3. Fejezet: GYÓGYSZERMÉRGEZÉSEK

A. AZ ÖNTUDATI ÁLLAPOT CSÖKKENÉSÉT OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. **Szedatohipnotikumok:** benzodiazepinek, zaleplon, zolpidem, barbiturátok, glutetimid, etanol
2. **Antidepresszánsok – TCAD:** imipramin, amitriptilin, doxepin, amoxapin; carbamazepin
3. **Antipszichotikumok:** fenotiazinok, butirofenonok – atípusos antipszichotikumok
4. **Opioid szerek:** morfin, heroin, petidin = meperidin, metadon, fentanil, kodein

B. IZGATOTTSÁGOT OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. **Centrálisan ható szimpatomimetikumok**
   amfetamin, metamfetamin (Speed), MDMA (Ecstasy), katinonok, kokain
2. **Ketamin és phencyclidin (**= PCP = **p**henyl **c**yclohexyl **p**iperidine, fenciklidin**)**
3. **Centrálisan ható antikolinerg szerek** (átmenetileg izgatók)
   Gyógyszerek: atropin, scopolamin; glycopyrronium bromid (más néven glycopyrrolate);
   Inkontinenciára: darifenacin, tolterodin, oxybutinin; Antiparkinson szerek: benztropin, biperiden, metixen, procyclidin; amantadin; első generációs antihisztaminok
   Növények: Csattanó maszlag v. redőszirom = *Datura stramonium*
   Angyaltrombita (Brugmansia spp.)
   Maszlagos nadragulya = *Atropa belladonna*
   Bolondító beléndek = *Hyosciamus niger*
4. **Teofillin (1,3-dimetilxantin) és koffein (1,3,7-trimetilxantin)**

C. KARDIÁLIS MŰKÖDÉSZAVART OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. **Digitálisz glikozidák:** digoxin, digitoxin
2. **Ca^{2+} csatorna blokkolók:** verapamil, diltiazem, dihidropiridinek
3. **β-receptor blokkolók:** atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, pindolol, timolol, propranolol

D. METABOLIKUS ZAVART OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. **Szalicilátok**
2. **Orális antidiabetikumok**
   Szulfonilureák (gliclazid, glibenclamid = glyburide, glipizid, glimepirid) és metformin
3. **Nitroprusszid-nátrium** (iatrogén CN^- intoxikáció)

E. SZÖVETNEKRÓZIST OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. **Paracetamol (acetaminophen)**
2. **Vas – orális vaspótlásra alkalmazott Fe^{2+} sók és komplexek**

F. FÜGGELÉK: 1. Deferoxamin mint alumínium-kelátor. **2.** A HOOH forrásai a szervezetben. **3.** Fehérjék nitrálása (a $^{\bullet}NO_2$ képződés jele). **4.** A mitokondriális szétkapcsolás (uncoupling) mechanizmusa, szétkapcsoló vegyületek (uncouplers, pl. szalicilsav, fenolok) és szétkapcsoló fehérjék (uncoupling proteins, UCP). **5.** Propofol Infusion Szindróma (PRIS) – a propofol mitokondrium-toxikus (szétkapcsoló és elektrontranszport gátló) hatásai okozzák. **6.** Szerotonin szindróma. **7.** A gyógyszermérgezések szaporodása az USÁ-ban (opioidokkal, kokainnnal és benzodiazepinekkel).

Bevezetés: a gyógyszermérgezések statisztikai megoszlása

A felnőttkori gyógyszermérgezések általában szándékosak (önkezűek), a gyermekkoriak pedig véletlenek.

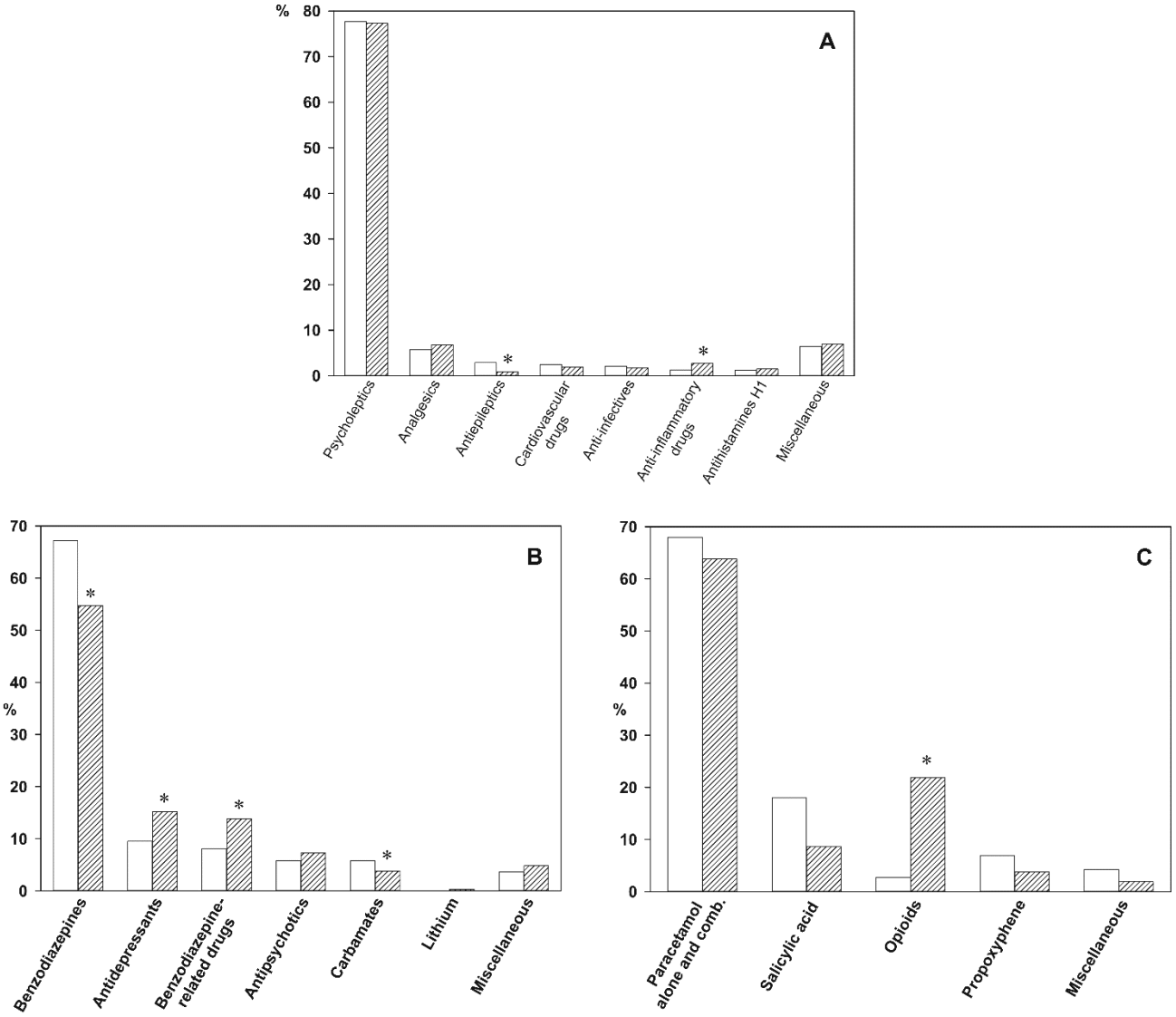
A mérgezést kiváltó gyógyszerek szerint a gyógyszermérgezések megoszlását mutatja az alábbi ábra egy francia kórházban 2002-ben és 10 évvel korábban.

