, vagy 5-HT) receptornak sok altípusa van, melyek a szerotonin különböző funkcióihoz kapcsolódhatnak. A szerotonin egy monoamin, egy interaktív vegyület (2.1.2.2. szakasz), mely a gasztrointesztinális rendszer enterokromaffin sejtjeiben és a központi idegrendszer bizonyos területein termelődik. A trombociták képesek a szerotonint felvenni, tárolni és a sejtzárványokból felszabadítani. Előfordul a növény- és állatvilágban, például a csalán szőreiben, valamint a darazsak és skorpiók mérgeiben, ahol gyulladásos reakciókat okoz. Ez mutatja interaktív jellegét, ugyanakkor előfordul gyümölcsökben és diófélékben is. A központi idegrendszerben a szerotonin neurotranszmitterként funkcionál, és egyaránt részt vesz az idegi ingerlésben és gátlásban. Szinapszisokban szabadul fel, de ezen kívül megtalálható az axonok nem szinaptikus csomóiban is, ami azt sugallja, hogy neurotranszmitter funkciói mellett idegi szabályozóként is működik a központi idegrendszer különböző területein. A fő szerotonin-eltávolító idegsejtek a híd és a felső agytörzs raphe-magjaiban találhatóak, és onnan terjednek szét az agyban és a gerincvelőben. A szerotonin sokrétű és változatos hatásokkal bír, befolyásolja a gondolkodást, az alvást, a szenzoros funkciókat, a motoros aktivitást, a hőháztartást, az étvágyat, a szexuális viselkedést, és a hormonháztartást. Ebből tisztán látszik, hogy a szerotonin fejlődéstörténetileg „öreg” molekula, olyan KIR-i funkciókkal, amelyek a központi idegrendszer működésének általános alapját képezik. Ezt támasztja alá számos, embereken végzett kísérlet, melyek során megnövekedett agresszivitást, erőszakos viselkedést észleltek lelassult szerotoninbontás esetén. Ugyanakkor az erőszakos, önpusztító magatartással szemben az öngyilkossági gondolatok száma nem nőtt, tehát a magasabb gondolkodó funkciók nem aktiválódtak. Perifériásan a szerotoninfelszabadulást simaizom összehúzódnás és trombocita-aggregáció kíséri.

Elektrofiziológiailag a szerotonin különböző típusú receptorai vagy növelik, vagy csökkentik a K^+ **konduktanciáját**. A konduktancia növelése először hiperpolarizálja az idegsejtet. Ezt követi egy lassú depolarizáció, csökkent K^+ konduktanciával. Ezek az idegsejt repolarizációját vagy regenerációját befolyásoló hatások vegetatív minőségűek. A szerotoninreceptor bizonyos altípusai GABA-mediált gátlást aktiválhatnak. Előfordulhat, hogy az agy ugyanazon részében egyszerre van jelen a K^+ konduktanciáját csökkentő és növelő hatás; mint pl. a hipokampuszban.

A **noradrenalin** szintén monoamin neurotranszmitter a központi idegrendszerben, mely különböző receptor altípusokkal bír centrálisan és perifériásan is, és egy interaktív minőségekkel rendelkező molekula. A központi idegrendszeren belül a hipotalamuszban és a limbikus rendszerben található nagyobb mennyiségben, pontosabban az amigdalában és a hipokampuszban, de a noradrenalin az agyban majdnem mindenhol megtalálható. A noradrenalint szekretáló axonokhoz tartozó sejttestek a híd lucus coeruleus-ában és/vagy az agytörzs formatio reticularis-ában találhatóak. Elektrofiziológiailag a noradrenalin felszabadulása a K^+ **konduktanciát** megváltoztatva következményes hiperpolarizációt vagy depolarizációt eredményez a célsejten, tehát a sejt vegetatív, regeneráló minőségeit befolyásolja. A központi idegrendszerbeli hatását az angol nyelvű irodalomban gyakran úgy írják le, mint „enabling” (megengedő), vagy „state-dependent” (állapot-függő). Ez azt jelenti, hogy általános tonizáló hatással rendelkezik, a központi idegrendszernek elektrofiziológiailag magasabb tónust ad. A noradrenalin jelentős szív- és érrendszeri hatással bír: növeli a vérnyomást és az erek simaizom tónusát. Ezek interaktív minőségek.

Ezen neurotranszmitterek hatását növelő antidepresszánsok az egész központi idegrendszerben és azon kívül egyaránt hatnak. Az általános központi idegrendszeri hatások kiterjednek az agy nagy területeire és a gerincvelőre. Úgy tűnik, a szerotonin és a noradrenalin a központi idegrendszer „alaptónusát” befolyásolja, ez megmagyarázza, hogy sok antidepresszáns miért súlyosbíthatja, sőt – mérgező mennyiségben – miért okozhat epilepsziát. Ezt *interaktív* minőségeik következményeként értelmezhetjük. A noradrenalin és a szerotonin hatását potenciózó antidepresszánsok a K^+ csatornákat befolyásolják, megváltoztatják a repolarizációt, a sejt *visszaállását* vagy *regenerációját*, így vegetatív minőségeket befolyásolnak.

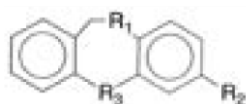


5.2. Triciklikus antidepresszánsok

Miután a neurotranszmitterek kiszabadultak a szinaptikus térbe, ahol aktívvá válva a poszt-szinaptikus idegsejt receptorához kötődve kifejtik hatásukat, általában lebomlanak, vagy visszaveszi őket a preszinaptikus axonvégződés. A triciklikus antidepresszánsok (TCA-k) blokkolják a noradrenalin és a szerotonin visszavételét a szinaptikus térből, ami e neurotranszmitterek hosszabb hatását eredményezi a szinapszisban. Ez megváltoztatja a K^+ csatorna konduktanciáját, ami regeneráló, vegetatív minőségekre hat.

5.2.1. Molekulaszerkezet

A TCA-k szerkezete három gyűrűt tartalmaz, ehhez kapcsolódik egy tercier vagy szekunder amin (N) oldallánc, ami úgy tűnik, hogy a hatás szempontjából nélkülözhetetlen (5.1. ábra). Viszonylag lipofilek, ez jelzi integratív minőségeiket, és plazmafehérjékhez, illetve szövetkomponensekhez kapcsolódnak.



5.1. ábra. A háromgyűrűs harmadrendű aminok szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A TCA-eknek integratív minőségekre utaló szerkezetük van; a hatásukhoz elengedhetetlen alkotórészüik interaktív minőségekkel bír.

5.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A szekunder oldallánccal rendelkező TCA-k, például a dezipramin és a nortriptilin, viszonylag szelektívebb noradrenalin-visszavételt gátlók, és azok amelyek tercier oldallánccal rendelkeznek, mint az amitriptilin, az imipramin, vagy a doxepin, változó mértékben a szerotonin-visszavételt is gátolják. Az amin neurotranszmitterek blokádja azonnal bekövetkezik, és határozatlan ideig fennáll. A TCA-k az adrenerg receptorokat szintén változatos módon befolyásolják, amely az átvivő anyag mennyiségének csökkenését idézi elő a szinaptikus térben, ellensúlyozva ezzel a visszavétel-gátlás hatásait! Részben ez a mechanizmus lehet felelős a klinikai hatás kifejlődéséhez szükséges hosszú időért. Úgy tűnik, a TCA-k idővel csökkentik a GABA és glutamát receptorok számát is. A TCA-k központi idegrendszeri hatása egy összetett folyamat, amely sok interaktív minőséggel bír, és idővel integratív funkciókat is befolyásol (GABA-mediált átvitelt). Mindazonáltal a TCA-k hangulatbefolyásoló hatásának pontos természete még mindig bizonytalan, és némelyik gyógyszeres hatásának továbbra is teljesen ismeretlen az eredete. Általában növelik a ciklikus adenzin-monofoszfát (ciklikus AMP, a közvetlenül hasznosítható energiával kapcsolatos molekula) szintjét, és a protein-kinázok aktivitását a szerkezeti fehérjéken. Ez fokozott lebontó működést sugall, amely megváltoztatja az idegsejtek növekedését és kapcsolatrendszerét. Mindez arra utal, hogy a TCA-k megváltoztatják a központi idegrendszer anyagcseréjét, hogy ennek hatására letörjék a túlzó vegetatív funkciókat, mely a depressziós beteg számára több éberséget és felhasználható energiát eredményez.