A gyógyszermérgezések közel 80%-a **pszicholeptikumok**kal történt (lásd az A grafikont). Ezek közé sorolták az antipsychotikumokat, az anxiolitikumokat, a szedatohipnotikumokat és az antidepresszánsokat. A pszicholeptikumokkal történt mérgezések többségét benzodiazepinek okozták (B grafikon).

A pszicholeptikumok után az **analgetikumok** okozták a legtöbb gyógyszermérgezést. A gyógyszermérgezések miatti kórházi felvételek 7%-a fájdalomcsillapító túladagolásra vezethető vissza (A grafikon). Az analgetikum-mérgezések többségét – az akkori felmérések szerint – a paracetamol okozta (C grafikon).

Vegyük észre az opioidmérgezések gyakoriságának emelkedését 1992 és 2002 között! Ez a tendencia tovább folytatódott világszerte, az alábbi beszámoló szerint különösen az Amerikai Egyesült Államokban.

Krónikus fájdalom kb. 100 millió embert érint az USA-ban, és közülük 5-8 millió rendszeresen opioidot használ. Az opioid rendelések száma az USA-ban 76 millió volt 1991-ben; ez 219 millióra nőtt 2011-ben. Az US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) szerint 2014-ben 28 648, 2017-ben pedig 49 068 haláleset tulajdonítható opioid-használatnak, amely több, mint a közúti balesetben elhunytak száma. Az újabb amerikai adatok a **7. függelék** grafikonjaiban láthatók.



Mérgezések előfordulása különféle gyógyszerekkel (A), pszicholeptikumokkal (B) és analgetikumokkal (C) egy franciaországi kórházban 1992-1993-ban (üres oszlop) és 2002-ben (sávos oszlop)

A. AZ ÖNTUDATI ÁLLAPOT CSÖKKENÉSÉT OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. SZEDATOHIPNOTIKUMOK és ANXIOLITIKUMOK

Pl.: Benzodiazepinek, BZD: diazepam, clonazepam, nitrazepam, chlordiazepoxid, midazolam, alprazolam. Benzodiazepin-szerű szerek: zaleplon, zolpidem, zopiclon. Barbiturátok, glutetimid, γ-hidroxibutirát. Mások: meprobamát, carisoprodol [N-dealkilációval meprobamáttá metabolizálódik]; etanol.

Hatásmechanizmus: a GABA-A-receptor (GABA-függő Cl^--csatorna, gátló receptor) indirekt aktiválása.

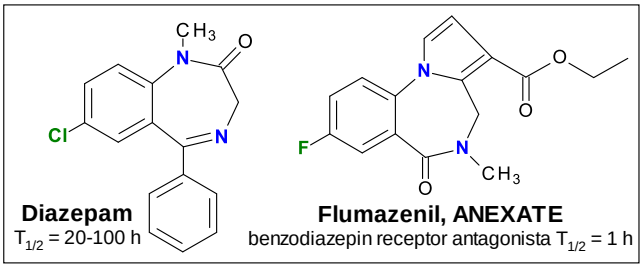
Tünetek: az öntudati állapot fokozatos csökkenése – a Glasgow kóma skálán mérhető – ld. 2. Fejezet 5. old.
- *Kezdetben* eufória, a gátlások csökkenése, aluszékonyság.
- *Később* letargia, stupor, végül kóma.

Kómában:
- Hypotensio, a vazomotorközpont (VMK) depressziója miatt
- Hypoventillatio, a légzőközpont (LK) depressziója következtében
- Hypotonia (csökkent izomtónus) → hypothermia
- Csökkent bélmotilitás (és bélhangok) → paralitikus ileus
- Beszűkült pupillák (csak terminálisan tágulnak ki, válaszul a hypoxiára)
- Horkolás, obstruktív apnoéval – jelzi, hogy a nyelv légúti akadályt képez. Veszélyes!

Kezelés

• *Támogató kezelés*:
- Légút- és légzéstámogatás – a beteget az oldalára kell fektetni, hogy a nyelve ne csúszhasson hátra!
- A vérnyomás fenntartása – elektrolit oldat infúzió, ha szükséges vazopresszorral.
- A testhőmérséklet fenntartása – ne infundáljunk szobahőmérsékletű folyadékot!
- Antibiotikum a bronchopneumonia megelőzésére – csak tartós kómában vagy aspiráció esetén.
- Decubitus, bullák kezelése (barbiturát-mérgezésben fordulhatnak elő).

• *Specifikus kezelés*:
- Fenobarbitál (FB)-mérgezésben: *$NaHCO_3$* infúzió a vizelet lúgosítására és *aktív szén* per os ismételten. Célunk a FB ürítését növelik a vizelettel, ill. a széklettel.
- Etanol-mérgezésben: *tiamin* adagolás (Vitamin B1 100 mg, i.m.) a Wernicke encephalopathia (WE) megelőzésére. WE = *encephalopathia*: confusio, ataxia; és *neuropathia*: hypotonia, ophthalmoplegia, nyelészavar.



- BZD-mérgezésben: <u>*flumazenil* (Anexate)</u> = kompetitív benzodiazepin-antagonista a GABA-A-receptoron.
  Adagolás: Egyszeri adag: 0,2 mg 15 sec alatt i.v., majd percenként 0,1 mg maximum 1,0 mg-ig.
  Ismételt adás vagy infúzió (1-4 mg/h) szükséges, mert a flumazenil rövid hatású ($T_{1/2}$ = 60 perc).

<u>Problémák a flumazenil alkalmazásával kapcsolatban</u>:

1. Bár a flumazenil antagonizálja a BZD-ek és más GABA-A-receptor-aktiváló szerek (pl. zolpidem, kannabisz, etanol, promethazine, chlorzoxazon, carisoprodol) *szedatív hatását*, <u>nem</u> szünteti meg minden esetben a súlyos BZD mérgezés okozta *légzőközpont depressziót*, és <u>nem</u> védi ki a BZD-okozta letalitást!

2. A flumazenil az alábbi *két potenciálisan súlyos komplikációt okozhatja*
   (a) *Konvulzió*: olyan BZD-mérgezett betegben, akiben a görcs kockázata fokozott, mert a beteg
   - BZD-nel együtt görcskeltő gyógyszert vett be (pl. TCAD, isoniazid, teofillin)
   - Krónikusan BZD-kezelt, akiben a GABA-A-receptorok száma csökkent a downreguláció miatt.
   - Epilepsziás, fejsérült, vagy görcskeltő szert (pl. TCAD, isoniazid, teofillin) vett be BZD nélkül.

   (b) *Reszedáció*: mert a flumazenil hatása csak 90 percig tart (gyorsan eliminálódik hidrolízissel).
   Az ébredés-reszedáció átmenetben (amikor a beteg félig éber) aspiráció könnyen előfordulhat!

A fentiek miatt *a flumazenil használata benzodiazepin mérgezésben ellentmondásos*. Egy áttekintő cikk címe kifejezi ezt: *Flumazenil – Treatment or Toxin* (J. Clin. Toxicol. 42: 209, 2004).

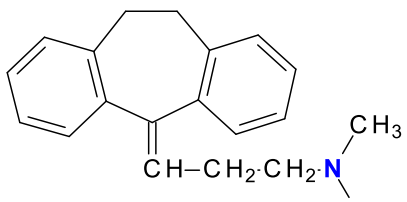
A szedatohipnotikumokhoz hasonlóan, egyes <u>antiepileptikumok (pl. phenytoin, carbamazepin és valproát)</u> is okozhatnak álmosságot, letargiát, stuport és kómát. E mérgezések azonban általában nem súlyosak és ritkán halálosak. A phenytoin-toxicitás legkorábbi jelei a <u>horizontális nystagmus és a bizonytalan, ügyetlen járás (ataxia)</u>. Súlyosabb toxicitás elmosódott beszédben és egyre romló mentális státuszban nyilvánul meg.

2. ANTIDEPRESSZÁNSOK (Triciklikus antidepresszánsok, TCAD)

TCAD pl. imipramin, amitriptilin, doxepin, amoxapin; de a carbamazepin is hasonló szindrómát produkál. Szerotonin-reuptake-inhibitorok sokkal biztonságosabbak; az 5HT révén agitációt és hasmenést okozhatnak.

Hatásmechanizmus – 3 féle; „piszkos szerek" – lásd a sémát az 5. oldalon:

- A *NA- és 5HT visszavétel* gátlása → indirekt szimpatomimetikus hatás
- Neurotranszmitter *receptorok* gátlása: α-adrenerg-receptorok, M-típusú Ach-receptorok, H1-receptor, GABA-A-receptor (toxikus dózisban)
- A *Na^+ és K^+ csatornák* gátlása a Purkinje rostokban és a myocardiumban (toxikus adag után) – ez aritmiát és negatív inotróp hatást válthat ki.



Amitriptilin (pK ~ 8,5)

Tünetek – központi idegrendszeri (KIR) és vegetatív idegrendszeri (VIR)

- *KIR:* - Az *öntudati állapot csökkenése* (a centrális M-Ach-receptorok és H1-receptorok blokkolása miatt). Tünetek: dezorientáció, ataxia, letargia → kóma → légző- és vazomotor központ depresszió.
  - *Konvulzió* – a nagy dózisban érvényesülő GABA-A-receptor blokkoló hatás miatt.
- *VIR*: - *M-Ach-receptor-gátlás:* forró, száraz bőr; kitágult pupillák; csökkent bélhangok
  tachycardia – okozhatja ↓NA-visszavétel → β1-adrenoceptor izgatás is.
  - *α-adrenoceptor blokád:* hypotensio – okozhatja a VM központ és a myocardium depressziója is.

Halálokok – **„a három C"**

- **C**ardialis aritmia (ventricularis tachycardia, majd kamrafibrilláció) – *a cardiotoxicitás mechanizmusai:*
  - Lassult depolarizáció és repolarizáció (TCAD blokkolja a depolarizációt biztosító gyors Na^+ csatornát és a repolarizációt kiváltó K^+ csatornát); jele a QRS komplexum szélesedése (>0,1 sec) és torzulása.
  - A noradrenalin-visszavétel-gátlás → a cardialis β1-adrenoceptor-stimulálása.
- **C**onvulsio → légzési elégtelenség, laktacidózis (hypoxia miatt), myoglobinuria (vázizomsérülés miatt)
- **C**oma → légzőközpont depresszió és/vagy légúti obstrukció (aspirátum vagy a nyelv által).

Kezelés

- A *cardiális aritmia* megelőzésére (ha a QRS > 0,1 sec), ill. megszüntetésére: $NaHCO_3$ injekció és infúzió
  Dózis: 1-2 mEq/kg i.v., bólus injekcióban hipertóniás (8.3%-os, 1 mEq/ml) $NaHCO_3$ oldatból (EKG-val követve a QRS idő várható rövidülését), majd $NaHCO_3$ infúziójával a vér pH-ját 7.5-7.55 között tartani.
  Hatásmechanizmus: a $NaHCO_3$ mérsékeli a TCAD gátló hatását a cardiális gyors Na^+ csatornákra, mert:
  - növeli az intracelluláris térbe irányuló Na^+ gradienst,
  - növeli a pH-t, így ↓ a TCAD protonálódása és kötődése a Na^+ csatornához, de ↑ kötődése az albuminhoz.
  Emlékeztető: A helyi érzéstelenítők is a terc. N atomon protonált formában kötődnek a Na^+ csatornához.

Tehát a $NaHCO_3$ **antidótum** TCAD mérgezésben! A $NaHCO_3$ hatékony volt olyan szerek ellen is, amelyek gátolják a cardiális gyors Na^+ csatornát és a QRS kiszélesedését okozzák, mint az IA (kinidin, prokainamid) és IC típusú (flecainid, encainid) antiaritmiás szerek, a diphenhydramin, a chloroquin és a fenotiazinok.

- A *hypotensio* mérséklésére: Izotóniás NaCl infúzió. Esetleg noradrenalin vagy dopamin infúzió is.
- *Konvulzió* esetén benzodiazepin: *diazepam* 15 mg i.v., vagy *midazolam* 15 mg i.v., majd 2 mg/h infúzió.
  A TCAD-okozta aritmia ellen adott $NaHCO_3$ is előnyös konvulzió esetén, mert:
  - korrigálja a görcs-okozta acidózist (ami súlyosbíthatja a TCAD kardiotoxikus hatását),
  - megelőzi a myoglobin kicsapódását a vesében, ha a vázizomgörcs myoglobinuriához vezet.

Ellenjavallt beavatkozások

- Hánytatás (ipecacauanha), mert görcsöt provokálhat, ami aspirációhoz is vezethet.
- Physostigmin (görcsöt okozhat, bár egyesek javasolták az antikolinerg tünetek ellen).
- IA és IC típusú, Na^+ csatorna gátló antiaritmiás szerek. Mások indokoltsága is kérdéses a $NaHCO_3$ mellett.