A TCA-k metabolizmusa a májban folyik. Részben oxidálódnak, s ez aktív metabolitok létrejöttéhez vezet, melyek ezután glukoronsavval konjugálódnak, tehát méretük megnő, metabolikusan inaktív molekulákat eredményezve. Ezt összehasonlíthatjuk azzal, amit a 2.2. szakaszban mondtunk arról, hogy az oxidáció vagy feldarabolás kisebb, aktív molekulákat eredményez, a konjugáció (összekapcsolás) pedig nagyobb molekulákat, melyek kevésbé aktívak.

A TCA-k biokémiai és gyógyszeres hatása interaktív minőségek növelése révén vegetatív minőségeket használ fel. Végül integratív minőségeket nyomon el.

5.2.3. Élettani hatások

Klinikailag úgy tűnik először, hogy a betegek képesek egy működő homeosztázist fenntartani, a TCA-k klinikai hatása néha csak 2-4 hetes emelkedő dózisú terápia után válik láthatóvá. A TCA-k több héten keresztül ismételt adagolása javítja a hangulatot. Továbbá interaktív központi hatásai közt van a fokozott epilepsziás hajlam. A nyugtató hatás, amely az integratív képességeket befolyásolja, közös bennük. Egy további hatás a vegetatív idegrendszer gátlása, amely szájszárazságot, vizeletvisszatartást, székrekedést, tachycardiát, gyengült akkomodációt, alacsony vérnyomást, fáradtságot és gyengeséget okozhat. Ezek a perifériás hatások jelzik az integrált perifériás minőségek csökkenését. Súlygyarapodás is előfordul; ennek eredete nem tisztázott, de jelezheti a nem használt vegetatív minőségek erősödését is.

Úgy tűnik, a TCA-k növelik a központi idegrendszer néhány alapvető interaktív funkcióját, például javítják a hangulatot, és ezzel együtt csökkentik a vegetatív funkciókat, mintha a vegetatív energiát elhasználná a megnövelt interaktív működés. Van némi hatásuk az integratív minőségekre is.

A TCA-k növelik az általános interaktív minőségeket. A megnövelt interaktív működés vegetatív minőségeket használ fel, ezért a szervezet némely részében hiány lép fel. Befolyásolják az integratív működést is.

A triciklikus antidepresszánsok interaktív minőségekkel rendelkező molekulák, melyek, úgy tűnik, vegetatív funkciók energiáját használják el. Befolyásolják az integratív minőségeket is.

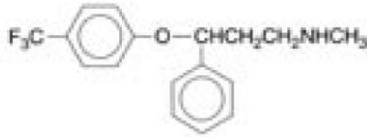


5.3. Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók

Mint azt a nevük is mutatja, a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) hatásukban a TCA-k nál specifikusabbak: elsősorban a szerotonin visszavételét akadályozzák meg.

5.3.1. Molekulaszerkezet

A SSRI-k szerkezete egy (fluvoxamin), kettő (fluoxetin és venlafaxin), három (citaloprám és szertralin) vagy négy (paroxatin) gyűrűt tartalmaz egy amin (nitrogén) lánccal (5.2. ábra). A legtöbb SSRI tartalmaz egy fluorid-iont, egy pedig egy klorid-iont (szertralin). A venlafaxinben egyik sincs.



5.2. ábra. A fluoxetin szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A SSRI-k szerkezete integratív és interaktív minőségekkel bír.

5.3.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A TCA-khoz hasonlóan az SSRI-k is hatnak a K^+ vezetőképességére regeneráló, vegetatív minőségeket befolyásolva. A szerotonin-visszavétel kikapcsolása azonnali és határozatlan idejű. Ez egy interaktív minőség. Azonban léteznek összetett másodlagos válaszok, beleértve a negatív visszacsatolást, melyek visszaállítják a homeosztázist. Ezek lehetnek a felelősek a késői klinikai válaszáért. Számos SSRI közvetlenül stimulálja a szerotoninreceptort.

A SSRI-k a májban demetilálódnak, aktív „nor-” molekulák képződnek (vö. 2.2. szakasz). Lassan választódnak ki.

Gyógyszeresül a SSRI-k interaktív ingerület-átvitelt aktiválnak, és növelik a regeneráló vegetatív minőségek ráfordítását.

5.3.3. Élettani hatások

A SSRI-kre adott klinikai válasz több hetet késhet. A SSRI-k javítják a depressziós betegek hangulatát. Ehhez nyugtalanság és agitáció (akátízia) kapcsolódik, demonstrálva az interaktív hatások aktivációját. A gasztrointesztinális rendszerben a szerotonin növekedés további hatásai közé tartozik a rosszullét, hányás, hasmenés, és szorulás. Ezek demonstrálják a megnövekedett interaktív minőségek befolyását az anyagcserére, perifériásan csökkentve a vegetatív funkciókat. A SSRI-k használatát kísérheti még fejfájás, tremor, illetve szexuális zavar, melyek mind interaktív minőségekkel bírnak. Mivel szelektíven befolyásolják a szerotonint, az SSRI-ket összekapcsolták az 5.1.-ben a szerotoninnal kapcsolatban leírt viselkedésmintázatokkal, például az agresszív viselkedéssel, amely az integratív minőségek hiányát jelzi.

Élettanilag a SSRI-k főleg interaktív és vegetatív funkciókat befolyásolnak, és hatnak az integratív képességekre is.

A SSRI-k erősítik az interaktív minőségeket, és ennek eredményeként tompítják a vegetatív és integratív minőségeket.

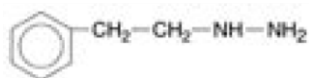


5.4. Monoamin-oxidáz-gátlók

A monoamin-oxidáz (MAO) egy enzim, amely a katekolaminok, például a noradrenalin és a szerotonin lebontását szabályozza a központi idegrendszerben és perifériásan egyaránt. A MAO megtalálható a mitokondriumok külső membránjában, például a központi idegrendszer idegvégződéseiben, a májban, illetve a bélnyálkahártyában. A központi idegrendszerben a MAO oxidálja a noradrenalint és a szerotonint, amikor azok (újra) belépnek az axon végződésébe, és hatástalanítja őket. A májban a MAO oxidálja a vérben keringő és a bélből bekerült monoaminokat, tehát méregteleníti. A MAO-nak kiterjedt perifériás működése van.

5.4.1. Molekulaszerkezet

A leggyakrabban használt monoamin-oxidáz gátlók (MAO-gátlók) a fenelzin és a tranilciproamin maguk is aminoszármazékok (5.3. ábra). A MAO-gátlók egy fenolgyűrűvel rendelkeznek, és az amin csoport egy oldalláncon van.



5.3. ábra. A fenelzin szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A MAO-gátlók szerkezete interaktív minőségekkel és kevés integratív minőséggel bír.

5.4.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

A MAO-gátlók szintén befolyásolják a K⁺ konduktanciáját, és a vegetatív minőségekre hatnak. Lassítják a noradrenalin és a szerotonin anyagcseréjét növelve a hatásukat, így interaktív minőségeket befolyásolnak. A MAO-gátlók hatása célzott és visszafordíthatatlan. A fenelzin, a MAO-gátlók jellemző példája, a MAO szubsztrátjára emlékeztet. Először a MAO elvágja a MAO-gátlót, ezáltal aktív intermedierek képződnek, melyek ezután inaktíválják a MAO-t (vö. 2.2. szakasz). Ez erősíti az interaktív folyamatokat. A MAO gátlása azonnali. A terápia befejeztével legalább két hétbe kerül, amíg megfelelő mennyiségű új MAO termelődik. A MAO-gátlók acetilációval inaktíválódnak (vö. 2.2. szakasz). Hatásuk legtöbbször hosszan tartó.

A MAO-gátlók gyógyszeres hatása interaktív és némi vegetatív minőséget jelez.