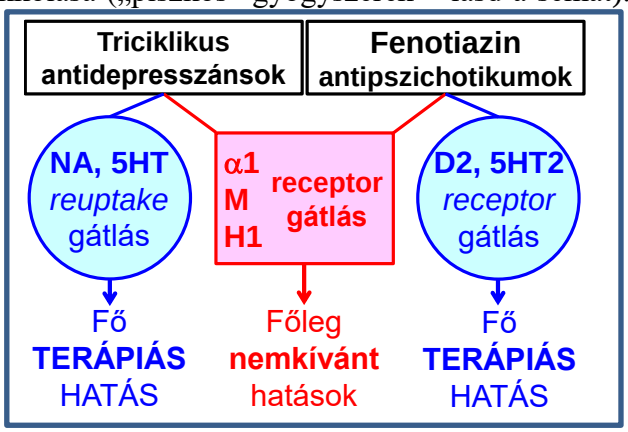
SSRI (pl. fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram) sokkal kevésbé toxikusak, mint a TCAD-ok. A terápiás ablakuk széles: a napi dózis 30-szorosa nem, vagy alig okoz tüneteket; a napi dózis 50-75-szöröse hányást, enyhe KIR depressziót, vagy tremort okozhat. Haláleseteket extrém nagy dózis (nagyobb, mint a napi dózis 150-szerese) vagy etanollal, ill. benzodiazepinnel történő kevert mérgezés esetén jelentettek. A TCAD szerekkel ellentétben a SSRI szerek általában nem okoznak görcsöt, súlyos KIR depressziót, vagy kardiotoxicitást, és nincs hatásuk a VIR-re (tehát nem okoznak anticholinerg tüneteket, vagy hypotensiot). A szerotonin szindróma (lásd 5. Függelék) ritka izolált SSRI túladagolás esetén, de súlyos epizódok léphetnek fel két vagy több szerotonerg szer együttes szedésekor.

3. ANTIPSZICHOTIKUMOK – két csoport (klasszikus és atípusos) eltérő toxikológai jelenőséggel

I. Klasszikus (típusos) antipszichotikumok: fenotiazinok, thioxantének, butirofenonok.

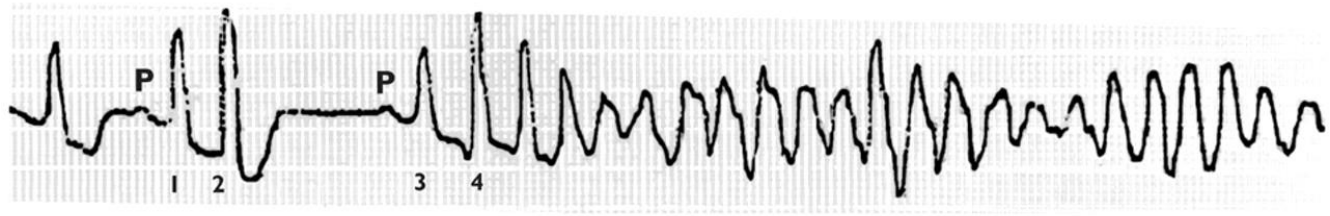
Hatásmechanizmus: számos neurotranszmitter receptor blokkolása („piszkos" gyógyszerek – lásd a sémát).

- DA-receptor-blokád (a prefrontális kéregben és a nigro-striatumban → extrapyramidális káros hatások).
- Más receptorok (amelyeket a TCAD-ok is blokkolnak):
  - α1-, H1-, M-Ach-receptorok (de a butirofenonok nem).
  - GABA-A-receptorok (csak toxikus dózisban).
- Feszültség-függő ion-csatornák (Na^+, K^+).



Tünetek

- *Részben hasonlóak, mint a TCAD-mérgezésben,* például:
  - Az öntudati állapot csökkenése → → kóma, vazomotor-központ depresszióval.
  - Hypotensio (az α1-adrenoceptor blokád miatt), valamint tachycardia (az M2-Ach-receptor-blokád miatt).
  - A chlorpromazin, a haloperidol (és az emiatt kivont thioridazin) erősen blokkolják az ún. hERG K^+-csatornákat a szívben → lassult repolarizáció, amelynek jelei: *megnyúlt QRS és QT* → életveszélyes polimorf ventricularis etrasystolék (ún. *torsades de pointes*; lásd az alábbi EKG képen) léphetnek fel:



- *Extrapyramidális hatások:* általában ritkák, mert ezeket a szerek antikolinerg hatása elnyomhatja. Inkább a haloperidol és a piperazin oldallánccal bíró phenothiazonok (pl. trifluoperazin, fluphenazin) túladagolásakor jelentkeznek az alábbi extrapyramidális hatások, mivel ezek a legerősebb DA-receptor-antagonisták.
  - *Fokozott izomtónus* → fogaskerék rigiditás (a szérum CK emelkedhet, de rhabdomyolysis nem fordul elő, nincs hyperthermia; hypothermia gyakoribb).
  - *Dystonia* → torticollis, elkent beszéd (a nyelvizmok mozgászavara miatt), oculogyriás krízis.

Kezelés

- *Támogató:* cardiovasculáris monitorozás (aritmiára); a perifériás perfusio rendezése (hypotensio esetén).
- *A dystonia megszüntetése centrálisan ható antikolinerg szerrel* (mint parkinsonismusban): diphenhydramin (Benadryl, 1 mg/kg, i.v.), vagy benztropin (Cogentin).

II. Az **atípusos antipszichotikumok**, mint clozapin (Cloazaril), olanzapin (Zyprexa), quetiapin (Seroquel), risperidon (Risperdal), ziprasidon (Geodon) és sertindol (Serdolect) szelektíven antagonizálják a *mezolimbikus* **D2**-receptorokat (jobban, mint a nigrostriatumban és a prefrontális cortexben lévőket) és blokkolják az **5HT2**-receptorokat is.

A betegek többségében csak <u>enyhe-közepes toxicitást</u> okoznak, az akut túladagolás akár tünetmentes is lehet. Nem okoznak extrapyramidális tüneteket (a risperidon kivételével). Támogató kezelésre szükség lehet.

A leginkább <u>általános</u> klinikai tünetek:

- Letargia és szedáltság (H1-receptor gátlásából eredően).
- Miosis, orthostatikus hypotensio (α1-adrenerg-receptor gátlás miatt), és reflexes tachycardia.
- Anticholinerg hatások, beleértve a zavartságot (ami az M1-típusú acetilkolin-receptor gátlásából eredhet).