5.4.3. Élettani hatások

A MAO-gátlók javítják a depressziós betegek hangulatát. A hangulatváltozás realizálódása több hétig is eltart. A MAO-gátlók használatát kísérheti izgatottság és változatos perifériás hatások, például az ortosztatikus hipotenzió mértékének növekedése, a diasztolés vérnyomás emelkedése, melyek interaktív minőségeket jeleznek. Nyugtató hatásuk szintén ismert, mely az integratív minőségeket csökkenti. Előfordulhatnak egyéb súlyos és kiszámíthatatlan hatások. Példának okáért, mivel a MAO a májban és a bélben nem bontja az érett sajtból, csirkemájából, vörösborból, vagy sörből származó tiramint, a központi idegrendszerben a magas tiraminszint nagymértékű katekolamin felszabadulást idéz elő. Ez súlyos hipertenziót okozhat, fejfájással, tachikardiával, szívritmuszavarokkal, szívinfarktussal és agyvérzéssel, ami nagyban megnövekedett perifériás interaktív minőséget jelez. A MAO-gátlók súlyos májmérgek, és előidézhethetnek szájszárazságot, vízvisszatartást, székrekedést,

gyenge akkomodációt, melyek a perifériás vegetatív minőségek komoly csökkenését jelentik. Csakúgy, mint a TCA-knál és a SSRI-knál, a MAO-gátlók által megnövelt interaktív minőségek vegetatív minőségeket használnak el. Erős perifériás hatásaik miatt MAO-gátlókat ma már csak a többi antidepresszánsnak ellenálló depresszióban használnak.

A MAO-gátlók növelik a központi interaktív minőségeket, de erős perifériás hatásuk is van, és csökkentik a vegetatív és integratív minőségeket.

A MAO-gátlók interaktív molekulák, amelyek erősen befolyásolják az interaktív funkciókat, vegetatív minőségeket használnak el, és integratív funkciókat írnak felül.



5.5. Az antidepresszánsok összefoglalása

Depresszióban túlműködő vegetatív funkciókat látunk. Az antidepresszánsok növelik a központi idegrendszerben az interaktív minőségeket. Befolyásolják az idegsejtek K^+ csatornáit, amely befolyásolja a sejt regeneráló lehetőségeit, így tehát vegetatív minőséget használ el. Az antidepresszánsok tompítják a vegetatív életfolyamatokat, miközben növelik az interaktív minőségeket. Az antidepresszánsok az integratív minőségeket is csökkentik. Ez kimondottan a SSRI-kra és a TCA-kra jellemző. A MAO-gátlóknak vannak a legerősebb perifériás interaktív tulajdonságaik, és könnyen válhatnak mérgezővé, amely megmutatja nekünk, hogy óvatosnak kell lennünk, milyen új egyensúlyt állítunk be a különböző minőségek között. Mindegyik antidepresszáns szerkezete rendelkezik integratív minőséggel.



Alkonyi utca (Strasse in Dämmerung), 1910.

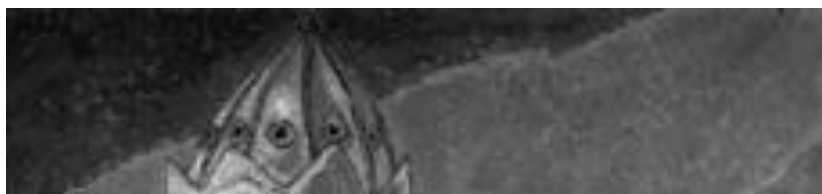
Olaj és vászon, 80 x 105 cm.

6. Vérnyomáscsökkentők

6.1. Bevezetés

Hipertóniáról a definíció szerint 140/90 Hgmm fölötti vérnyomás esetén beszélünk. A hipertóniák legalább 90%-a esszenciális. A magas vérnyomás járhat súlyos szív- és érrendszeri, vese vagy endokrin megbetegedéssel, például balkamrai hipertrófiával, koronária elzáródással, szívelégtelenséggel, agyvérzéssel és veseelégtelenséggel, anélkül hogy maga tüneteket okozna. A vérnyomás a szervezetnek egy interaktív minősége, a hipertónia pedig kórosan megemelkedett interaktív funkció.

A hipertónia megfelelő kezelése a szervkárosodások megelőzése szempontjából fontos. A magas vérnyomás gyógyszeres kezelésének fő eszközei az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátlók, a vízhajtók, a béta-blokkolók és a kalciumcsatorna-blokkolók. A vérnyomáscsökkentő kezelés vagy a perctérfogatot csökkenti – béta-blokkolók és néhány kalciumcsatorna-blokkoló (verapamil és diltiazem) használatával – vagy a perifériás ellenállást csökkenti az ACE-gátlókkal, a vízhajtókkal és néhány kalciumcsatorna-blokkolóval (különösen nifedipinnel). A megfelelő vérnyomáscsökkentő kezeléshez gyakran kettő vagy több gyógyszer használatára van szükség. Tudományos viták folynak a kezdeti kezelés megválasztásáról, ahol különböző tanulmányok különböző eredményeket mutatnak a kezelt korcsoporttól, etnikai háttértől és kísérő betegségektől függően. E fejezet célja, hogy új dimenziót nyisson e vitában.



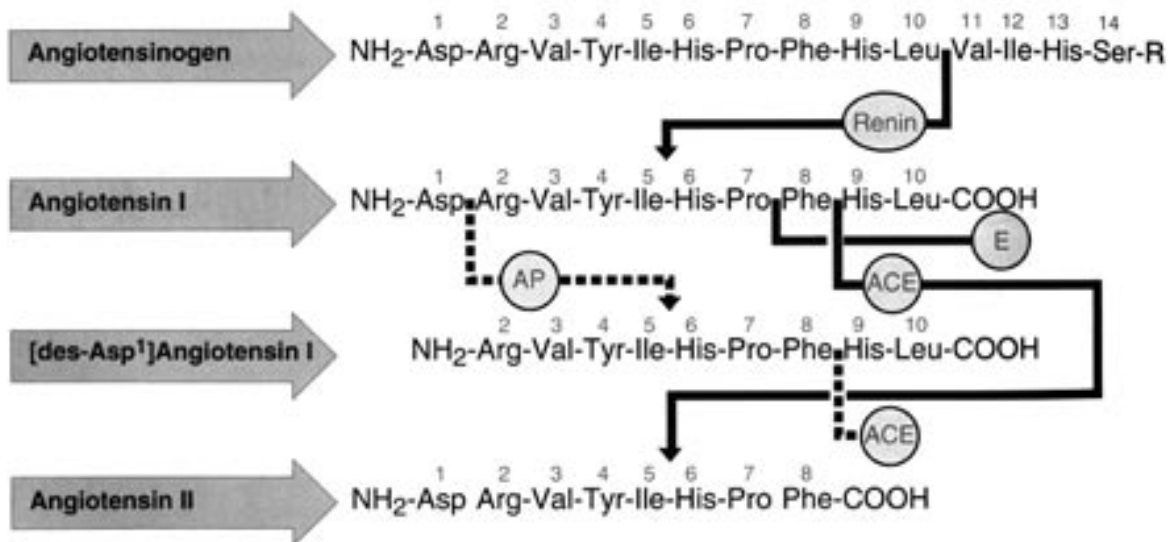
6.2. ACE-gátlók

6.2.1. Molekulaszerkezet

Az ACE-gátlók molekulaszerkezete magától értetődő, ha megnézzük, hogyan keletkezik egy előző szubsztrátból az angiotenzin II, egy erős vasoaktív anyag. Az angiotenzin I átalakulását angiotenzin II-vé az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) katalizálja. Az ACE egy nagyrészt az endotélsejtek *membránjához kötött* fehérje, mely több mint 1200 aminosavat tartalmaz, és sok szubsztrátja van. Az ACE dipeptid egységeket vág le a szubsztrátjairól. Az ACE sok szubsztrátja közé tartozik az angiotenzin I és a bradikinin.

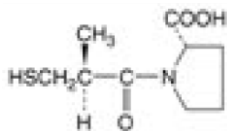
Bizonyos dipeptidek és aminosavak gátolják az angiotenzin-konvertázt, ha hosszúságuk az ACE által fiziológiásan levágott hisztidin-leucin dipeptidéhez hasonló (6.1. ábra). A csörgőkígyók mérge ehhez a dipeptidhez morfológiailag hasonlóan találták. A mérge egy aminosav származék, melyről

kimutatták, hogy gátolja a vasodilatátor hatású bradikinin ACE által történő bontását. A csörgőkígyó mérge meghosszabbítja a bradikinin hatásidejét, így az vazodilatátorként hat a kígyóharapás áldozataiban.



6.1. ábra. Az angiotenzin molekulák képződése (Goodman & Gilman, 2001 nyomán)

Az első ACE-gátlót, a kaptopril a csörgőkígyóméreg alapján fejlesztették az 1960-as években egy, a mérgehez morfológiailag hasonló molekula előállításával. Szukcinil-aminosavból fejlesztették, amely ugyanolyan hosszú, mint a dipeptid, ez interaktív tulajdonságokra utal. Folytatva a racionális megközelítést további ACE-gátlókat fedeztek fel, amikor *morfológiailag* hasonlóvá tették őket a kaptoprilhoz (6.2. ábra). Ez *fizikai* minőségeken alapuló hasonlóságot jelent. A kaptopril és a lizinopril a gyógyszer aktív formái. A többi ACE-gátló prekursor, és aktiválásukhoz a májban hidrolizálni kell őket.



6.2. ábra. A kaptopril szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

Az ACE-gátlók szerkezete interaktív tulajdonságokkal rendelkezik. Morfológiai hasonlóság van az ACE-gátlók és a dipeptid között, melyet az ACE vág le a szubsztrátjáról. Ez egy fizikai minőség.

6.2.2. Biokémiai és gyógyszeres tulajdonságok

Az ACE-gátlók biokémiai és gyógyszeres hatása az enzim aktivitásának *szerkezeti*, *fizikai* gátlásán alapul. Mivel az enzim hatása interaktív, az ACE-gátlók interaktív folyamatokat gátolnak. E hatás természete passzív, hiszen a gyógyszer egyetlen aktivitása, hogy elfoglalja a szubsztrát dipeptid egységének a helyét.

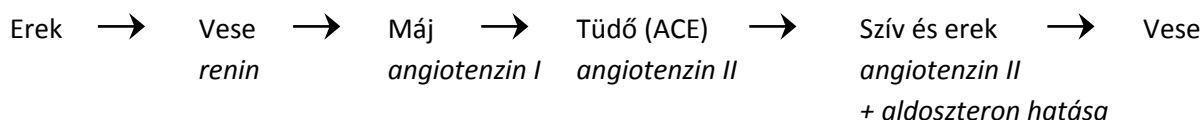
A vesék az ACE-gátlók legtöbb aktív formáját nagyrészt változatlan formában szűrik ki. Ezeknek a gyógyszereknek az effektív felezési ideje inkább az angiotenzin-karboxilázhoz való kapcsolódásuktól függ, semmint plazma felezési idejüktől, rámutatva a fizikai minőség fontosságára a hatásukban.

Az ACE-gátlók interaktív biokémiai és gyógyszeres hatásokat blokkolnak fizikai minőségekkel.

6.2.3. Élettani hatás

Az ACE egy enzim, amely egy molekula-átalakulási kaszkádban, a Renin-Angiotenzin-Aldoszteron-Rendszerben (RAAS) aktív. Ez a kaszkád befolyásolja a kardiovaszkuláris izomtónust, a Na⁺ kiválasztását a vesében és a kardiovaszkuláris morfológiát (6.3. ábra). A kaszkád kibontakozhat szisztémásan, vagy lokális rendszerként működhet egy szervben. Az olyan események, mint a dehidratáció vagy vérzés, csökkentik a keringő vér térfogatát és/vagy az artériás vérnyomást, és aktiválják a szisztémás kaszkádot.

A vesékben a kaszkád a renin – egy a juxtaglomeruláris sejtekből származó fehérjebontó enzim – termelésével kezdődik. A renintermelés válasz a veseerekben megváltozott nyomásra vagy telítettségre. A renin peptidázként bontja az angiotenzinogént, ami egy májban termelődő globuláris glikoprotein, ennek eredményeként kialakul az angiotenzin I nevű dekapeptid. Ezután a kaszkád átköltözik a tüdő ereinek endotéliumához, ahol az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) átalakítja a viszonylag hatástalan angiotenzin I-et a százszor hatásosabb angiotenzin II-vé (vö.2.2. szakasz). Az angiotenzin II a szívre és a véredényekre hat növelve a vérnyomást. Stimulálja az aldoszteron-termelést a vesekéregben, ami növeli a Na⁺ és ezzel a víz visszavételét a vesében emelve a vértérfogatot és a vérnyomást. A megnövekedett artériás nyomás negatív feedback (visszacsatolás) útján befolyásolja a juxtaglomeruláris apparátusban a reninszekrécíót.

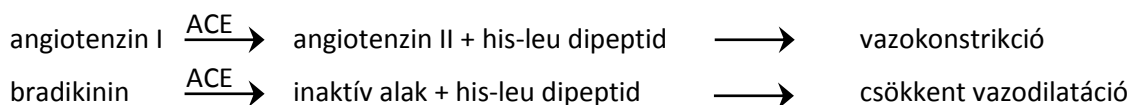


6.3. ábra. A Renin-Angiotenzin-Aldoszteron-Rendszer (RAAS)

Az **angiotenzin II**-nek három fő közvetlen hatása van a szervezetben. Növeli a vérnyomást

- a teljes perifériás ellenállás nagymértékű növelésével, vazokonstrikció révén, ez az ún. „gyors presszorválasz”,
- a vese nátrium-kiválasztásának lassú csökkentésével, ez az ún. „lassú presszorválasz”, amely a hosszútávú vérnyomás-stabilizációban segít;
- ezen kívül az erek és a szív izomsejtjeinek hipertrófiáját idézi elő, és megváltoztatja a kardiovaszkuláris rendszer morfológiáját a sima- és szívmuszkuláris sejtek proliferációján és az extracelluláris mátrix növelésén keresztül.

Az ACE-gátlók az angiotenzin II valamennyi szisztémás hatását befolyásolják. Csökkentik a vérnyomást és az erek morfológiai elváltozását. Mivel az ACE az angiotenzin I-en kívül más szubsztátókkal is rendelkezik, az ACE-gátlók a vérnyomással szemben kétélű fegyverként viselkednek, ugyanis a bradikinin nevű vazodilatátor szintjét is növelik (6.4. ábra).



6.4. ábra. Az angiotenzin konvertáz erekre kifejtett kettős hatása

Néhány, az ACE-gátlók által okozott morfológiai változás láthatóvá válik terhesség alatt a magzat növekedésére kifejtett hatásukban. *A magzati sejtek sok ACE receptorral rendelkeznek, bár eloszlásuk korlátozott. A terhesség első harmadában nincs ismert magzati hatás, de a második és harmadik trimeszterben az ACE-gátlók teratogének lehetnek. Előfordulhat a tüdő és a koponyatető hypoplasiája, mindkettő morfológiai változás, elégtelen növekedés és halál. Az olyan hatások, mint a kevés magzatvíz vagy vizelethiány, részben a magzati hipotenzio következményei lehetnek.*

Az ACE-gátlók a tüdők endotéliumában aktívak. Az egyik nem vérnyomással kapcsolatos hatásuk a száraz köhögés, mely valószínűleg a tüdőben gátolt bradikinin-bontással kapcsolatos. Olyan szervként jellemeztük a tüdőt, melynek élettanát fizikai folyamatok határozzák meg.

Az ACE-gátlókat főleg a fehérek és az idősek vérnyomáscsökkentőjeként írják le.

Az ACE-gátlók csökkentik a vérnyomást, és jellemzően csökkentik a hipertóniát kísérő morfológiai elváltozásokat is a szívben és a vérerekben. Fő hatásukat a tüdőben, egy jellegzetesen fizikai tulajdonságokkal bíró szervben fejtik ki.

*Az ACE-gátlók a **fizikai minőségek újraformálásával** blokkolják hipertóniában a megnövekedett interakciót.*



6.3. Vízhajtók

A volumenszabályozás minden fajta hipertóniában fontos elem. Egy nagytömegű, keringő extracelluláris térfogat növelni fogja a vérnyomást. Túl kicsi keringő térfogatot alacsony vérnyomás fog kísérni.

Az emberi szervezetben az extracelluláris folyadék térfogatának szabályozása elsősorban a vese feladata. Számos különböző mechanizmust alkalmaz az egyensúly eléréséhez, melyet a szervezet egy adott időben megkíván (lásd még: Élettan, 4.4. szakasz):

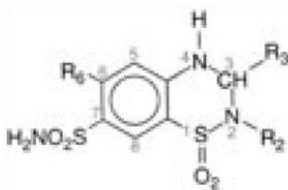
- a glomeruláris filtrációs ráta szabályozása, mely közvetlenül befolyásolja a vesék által kiválasztott víz mennyiségét,
- a tubulusokban történő anion és kation kiválasztás és visszavétel szabályozása, melyet a víz passzív kiválasztása vagy visszavétele kísér.