<u>Specifikus</u> tünetek jelentkezhetnek néhány szer túladagolásakor:

- Clozapin: *konvulzió* (előfordulása 10%; de a többi atípusos szerrel csak <1%); *agranulocytosis* is felléphet!
- Olanzapin: jellemzi a gyors változás a szedált és agitált állapotok között: *„agitáltság a szedáltság ellenére"*.
- Risperidon: *extrapyramidális hatások* jelentkezhetnek – főleg akkor, ha a beteg tartósan szedett risperidont.
- Sertindol és ziprasidon: QTc idő megnyúlása; nő az ún. torsade-típusú (polimorf kamrai) aritmia kockázata.

4. OPIOIDOK pl. morfin, buprenorfin, petidin = meperidin, fentanyl, metadon, propoxyphen, tramadol, kodein, heroin (opioid-szerű hatást kelt a clonidin és tizanidin, mert β-endorphint szabadítanak fel az agyban).

Hatásmechanizmus: opioid receptor agonisták. A fájdalomcsillapító hatás Gi-kapcsolt μ-opioid receptoron át, a légzésdepresszív és obstipáló hatások pedig β-arrestinhez kapcsolt μ-opioid receptoron át jönnek létre.

Halálos dózis: Nem hozzászokott egyénben 60-100 mg morfin, a hozzászokottban 2 g is lehet (tolerancia). Figyelem: *A tolerancia a légzésdepresszív hatáshoz rövid életű. Rövid absztinencia után az érzékenység visszatér. Az opioid-élvező egyén könnyen megölheti magát a korábban tolerált dózissal ("aranylövés")*!

Tünetek – hasonló tüneteket okozhat a clonidin és a tizanidin (α2-agonista centrális szimpatolititikumok):

Klasszikus TRIÁD: *kóma, tűhegy-pupilla, légzésdepresszió* (cianózis)

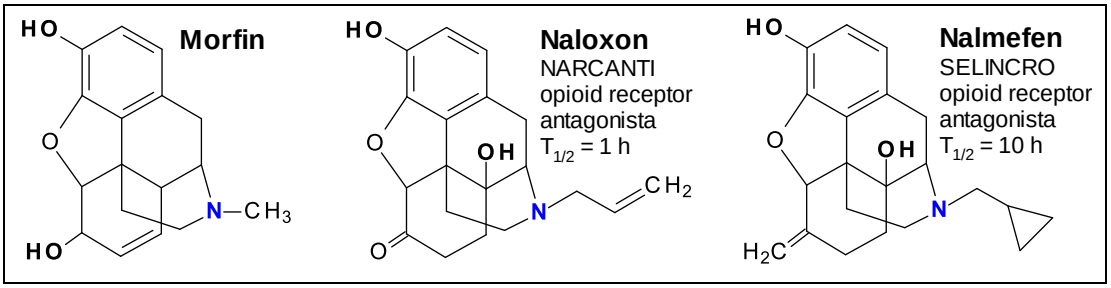
• KIR tünetek
- Álmosság → letargia → kóma; csökkent izomtónus, hűvös bőr
- Hypoventillatio vagy Cheyne-Stockes légzés (periodikus: apnoe után hyperpnoe) → apnoe (LK-depr.)
- Tűhegy pupillák: az opioidok gátolják a corticális neuronok gátló hatását a III. agyideg paraszimpatikus magjára (Edinger-Westphal mag). Az innen eredő kolinerg neuronok – a ggl. ciliareban átkapcsolódva – beidegzik a pupillát szűkítő m. sphincter pupillae simaizmot (a gátlás gátlása = izgalom). A petidin azonban okozhat midriázist, mivel atropin-szerű hatású is (sőt eredetileg antikolinerg szernek szánták). *Figyelem:* Súlyos hypoxiában a pupillák kitágulhatnak!
- Konvulzió felléphet. Egyes opioidok (pl. tramadol), vagy metabolitjuk (pl. norpetidin) konvulzívak, de a hipoxia (→ ATP depléció, repolarizációs zavar a KIR-ben) is kelthet görcsöt.

• VIR tünetek
- Csökkent bélhangok (pl. mert az opioidok csökkentik az Ach felszabadulást a myenterikus plexusból.)
- Vizeletretenció – Az opioidok a spinalis opioid receptorokon át váltják ki a hólyag teljes relaxációját. Súlyos esetben hólyagruptúra is előfordulhat!

• Hisztamin-felszabadulás: viszketés, orrvakarás (diagnosztikus tünet lehet).

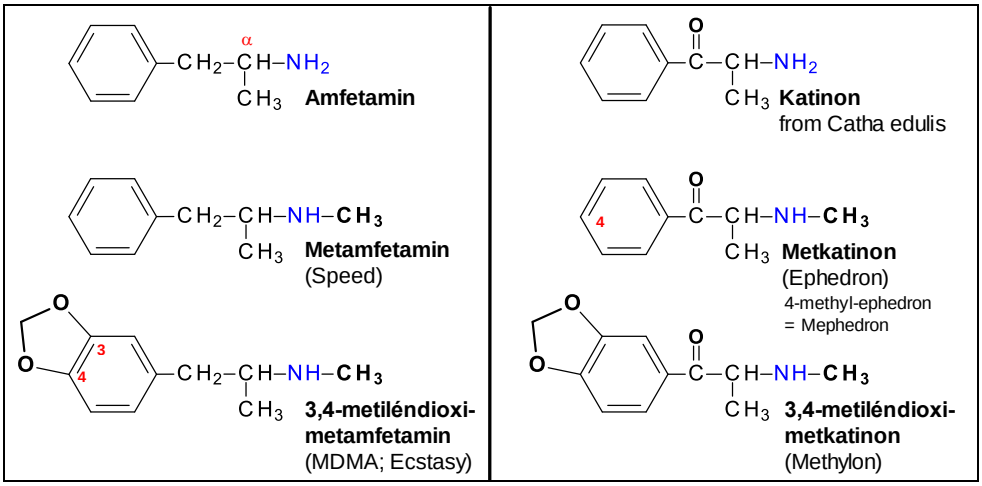
Halálokok
• Légzőközpont-bénulás. A légzőközpont CO_2-érzékenysége csökken, de hypoxiára megmarad.
• ARDS (diffúz gyulladás és ödéma a tüdő parenchymájában): főleg heroin használóknál; 50%-os letalitású *Mechanizmusában a következő tényezők játszhatnak szerepet*: (1) Pulmonális preszisztémás felvétel: parenterálisan adott vegyületek (pl. i.v. heroin) a szív után közvetlenül a tüdő keringésébe jutnak. (2) A heroin akkumulációja (mint lipofil kation; heroin = morfin-diacetil-észter) az alveoláris makrofágok lizoszómáiban, ahol a pH savas (pH csapdázódás). (3) Az opioidok TLR4 receptor (Toll-like receptor) aktivátorok. (A TLR4 receptort aktiválja a bakteriális endotoxin vagy LPS is!) Az alveoláris makrofágok TLR4 receptorainak aktiválása gyulladáskeltő citokinek (IL-1, TNFα) szekrécióját váltja ki e sejtekből.