A vízhajtók (diuretikumok) a szervezet maga által beállított egyensúlyát módosítják, – vizet választanak ki, tehát az extracelluláris folyadék részt csökkentik. Minden vízhajtó valamilyen formában a nátrium és víz visszaszívását befolyásolja a vesében. A legtöbb vízhajtó a tubulusokban hat a nátrium- és vízvisszaszívást gátolva.

A vízajtók családja sokszínű. Neveik utalhatnak a szerkezetükre (pl. tiazid diuretikumok), hatásuk helyére (pl. kacsdiuretikumok), vagy hatásuk módjára (pl. ozmotikus diuretikumok vagy aldosteron-antagonisták). A legszélesebb körben a tiazid- és tiazidszerű diuretikumokat, például a hidroklorotiazidot (tiazidok) és a furoszemid nevű kacsdiuretikumot használják.

6.3.1. Molekulaszerkezet és osztályozás

A tiazidok, a kacsdiuretikumok és a szénsav-anhidráz gátlók szerves savak (6.5. ábra). A kálium megtakarító diuretikumok legtöbbször szerves bázisok. Mint savak és bázisok, elektromos töltésükkel vizet kötnek. E kapcsolatuk a vízzel arra utal, hogy vegetatív funkciókat befolyásolnak (lásd: 2.1.3.2. szakasz). Az ozmotikus diuretikumok szerkezete változó, de mind vízkötésre alkalmas. Ez a vegetatív funkciókkal hozza őket kapcsolatba. A spironolaktonnak szteroidszerű gyűrűs szerkezete van, és lipid, ami arra utal, hogy az integratív szintről hat.



6.5. ábra. A tiazidok szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

Minden vízajtó molekula szerkezetében - a spironolaktont és néhány ozmotikus diuretikumot, például a manitol és a glicerint kivéve - van nitrogén, amely interaktív minőségekre utal.

A vízajtók változatos szerkezetűek. A tiazidok és a kacsdiuretikumok szerkezete interaktív és vegetatív tulajdonságokra utal. Az ozmotikus diuretikumok szerkezete a vízhez és vegetatív folyamatokhoz kapcsolódik. A spironolaktonnak integratív tulajdonságai vannak.

6.3.2. Biokémiai és gyógyszertani hatások

A vízajtók a vese bármely részén kifejthetik hatásukat. Mivel a vesék élettanának sok interaktív minősége van (2.1.3.3. szakasz), a vízajtók interaktív funkciókat gátolnak. A szerves savak és bázisok kiválasztását a szerves sav és szerves bázis transzportrendszer végzi a proximális tubulus megfelelő sejtjeiben. Ezután tulajdonképpen kívülről, a vesetubulusok lumenéből a tubulussejteken keresztül hatnak a szervezetre. A *szénsav-anhidráz gátlók* majdnem teljesen leállítják a proximális tubulusban a NaHCO_3 visszavételét. A *kacsdiuretikumok* a Henle-kacs vastag felszálló ágában blokkolják a Na-K-2Cl symportereket, azok Cl^- kötő helyéért versenyezve és oda kötődve. Ez blokkolja a klorid visszavételét. A *tiazid diuretikumok* a Na-Cl symporter rendszereket blokkolják a disztális kanyarulat csatornában, talán szintén a Cl^- kötő helyért versenyezve és oda kötődve. A víz minden esetben passzívan követi az ionszekréción, ami diurézist eredményez.

A *kálium-megtartó diuretikumok* – a spironolaktont kivételével – a disztális tubulus végén és a gyűjtőcsatornában lévő fősejtek lumenális membránjának Na^+ csatornáit gátolják. Ez meggátolja a Na^+ visszavételét, és ennek következményeként gátolja az elengedhetetlen K^+ kiválasztást is ezen a helyen.

A *spironolaktont* a disztális tubulus végén és a gyűjtőcsatornában a sejtek mineralokortikoid-receptoraihoz kötődik, és kompetitíven gátolja az aldosteron, egy szteroid mellékvesekéreg-hormon

kötődését. Az aldosteron gátlása megváltoztatja a DNS átírását a disztális tubulus sejteinek magjában, ami, más hatások mellett, korlátozza a Na^+ csatornák és pumpák számát és működését. Ez ugyanazzal a mechanizmussal csökkenti a Na^+ visszavételt, melyet fent, a kálium-megtartó diuretikumoknál leírtunk.

Az *ozmotikus diuretikumok* vizet vesznek ki az intracelluláris térből növelve az extracelluláris volument. Az ebből következő megnövekedett vérhozam a vesében diurézishez vezet.

A vízajtók a vese interaktív működését gátolják a víz passzív kiválasztásának – egy vegetatív folyamat – befolyásolásával.

6.3.3. A szervezetre gyakorolt élettani hatás

A vízajtók fontos gyógyszerek magas vérnyomás és szívelégtelenség esetén. Minden vízajtó csökkenti az extracelluláris volument, a perctérfogatot és a szív utóterhelését (afterload) a nátrium- és vízkiválasztás növelésének eredményeként. Ez vegetatív funkciókat befolyásol: a vízajtók csökkentik a magas vérnyomást súlyosbító ödémát, és hipotóniát okozhatnak. Általánosan ismert továbbá, hogy csökkentik a glükóztoleranciát, valószínűleg a csökkent inzulin-elválasztás miatt, ami előhozhat egy látens diabetes mellitust, illetve hogy növelhetik a teljes és LDL koleszterin és triglicerid plazmakoncentrációját.

A vízajtókat hipertóniában főleg fekete és idős betegeknél használják.

A diuretikumok vegetatív minőségeket befolyásolnak, hogy hipertóniában csökkentsék a felerősödött interaktív minőségeket.

*A vízajtók hipertóniában csökkentik a felerősödött interakciót a **folyadékfázis** – egy vegetatív minőség – **szabályozásával**.*

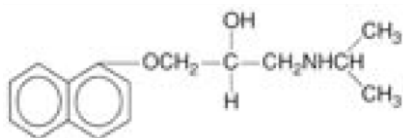


6.4. Béta-adrenerg-receptor blokkolók

A szimpatikus idegrendszer β -adrenerg receptorai G-fehérjékkal kapcsolatosak. A ligand-kötő zsebet valószínűleg a transzmembrán fehérjék hété, membránon átívelő alegysége tartalmazza. A receptor a sejtben aktiválja a cAMP-t, amelynek eredményeként a hatásokért felelős intracelluláris fehérjék foszforilálódnak. A β -adrenerg receptorok aktiválása gátolja a simaizom-választ a szervezetben, beleértve a beleket, valamint növeli a pulzust és a kontraktilitást. A receptor aktiválódása felerősíti a szervezet stresszre és terhelésre adott válaszát, ami ezek blokkolójának használatát a sportban és az előadó-művészetben kívánatosá teheti. A β -adrenerg receptorok interaktív funkciókhoz kapcsolódnak.

6.4.1. Molekulaszerkezet

A β -blokkolók szerkezeti hasonlóságot mutatnak a szimpatikus idegrendszerben működő katekolaminokkal. A katekolaminok a fehérvérjék családjába tartoznak, és a β -blokkolók mind rendelkeznek egy amino-nitrogén komponenssel (6.6. ábra), ami interaktív tulajdonságokat mutat. Majdnem mindegyik β -blokkolóban van egy-két benzolgyűrű, ami lipofilekké teszi őket, ahogy maguk a katekolaminok is azok; ennél fogva könnyedén belépnek a központi idegrendszerbe. Ez egy integratív elemet ad interaktív tulajdonságaik mellé.



6.6. ábra. A propranolol szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A β -blokkolók molekulaszerkezete jelzi, hogy integratív komponensű interaktív tulajdonságokkal rendelkeznek.

6.4.2. Biokémiai és gyógyszeres hatás

Mivel az általuk gátolt katekolaminok neurotranszmitterek, a β -blokkolók interaktív funkciókat gátló adottsággal rendelkező molekulák. Mivel szerkezetileg hasonlóak a fiziológiás katekolaminokhoz, majdnem mindegyik β -blokkoló kompetitív gátló, de néha lehetnek kompetitív (részleges) agonisták is. A kompetitív gátlás interaktív folyamat. A propranolol 90%-a plazmafehérjékhez kötött. Metabolitjai a vizelettel ürülnek.

A β -blokkolók az ingerület-átvitel kompetitív gátlói. Biokémiailag kimondottan interaktív hatásuk van.

6.4.3. Élettani hatás

A β -adrenerg válaszban benne foglaltatik a perctérfogat és a vérnyomás növekedése, a perifériás ellenállás csökkenése, és a hörgők, hörgőcskék izmainak ellazulása. β_1 -receptorok vannak a szívizomban, β_2 -receptorok a simaizomban és sok más helyen, beleértve a hörgőket. A β -blokkolók a β -adrenerg receptorok gátlásával ezt a választ befolyásolják.

A β -blokkolóknak elenyésző hatása van nyugalomban egy egészséges ember szívére, de amikor a szív szimpatikus hatás alatt áll, ahogy terhelésnél vagy stresszben, amikor megnövekedett az interaktív működés, a hatás jelentős. A környezet és a szervezet közötti kölcsönhatás eltömpül. Ez a hatás kapcsolódhat az egészséges öregedés során fellépő változásokhoz: az adrenerg stimuláció pulzusra gyakorolt hatása eltömpül, míg a perctérfogat megmarad. A hörgők simaizmai összehúzódnak, ami érzékeny emberekben asztmás rohamot idézhet elő. A β -blokkolók a központi idegrendszerben is gátolják a noradrenalin hatását, depressziót okozva. Ez jelzi a vegetatív minőségek erősödését (vö. 5.1. szakasz).

Hipertóniás betegekben a β -blokkolók csökkentik a pulzust és a kontraktilitást, de úgy tűnik, fő vérnyomáscsökkentő hatásuk az eddig ismeretlen mechanizmusú perifériás ellenállás csökkentés. A leghatásosabbak olyan hipertóniában, ahol a stressz fontos szerepet játszik. Levonhatnánk a következtetést, hogy azok a hipertóniás betegek, akiknél használnak a β -blokkolók, stresszesek. A β -

blokkolók kevésbé hatékonyak az idősekben, valószínűleg mert már eleve van bennük egy fiziológiás β -blokkoló hatás.

A β -blokkolókat hipertóniában főleg fehéreknek és fiataloknak használják, akiken a legnagyobb stressz van.

A β -blokkolók egyedi hatása olyan hipertóniában jelentkezik, ahol interaktív folyamatok – például stressz – játsszák a főszerepet.

*A β -blokkolók közvetlenül csökkentik a magas vérnyomás megnövekedett interaktív hatásait. **Csökkentik a stressz hatását.***

6.4.4. Angiotenzin II receptor blokkolók és renin receptor blokkolók

Az **angiotenzin II receptor blokkolók** a vérnyomáscsökkentésen kívül kevés más hatással rendelkező molekulák. Közvetlenül befolyásolják az interaktív folyamatokat, amikor kompetitíven gátolják az angiotenzin II receptorait. Nem gátolják a bradikinin bontását, és nem okoznak köhögést, ahogyan az ACE-gátlók, de nem hatnak a szív és az erek ugyanazon morfológiai elváltozásaira sem. Különösen mikroalbuminuriás betegeknél alkalmazzák, például diabéteszes nefropátiában és hipertóniában, mert csökkentik a vizelettel távozó fehérjemennyiséget. Újfént ez jelzi, hogy hatásuk közvetlenül csökkenti az interaktív minőségeket ahelyett, hogy fizikai minőségek befolyásolásával csökkentenék a hipertóniában túlműködő interaktív minőséget, ahogy azt az ACE-gátlók teszik.

A **renin receptor blokkolók**, melyek ma a hipertónia terápiájában fejlesztés alatt állnak, szintén receptor blokkolók, tehát közvetlenül befolyásolják az interaktív folyamatokat. Szintén csökkentik a mikroalbuminuriát, és esetleg javítani fogják a retinopátiát. Nemrég megállapították, hogy a szemben nagy mennyiségű renin receptor található.



6.5. Kalciumcsatorna-blokkolók

A simaizom-összehúzódás legalább három különböző Ca^{2+} ionnal kapcsolatos lépésben megy végbe (*Élettan Kompendium*, 5.4.2. szakasz). A Ca^{2+} ionok képezik a kapcsolatot a simaizomsejtek ingerlése és összehúzódása közt.

1. Amikor a sejtmembrán depolarizációja az akciós potenciál hatására végbemegy, a *feszültségfüggő* lassú Ca^{2+} csatornák kinyílnak és lehetővé teszik az extracelluláris Ca^{2+} beáramlását a simaizomsejtbe. Az erek simaizomsejtjeiben vannak *receptor által*

működtetett Ca^{2+} csatornák is, melyek beengedik az extracelluláris Ca^{2+} -ot. Ezeket a receptorokat olyan ligandok aktiválják, mint például az adrenerg hormonok.

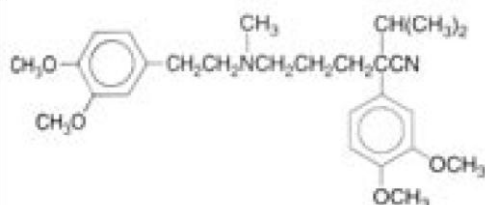
2. Amikor elég Ca^{2+} lépett be az izomsejtbe, azok elindítják az intracelluláris Ca^{2+} ionok gyors kiáramlását a szarkoplazmás retikulumból, ami tovább növeli a sejten belüli Ca^{2+} koncentrációt.
3. Ezután a Ca^{2+} a kalmodulinhoz kötődik. Ez a komplex *aktiválja* a miozin könnyű láncán a kinázt a könnyű lánc foszforilálódását eredményezve, ami ezután felerősíti az aktin-miozin kölcsönhatást. Ez a megnövekedett kölcsönhatás simaizomsejt-összehúzódként válik láthatóvá.

A szívizomsejtekben a Ca^{2+} troponinhoz kötődik. Ez felszabadítja a troponin *gátló* hatását a szívizomsejtek kontraktilis apparátusában. A Ca^{2+} ionok beáramlása szintén fontos a szinusz- és pitvar-kamrai csomók akciós potenciáljainak ritmusában. A depolarizáció nagyrészt a Ca^{2+} csatornáktól függ. Tehát a **Ca^{2+} ionok beáramlása a szívizomban integratív folyamatokat befolyásol**, míg a **perifériás simaizomsejtekben interaktív minőségekre hat**, amikor aktiválja a kalmodulint.

A feszültségfüggő kalciumcsatornák sok különböző szövetben megtalálhatók. Ámde a kalciumcsatorna-blokkolók elsősorban az erek simaizmára és a szívizomra hatnak.

6.5.1. Molekulaszerkezet

A kalciumcsatorna-blokkolók szerkezete változatos, kezdve a fenil-alkil-aminokkal (verapamil) a dihidropiridineken át (diltiazem), a benzothiazepinekig (nifedipin és mások). Mindegyik keztő vagy több gyűrűt és N atomokat tartalmaz (6.7. ábra).



6.7. ábra. A verapamil szerkezete (Goodman & Gilman, 2001)

A kalciumcsatorna-blokkolók kémiai szerkezete változatos, melyek mindegyike rendelkezik interaktív és integratív minőségekkel.

6.5.2. Biokémiai és gyógyszeres hatás

A kalciumcsatorna-blokkolók a feszültségfüggő kalciumcsatorna pórusképző alegységének különböző részeihez kötődnek. A keletkezett csatorna-gátlás valójában azt jelenti, hogy az nem tud többé kinyílni. A gátlás megakadályozza a Ca^{2+} ionok áramlását az extracelluláris milióból az ér simaizomsejtjébe vagy a szívizomsejtbe. A szív szinusz- és pitvar-kamrai csomójában ez a depolarizáció utáni lassú visszaállásban válik láthatóvá. A kalciumcsatorna-blokkolók biokémiai és gyógyszeres hatása tehát abban nyilvánul meg, hogy *meghosszabbítják* a sejtek *refrakter fázisát*. Ez azt jelenti, hogy integratív funkciókat befolyásolnak. A gátló hatás nagyon rövid életű, ez világossá teszi, hogy miért tapasztaljuk e gyógyszerek frekvenciafüggő vagy alkalmazásfüggő voltát. Ez azt jelenti, hogy amikor a szív lassabban, vagy normális sebességgel ver, hatásuk kevésbé mutatkozik,

mivel a refrakter periódus egyébként is hosszabb. Fenntartott hatáshoz gyakori adagolás vagy retard hatású készítmények szükségeltetnek. Hatásuk rövidege és gyors metabolizmusuk szintén mutatja kapcsolatukat az integratív funkciókkal (vö. 2.3.1. szakasz, *negyedik lépés*). A kalciumcsatorna-blokkolók kiterjedt elsődleges metabolizmuson mennek keresztül a májban, ami erősen lecsökkenti biológiai hasznosulásukat. Csak amikor több dózis után telítődtek a májenzimek, akkor nő a hasznosulás.