Kezelés
• Naloxon i.v. (Narcanti inj., dózis: 1-2 mg, 10 mg-ig is emelhető) – figyelve az alábbiakra:
- *lassan* injektáljuk, hogy elkerüljük az elvonási reakciót (agitáció, hányás, hasmenés, könny- és orrfolyás),
- *ismételve* adjuk, mert rövid hatású (1-1,5 óra), vagy használjunk hosszú hatású *nalmefent* (lásd az ábrát).
• Légutak ellenőrzése és légzéstámogatás, esetleg túlnyomásos lélegeztetés. Legyünk óvatosak: Az oxigén-lélegeztetés apnoét okozhat, mert az opioid mérgezett légzését a hypoxia szabályozza a és nem a CO_2!
• Húgyhólyag-katéterezés – a vizeletretenció-okozta esetleges hólyagruptúra megelőzésére.
• ARDS: gépi lélegeztetés, a beteg folyamatos mozgatása. Más lehetőségek: (1) A légutak feltöltése fluorokarbonnal – a perfluorokarbonok O_2-dús folyadékot képeznek; több O_2-t és CO_2-t képesek szállítani, mint a vér. (2) A fenti hipotetikus mechanizmus alapján: TNFα gátló infliximab, odalimumab, v. etanercept (?)



B. IZGATOTTSÁGOT OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

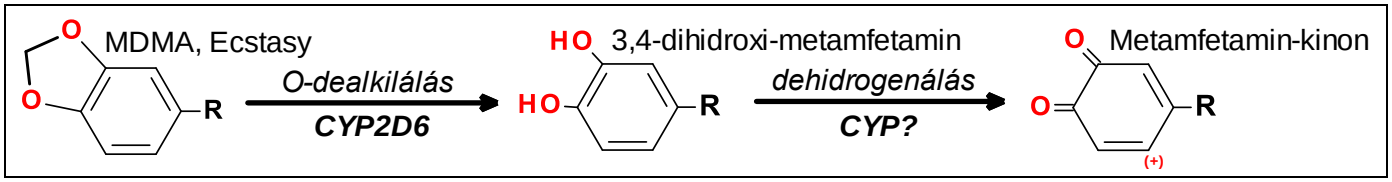
1. CENTRÁLISAN HATÓ SZIMPATOMIMETIKUMOK – „Stimuláns drogok”: amfetamin; metamfetamin = Speed; MDMA = 3,4-**m**etilé**d**iox**im**et**a**mfetamin = Ecstasy; katinon (az amfetaminhoz hasonló szerkezetű, de ketocsoport van az β-szénatomon); szintetikus katinonok (“fürdő sók”, „dizájner drogok”, pl. **m**etilén-**d**ioxi-**p**iro**v**aleron, MDPV); kokain.



Hatásmechanizmus: indirekt szimpatomimetikumok KIR-i pszichostimuláns hatással, amelyek
- katekolamin-felszabadulást váltanak ki (pl. az amfetamin: NA + DA; MDMA: NA + DA + 5HT), és/vagy
- gátolják a katekolaminok (és 5HT) neuronális visszavételét (mint pl. a kokain és az MDMA).

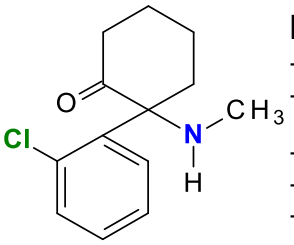
Tünetek
- KIR: - Izgatottság, extázis, psychosis („amfetamin psychosis“)
  - Fokozott izomtónus, görcsroham (convulsio), rhabdomyolysis lehetséges
  - Hyperthermia (fő komplikáció): forró, izzadt bőr (okai: ↑izomaktivitás + ↓bőr-keringés)
- VIR: - Hypertensio, tachycardia, arrhythmiák; mydriasis

Hálálokok
- Intracraniális vérzés, az extrém fokú hypertensio miatt (főleg aneurisma fennállása esetén).
- Cardialis arrhythmia, infarktus; kokain ún. akut coronaria szindrómát okozhat, ami fájdalmatlan is lehet (!)
- Görcs (veszélyek: hypoxia → laktát-acidózis; rhabdomyolysis → myoglobinuria, veseelégtelenség)
- Vízmérgezés: hyponatremia → hyposmolaritás → agyödéma (Ecstasy-fogyasztó, diszkózó fiatalokban!) Mechanizmus – az MDMA hatására: (1) nő az ADH-szekréció → vízretenció; (2) nő a vízfogyasztás (a hiperaktivitás és meleg miatt) – 2016-ban így halt meg egy 23 éves lány is a Balaton Soundon! Két korábbi eset: https://en.wikipedia.org/wiki/Anna_Wood_(born_1980) https://en.wikipedia.org/wiki/Leah_Betts
- Májkárosodás – halálos is lehet. Mechanizmusa: elektrofil kinon képződése a májban + hyperthermia (?)



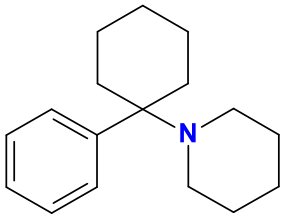
Kezelés
- *Tüneti:* a hyperthermia csökkentése hűtéssel, a vérnyomás csökkentése α1-blokkolóval (phentolamin) aritmia ellen β-blokkoló vagy az α- és β-blokkoló labetalol, konvulzió esetén diazepam + $NaHCO_3$ infúzió, psychosisra az atípusos antipszichotikum risperidont adjuk – NEM clozapint, mert az görcsöt okozhat!
- *Vízmérgezés* (hyponatremia és hyposmolaritás) *esetén:* vasopressin (ADH) receptor antagonista – tolvaptan (V2 receptor gátló) per os, vagy conivaptan (V1 és V2 rec. gátló) i.v. infúziója. Adható még hipertóniás mannitol és/vagy hipertóniás NaCl lassú infúziója, illetve furosemid diuretikum. Víz fogyasztása tilos!
- *A gyomornedv folyamatos leszívása* az amfetamin eltávolítására. Az amfetamin a vérből a gyomorba diffundál (lipofilitása miatt). Ott protonálódva 50-100-szor nagyobb koncentrációt ér el, mint a plazmában („pH csapdázódás”). Így megakadályozzuk, hogy az amfetamin a bélbe jutva onnan visszaszívódjon.

2. KETAMIN és PHENCYCLIDIN (PCP) Ketamin mint utcai drog nevei: Special K, Kitkat, Vitamine K – injektálva vagy intranazálisan alkalmazzák. PCP: "Angel Dust" por, "Peace Pill" tabletta, "Whack" folyadék.