A kalciumcsatorna-blokkolók növelik az integratív minőségeket, miközben biokémiai és gyógyszeres hatásaikkal gátolják az interaktív minőségeket.

6.5.3. Élettani hatás

Amint azt korábban megállapítottuk, a szívre és a keringésre ezek az ágensek közvetlenül hatnak. A szívet és a keringést az *Élettan Kompendium* 5. fejezetében úgy írtuk le, mint az integratív szervrendszer példáját. A kalciumcsatorna-blokkolók ellazítják az artériák és a szív izmait, beleértve a koronária ereket is. Ez egy interaktív hatás. Elenyésző hatásuk van a vénák izomsejtjeire, mely eredhet abból a tényből is, miszerint ezek a gyógyszerek csak kicsivel hosszabbítják meg a sejtek refrakter fázisát, ami természetesen hosszabb a vénás rendszerben. A kalciumcsatorna-blokkolók nem javítják a diasztolés kamraműködést.

A verapamil nagyon erősen hat a szívre. A nifedipin nagyrészt a perifériás érrendszerben hat, a diltiazem hatása pedig a kettő között van. A verapamil és a diltiazem a szinusz csomóra hatva lelassítják a pulzust, és a pitvar-kamrai csomóra hatva lassítják a szív ingerületvezetését. Így ennek a rendszernek az integratív funkcióit befolyásolják (2.1.3.4. szakasz). Csökkentik a szívizom kontraktilitását, ami interaktív funkció. A nifedipin koronariatágulatot idéz elő, ami növeli a koronáriaáramlást, és csökkenti az arteriolák perifériás ellenállását. Ez interaktív működést befolyásol.

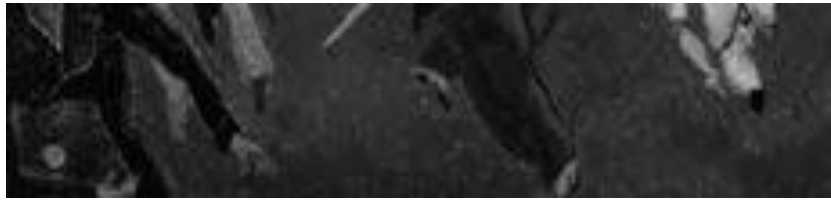
A kalciumcsatorna-blokkolók mind gyenge vízajtó hatással bírnak, és potenciálisan csökkentik a balkamra-hipertrófiát. Ezek a hatások megfelelő fizikai és vegetatív funkciókhoz tartoznak. Gastrooesophagiális refluxot okozhatnak, mivel ellazítják a nyelőcső alsó záróizmát. Más simaizom csoportok ellazulása bőrpírt, fejfájást, alacsony vérnyomást, illetve lábszár vizenyőt okozhat, ami mind interaktív hatás.

Amikor megtárgyaltuk a szív és a keringés integratív működését az *Élettan Kompendiumban* (5.7. szakasz), tisztáztuk, hogy az integratív minőségek befolyásolják az összes többi működési szintet. A kalciumcsatorna-blokkolók élettani hatása is ezt mutatja: fő hatásuk az integratív funkciók növelése, de egyidejűleg csökkentik a fizikai, a vegetatív, és az interaktív működést, így végső soron minden szintre hatnak.

Úgy tűnik, hogy a kalciumcsatorna-blokkolók nagyon hatékonyak az alacsony renin-szintű hipertóniában, feketéknél és idős betegeknél.

A kalciumcsatorna-blokkolók integratív minőségekre hatnak, ami magába foglalja a fizikai, vegetatív és interaktív működést.

A kalciumcsatorna-blokkolók az **integratív gátlást növelve** blokkolják a magas vérnyomás felerősödött interaktív hatásait.



6.6. A vérnyomáscsökkentők összefoglalása

A vérnyomáscsökkentők általunk leírt négy különböző osztálya különböző irányból befolyásolja a hipertóniában patológiásan felerősödött interaktív funkciókat. Mind a négy fő vérnyomáscsökkentő csoport más minőséget hív segítségül az interaktív minőség csökkentéséhez. Az *ACE-gátlók* a hipertónia fizikai minőségét befolyásolják a szív és az erek hipertrófiájának csökkentésével. A *vízajtók* a vegetatív működést befolyásolják a folyadéktér csökkentésével. Mindkettő kiragadja a szervezetet a megnőtt interaktív minőség szorításából. A *β -blokkolók* közvetlenül hatnak a felerősödött interaktív funkciókra. A *kalciumcsatorna-blokkolók* az integratív funkciókat növelik, hogy blokkolják a túlműködő interaktív minőségeket. Hipertóniában a kibillent egyensúly helyreállítására a különböző minőségek bármelyikét alkalmazhatjuk. Ha a hipertóniás beteg alaptulajdonságait e minőségek szemszögéből nézzük, talán könnyebb lesz kiválasztanunk a leghatásosabb kezelést.



Az ülés vége (Fin de Seance), 1910.

[Az *Emberek futnak a tőzsdéről (Men rushing from the Stock Exchange, 1908)* után]

Olaj és vászon, 95 x 85,5 cm.

7. Áttekintés és tanulság

Ebben a *Gyógyszertan Kompendiumban* egy, az egészséges szervezet tanulmányozása során talált négy minőségből álló értelmezési keretrendszert használtunk annak érdekében, hogy minél több összefüggést találjunk a farmakológiában tanult tények között. Leírtuk a keret-minőségeket a biokémiai és élettani tulajdonságoknak, illetve a tudattípusoknak megfelelően. Az értelmezési keretet négy különböző gyógyszerosztályra alkalmaztuk: a nyugtatókra és altatókra, az antiepileptikumokra, az antidepresszánsokra, illetve a vérnyomáscsökkentőkre. Ez a keret alkalmazható a többi gyógyszeres osztályra is azok jobb megértése céljából.

7.1. A nyugtatók és altatók áttekintése

A tipikus nyugtatóknak és altatóknak – a benzodiazepineknak és a barbiturátoknak – élettani jellemzője az, hogy a tudat integratív funkcióit gátolják. Az integratív minőségek adnak nekünk teljes éberséget és tudatosságot új kérdések megválaszolásához, ahogyan a memória használatának képességét is, hogy új ötleteket találjunk. Biokémiailag a nyugtatók és altatók erősítik a GABA_A gátló hatását. A GABA receptor *negatív töltésű klorid csatornát* képez, és gátló hatással bír a központi idegrendszerben. A GABA lipid minőséggel rendelkező molekula. Korábban leírtuk, hogy az integratív funkciók a gátló működéshez kapcsolódnak, biokémiailag pedig a lipidekhez (2.1.2.3. szakasz). A benzodiazepinek a GABA receptoron kifejtett hatásukat illetően a legspecifikusabbak, és csakugyan nagyon erősen befolyásolják az integratív éberséget. Ezt a következtetést abból vonhatjuk le, hogy használatukat emlékezetkiesés kíséri, hiányoznak a szervezet többi részére kifejtett hatások, és erősen zsíroidékony molekulák. Ezek a hatások arra utalnak, hogy a feszültség-függő GABA receptorok fontos szerepet játszanak az integratív funkciókban.

A barbiturátok hatása nem korlátozódik a GABA receptorokra, hanem a Na⁺ receptorokra is kiterjed, amelyek szervezet-szerte megtalálhatóak. Kellemetlen központi és perifériás interaktív tünetek maradnak hátra a nyugtató hatás elmúltával. Az integratív hatás mellett a barbiturátok interaktív működéssel is bírnak.