Ketamin
- általános érzéstelenítő (i.v.)
- abúzus szer is

- lipofil bázis
- Vd = 3 L/kg
- $T_{1/2}$ = 3 óra (CYP: N-demet.)



Phencyclidin (PCP)
- valaha általános érzéstelenítő
- most abúzus szer

- nagyon lipofil bázis
- Vd = 6 L/kg
- $T_{1/2}$ = 3 nap

Hatásmechanizmus – összetettebb, mint a centrálisan ható szimpatomimetikumok hatásmódja.
• Centrális szimpatomimetikus hatás: NA-, DA-, és 5HT-reuptake gátlása + α1-receptor-stimuláció.
• Opioid-receptor stimuláció: eufória és analgetikus hatás.
• NMDA-receptor gátlás: általános anesztetikus és hallucinogén hatás.

Tünetek – súlyosabbak és tartósabbak PCP mérgezésben, mint ketamin túladagolás esetén.

• Központi idegrendszeri (KIR) tünetek:
- *Magatartási hatások* (az emelkedett NA + DA szinteknek tulajdoníthatók a központi idegrendszerben):
  > *Előbb:* Eufória, zavartság, deperszonalizáció – kívülről látja magát cselekedni, de nem ura a helyzetnek.
  Később: Enyhe izgatottság (ketamin) vagy harciasság és agresszív viselkedés (PCP).
  Végül: Stuporozus állapot (üres tekintet) vagy kóma, amely nem reagál naloxonra.
  > A PCP *akut psychosist* válthat ki, ami izgatottsággal, memóriavesztéssel, audiovizuális hallucinációkkal és paranoid téveszmékkel jár (ezek ritkábbak és kevésbé súlyosak a ketamin hatására).
- *Légzésdepresszió*, apnoe (opioid hatás?) – súlyos túladagolás esetén léphet fel.
- *Mozgási rendellenességek* – különböző formákban akaratlan mozgások jelennek meg:
  > Ataxia és nystagmus (horizontális, vertikális és rotációs) a teljesen éber egyénen
  > Fokozott izomtónus (ketamin), hyperreflexia, myoclonus, és choreoathetoid mozgások (PCP)
  > Görcsök: petit mal-szerű rohamok ketamin hatására, generalizált grand mal-szerű rohamok PCP hatására → rhabdomyolysis, a PCP mérgezés súlyos komplikációja.

• Vegetatív idegrendszeri (VIR) tünetek:
- Hypertensio, tachycardia; akut coronaria szindróma lehet (a szimpatikus stimuláció következtében)
- Hypersalivatio (szimpatikus izgalom miatt), hányinger és hányás (5HT-okozta hatás lehet)
- Hyperthermia (enyhe) – motoros izgalom → ↑ hőtermelés; dermális vazokonstrikció → ↓ hőleadás

Halálokok (halálos kimenetel szokatlan ketamin hatására):
• Trauma – PCP hatása alatt, az agresszív beteg berohan a forgalomba, vagy leugrik egy épületről.
• Légzésleállás
• Görcsroham (PCP hatására) → rhabdomyolysis, hyperkalemia; hypoxia → tejsavas acidózis
• Subarachnoideális vérzés (hypertensio miatt).

Kezelés
• *Támogató és tüneti:*
- Hyperthermia → hűtés; Hypertensio → α1-blokkoló; Psychosis → benzodiazepin vagy haloperidol.
- Görcsök → benzodiazepin (diazepam, lorazepam v. midazolam) vagy phenobarbital + $NaHCO_3$ infúzió
- légzésdepresszió → intubálás és mechanikai lélegeztetés

• *A PCP eliminációjának fokozása céljából a PCP-mérgezett beteg gyomornedvét folyamatosan le kell szívni*, vagy extrém izgatottság esetén *aktív szenet* kell adagolni napi 4-szer 1-2 g/kg-ot 2-3 napon keresztül. Mint az amfetamin, a PCP is lipofil bázis, ezért képes a keringésből bediffundálni a gyomor savas közegébe (még akkor is, ha injektálták). A gyomorsavban a PCP protonálódása ”pH-csapdázódását” okozza, így a PCP koncentrációja akár 50-szer is nagyobb lehet a gyomorban, mint a plazmában.

A ketamin abúzus nem ritka, különösen a Távol-Keleten (Hongkong, Taiwan). Tartós használata *ulceratív cystitist* okoz (talán a vizelettel ürülő ketamin és norketamin kokain-szerű érszűkítő hatása miatt a hólyag-nyálkahártyában), ami fibrózishoz, uréter elzáródáshoz és hydronephrosishoz vezethet.

3. CENTRÁLISAN HATÓ ANTICHOLINERG SZEREK – gysz., atropin/scopolamin tart. növények, BZ

- ***Gyógyszerek:*** Atropin, scopolamin; glycopyrronium bromid (=glycopyrrolate); *Inkontinenciára*: darifenacin, tolterodin, oxybutinin; *Antiparkinson szerek*: benztropin, biperiden, metixen, procyclidin; amantadin; *Antihisztaminok*: pl. diphenhydramin = Benadryl; *IA osztályú antiaritmiás szerek*: chinidin, disopyramid.
- ***Növények:*** - Maszlagos redőszirom vagy csattanó maszlag = Datura stramonium = Jimsonweed (magja!)
  - Angyaltrombita (Brugmansia spp.)
  - Maszlagos nadragulya = Atropa belladonna = Deadly nightshade: 5-10 bogyó halálos gyermekben
  - Bolondító beléndek = Hyosciamus niger = Henbane (mag!)
- ***Cselekvésképtelenné tevő harci méreg:*** quinuclidinyl-benzilát (BZ) – lásd a 9. Fejezetben.

Hatásmechanizmus: muszkarin-típusú acetilkolin-receptorok blokkolása

Tünetek

- *KIR*: - Kezdetben magatartásváltozás: izgatottság, érzelmi labilitás (sírás-nevetés: „Mad as a hatter”).
  - Később pszichotikus tünetek: tollfosztó kézmozdulatok, hallucinációk, delírium (”sültbolond”).
  - Végül kóma (“atropin kóma”; régen skizofrénia kezelésére váltották ki); görcs antihisztaminra.
- *VIR*: - Tachycardia (M2-Ach receptor gátlás miatt), amely hypertensióhoz vezethet.
  - Csökkent mirigyszekréciók (M3-Ach receptor gátlás miatt):
    > száraz, kipirult, forró bőr (hyperthermia): „Dry as a bone, Hot as a hare, Red as a beet”.
    > száraz száj, gége → rekedt hang, esetleg aphonia (a hangképzés hiánya).
  - A közeli akkomodáció zavara (nem tud olvasni, „Blind as a bat”), a *m. ciliaris* bénulása miatt.
  - Mydriasis, a *m. constrictor pupillae* bénulása miatt.
  - Csökkent bélhangok, vizeletretenció: „Full as a flask”.