Ezek jól példázzák, hogy az integratív funkciók vagy jelen vannak, vagy nem. Már leírtuk a 4.3.3. szakaszban azt, hogy kényes egyensúly áll fenn a lebontó (integratív és interaktív) és felépítő (vegetatív) minőségek közt, illetve a 2.3.1. és 6.5.2. szakaszban azt, hogy az integratív működés rövid, pillanatnyi hatásokon alapul. Amikor gátló hatása meghosszabbodik, mint a nyugtatók használatakor, ez amnéziát és egyéb tüneteket okozhat. **Az integratív működés labilis egyensúly.** Összehasonlíthatjuk ezt az egyensúlyt a felegyenesedett tartás egyensúlyával. A felegyenesedett tartás egy ingtag egyensúly, amelyet sokkal könnyebb felborítani, mint a négy lábúak szilárd egyensúlyát. A labilis egyensúlyok érdekes tulajdonsága, hogy minden irányba nyitva hagyja az elmozdulás lehetőségét. Más szóval megteremti a szabad választás lehetőségét azon a területen, ahol ez a fajta egyensúly létrejött, legyen az mechanika, biokémia vagy mentális működés.



7.2. Az antiepileptikumok áttekintése

Az epilepsziát a központi idegrendszer elektromos működését felerősítő betegségként, az antiepileptikumokat pedig a túlműködő ingerlés elnyomóiként írtuk le. Az antiepileptikumok ezt a hatást jellemzően a *pozitív töltésű nátrium csatornák* gátlásával érik el, amelyek megtalálhatók a központi idegrendszerben, de a szervezet más területein is. Azok az antiepileptikumok, amelyeknek általánosabb nyugtató hatásuk van, mint például a fenitoin, a GABA csatornákat is befolyásolják, ezúttal a GABA metabolizmusára hatva. Sok antiepileptikum vegetatív szinten is hat, teszem azt serkenti a növekedést, vagy antidiuretikus hatással bír. Az antiepileptikumok hatása eredhet

- a. integratív szintről (valpronsav), az interakciót a gátlás növelésével gátolva.
- b. interaktív szintről (fenitoin és karbamazepin), az interakciót közvetlenül gátolva.
- c. vegetatív szintről (topiramát), az interakciót a vegetatív működés erősítésével gátolva.

Értelmezési keretünk négy különböző minősége összekapcsolódik, és kölcsönösen befolyásolja egymást.



7.3. Az antidepresszánsok áttekintése

Depresszióban a vegetatív minőségek túlburjánzását látjuk: az alvászavarokra való hajlamot, fáradtságot, a libidó elvesztését, és inaktivitást. Kétségtelenül befolyásolhatjuk ezt az állapotot olyan gyógyszerek adásával, amelyek interaktív minőségeket növelnek. Az antidepresszánsok interaktív molekulák, amelyek működése nyilvánvalóan a szerotonin és a noradrenalin, mint interaktív neurotranszmitterek hatásának meghosszabbításán alapul. A szerotonin és a noradrenalin a K^+ csatornákat befolyásolják, nyitva tartják őket, ami *megváltoztatja a célsejt regenerációs képességét*. A regeneráció egy vegetatív minőség. Ennélfogva az antidepresszánsok az interaktív minőségek

fokozásával tompítják a vegetatív életfunkciókat. Ugyanezt a hatást látjuk megjelenni a túlműködő vegetatív funkciókon, amikor a depressziót fényterápiával vagy alvásmegvonással kezeljük.

A keretrendszer használható betegségek leírására is, és ez átláthatóbbá teszi terápiás célunkat.



7.4. A vérnyomáscsökkentők összefoglalása

Az epilepsziához hasonlóan a magas vérnyomás is az interaktív funkciók betegsége. Ezúttal az interaktív minőségek a központi idegrendszer helyett (epilepszia) a szívben és az erekben szenvednek zavart. A vérnyomáscsökkentők leírt négy különböző osztálya különböző irányból befolyásolja a kórosan felerősödött interaktív funkciókat. Az ACE-gátlók a szív és az erek hipertrófiájának csökkentésével a hipertónia *fizikai* minőségét befolyásolják. A diuretikumok a folyadékfázis csökkentése folytán a magas vérnyomás *vegetatív* működését befolyásolják. A β -blokkolók közvetlenül hatnak a felerősödött *interaktív* funkciókra. A kalciumcsatorna-blokkolók az *integratív* működéseket növelik, hogy blokkolják a túlműködő interaktív minőségeket. Általában tehát az interaktív minőségek gátlódnak az integratív minőségek által, felemésztik viszont a vegetatív minőségeket, továbbá a fizikai minőségek erősödését okozzák, miközben elhasználják a regeneratív vegetatív funkciókat.

Megfogalmazhatjuk a differenciált utat, melyben a keret négy minősége egymásra hat, hogy nyilvánvalóbbá tegyük terápiás célunkat.



7.5. Tanulság

Ebben a kompendiumban érthetővé válik, hogy a négy minőséget magába foglaló keretrendszer - melyet az egészséges szervezet tanulmányozása során állítottunk fel - abban segít bennünket, hogy

minél több összefüggésre lelünk a farmakonok tanulmányozása közben, mivel ezek a farmakonok hajlamosak arra, hogy a négy minőségből egy minőséget jobban befolyásoljanak, mint a többit. Látható válik, hogy miként segít nekünk ez a keret a betegségek folyamatainak megértésében, és abban, hogy ezekre a betegségekre gyógyszereink milyen módon hatnak. Láthatjuk, hogy milyen kölcsönhatásban működik a keret négy minősége a szervezetben, és segítségükkel hogyan tűzhetünk ki explicit **terápiás célokat**. A jövőben megpróbáljuk megmutatni, hogy e keret használatával hogyan érthetjük meg mélyebben a betegségek folyamatait és a terápiás célokat.



Csendes nap a tengernél III (Stiller Tag am Meer III), 1929.

Olaj és vászon, 49 x 36,2 cm.

Irodalomjegyzék

B e n - A r i , Y e h e z k e l , e t a l . , *GABA Receptors and Epilepsy Development in Childhood*. Neuron 2005, 48:787-96.

B o r t o f t , H . , *Goethe's Scientific Consciousness*. Institute for Cultural Research, 1986, ISBN 3-7725-1544-4.

E l s a s , S . , *Giftbildung und Eiweisszerfall im Nervensystem als Grundlage von Wach-bewusstsein und Vorstellungstaetigkeit*. Der Merkurstab, 6/1994.

F r a n k e n h e i m , J e r r y a n d M . L y n c h , *All about GHB*. Report on a colloquium of the National Institute on Drug Abuse of the NIH. June 2000. www.drugabuse.gov/whatsnew/meetings/ghb.

G o o d m a n & G i l m a n ' s , *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition, 2001.

H a r v e y , R . A . , a n d C h a m p e , P . C . , *Pharmacology*. Lippincott's Illustrated Reviews, 2nd edition, 2000.

L u c k h a r d t , U . , *Lyonel Feininger*. Prestel Verlag, München New York, 1998. ISBN 3-7913-2041-6.

L y d i a r d , B r u c e , M . D . , *The Role of GABA in the Pathogenesis and Treatment of Anxiety and other Neuropsychiatric Disorders*. Monograph of a roundtable discussion that took place in New York City on October 26, 2001. Medical School at Virginia Commonwealth University. www.vcu-cme.org.

The Medical Letter. On drugs and Therapeutics. Volume 47 and 48, 2005-2006.

Physician's Desk Reference, 2006.

Gyógyszertan

A gyógyszertan betekintést ad abba, hogy hogyan változnak meg a biológiai folyamatok, mikor idegen anyagokat juttatunk a szervezetbe. A gyógyszertan a mindenkori szükségletek és ismeretek szerint változó tudományág. Találhatunk-e valamiféle belső egységet az anyagok szervezeteket befolyásoló útjainak sokaságában? Felállíthatunk-e egy keretet, mely a gyógyszertan tanulmányozása során elvezet minket egy ilyen egységes képhez? Mi legyen egy ilyen keret alapja? Hogyan érthetjük meg azokat az emberi tudatra gyakorolt hatásokat, melyekkel a legtöbb anyag rendelkezik?

Kiterjeszthetjük-e a kérdésekre adott lehetséges válaszok körét, ha kombináljuk a mai tudományos módszereket a fenomenológiai metódusokkal? Az itt alkalmazott speciális fenomenológiai módszert úgy alkották meg, hogy magába foglalja az élő szervezetekben megtalálható minőségi egységet. Rámutat a már ismert tényekre az anyagok szervezetbeli működését illetően, és kezünkbe adja az eszközt összefüggéseik felfedezésére.

Amit kapunk, az a gyógyszertani és biológiai folyamatok, a tudat, a pszichológia, valamint a viselkedés közötti összefüggések új értelmezése. Ez elvezet minket az anyagok egészségben és betegségben megnyilvánuló hatásainak egy racionálisabb felfogásához.