Kezelés

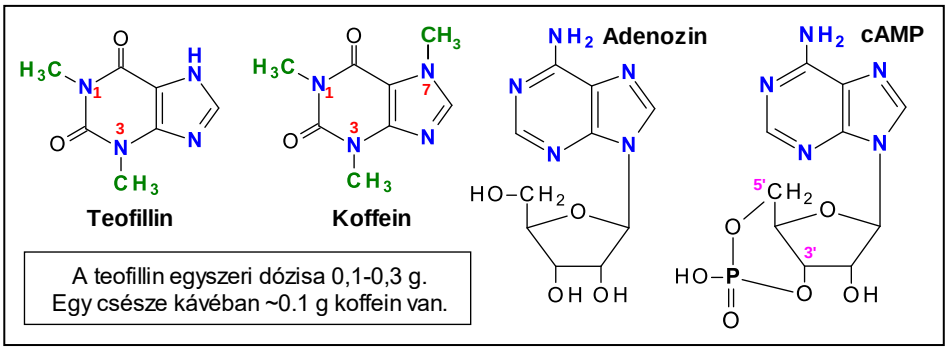
- Physostigmin (reverz. kolinészteráz gátló) ANTICHOLIUM inj., 1-4 mg i.v.; óvatosan, ha a beteg asztmás, vagy ha az AV-átvezetése lassú! Physostigmin hiányában: rivastigmin (EXELON tapasz) ajánlható.
- Tüneti: - hyperthermia → hűtés.
  - izgatottság → benzodiazepin.
  - tachycardia → β-blokkoló.

Mnemonic: *Red as a beet, Dry as a bone, Hot as a hare, Blind as a bat, Mad as a hatter, and Full as a flask*

4. TEOFILLIN (1,3-dimetilxantin) és KOFFEIN (1,3,7-trimetilxantin)

Hatásmechanizmusuk – több célmolekulán hatnak (ezért egymással ellentétes hatások is kialakulhatnak):

- Adenozin receptorok gátlása – főleg az A1 receptoré. Ez Gi-kapcsolt gátló receptor. Gátlása a KIR-ben izgalmat és konvulziót, az erekben konstrikciót, a mellékvesében adrenalin-felszabadulást válthat ki.
- A foszfodiészterázok (PDE) gátlása – a teofillin kifejezettebb. A PDE gátlás hatása → cAMP↑ → PKA aktiválás. Következményei: simaizom relaxáció (pl. ér- és hörgtágulat), pozitív szív-hatások
- A ryanodine receptor (RyR) aktiválása – a koffeininre jellemző. Következmény: Ca^{2+} felszabadulás a szarko- és endoplazmás retikulumból a citoplazmába → izgalmi hatások a váz- és szívizomban, neuronokban.



Halálos dózisuk: 6-12 g

Eset (2017, NC, USA): Egy 16 éves fiú súlyos (ún. malignus) aritmia miatt meghalt, mert 40 perc alatt három koffeines italt (*1 Mountain Dew + 1 kávé + 1 „energia ital”*) fogyasztott, összesen ~0,5 g koffeint. Mivel ez a dózis az ismert letális adagnál jóval alacsonyabb volt, felmerült az eset hátterében esetleges genetikai eltérés a koffein farmakokinetikájában (pl. CYP1A2 hiány) vagy farmakodinámiájában (pl. RyR mutáció). – Megjegyzés: A vázizomban lévő RyR1 receptor mutációjáról, valamint a szívizomban kifejeződő RyR2 receptor mutációjáról és ezek veszélyeiről a 4. Fejezet 3. Függelékében olvashatnak.

Farmakokinetikájuk – befolyásoló tényező: a koffein lipofilebb, mint a teofillin, mert +1 metil-csoportja van.

• Felszívódás: mindkettőé teljes (F ~1), de a koffeiné gyorsabb, mint a teofilliné.

• Megoszlás:
- Plazma-fehérje kötődés: teofillin ~40%, koffein ~20%.
- Vd: teofillin ~0,5 L/kg, koffein ~0,7 L/kg.
- Bejutás az agyba: teofillin < koffein

• Elimináció:
- Mechanizmusa: mindkettőé döntően **CYP1A2** által katalizált *oxidatív N-demetiláció*. A teofillin fő metabolitjai az 1- és 3-metilxantin, a koffeiné pedig 1,7-dimetilxantin (paraxantin), 3,7-dimetilxantin (teobromin), és 1,3-dimetilxantin (teofillin). *C8-hidroxilációval* további metabolitok (pl. 3-metilursav) képződnek. – *Érdekesség*: A CYP fiziológiás hiánya miatt az *újszülöttek a teofillint koffeinné metilálják*. A teofillin javallt az újszülöttkori apnoe kezelésére, mert a képződő koffein centrális légzésfokozó hatású.
- Sebessége: terápiás dózisban mindkettő eliminációja elsőrendű ($T_{1/2}$ = 3-6 óra), de toxikus dózisban zéró-rendűvé (kapacitás-limitálttá) válhat.

Tünetek

• *Központi idegrendszeri tünetek*
- Nyugtalanság, tremor, görcsroham (főleg az A1-rec-gátlás miatt) – ez a legsúlyosabb komplikáció, mert hipoxiát, rhabdomyolysist, myoglobinuriát, az utóbbi pedig veseelégtelenséget okozhat.
- Hányinger, hányás; heamatemeis is előfordulhat – talán a PDE4 gátlása miatt a hányásközpontban.

• *Szív- és keringési hatások*
- Hypotensio (PDE gátlás az ér-simaizomban → vazodilatáció), vagy hypertensio (adrenalin a MV-ből).
- Sinus tachycardia, extrasystole → kamrai tachycardia (koffein!) Mechanizmusok: (1) PDE3 gátlás → cAMP↑ → cAMP-függő Ca^{2+}-csat. nyitása → Ca^{2+} influx → +szívhatások; (2) Adrenalin felszabadulása a mellékveséből; (3) RyR2 aktiválás (toxikus dózisú koffein hatására) → ↑Ca^{2+} a citoplazmában.

• *Metabolikus zavarok*
- Hyperglycemia – mechanizmusa: ↑cAMP a májban → ↑PKA → ↑glikogén-foszforiláz → ↑glycogenolysis.
- Hypokalemia – okai: (1) ↑cAMP → ↑PKA → ↑NaK-ATPáz aktivitás → ↑K^+ felvétel a sejtekbe. (2) K^+-vesztés a diuretikus hatás és/vagy hányás miatt. Rhabdomyolysis azonban hyperkalemiát eredményezhet.
- Respirációs alkalózis (hyperventilláció miatt), metabolikus (tejsavas) acidózis (agitáció és konvulzió miatt).

Gyógyszerinterakciók: A CYP1A2-gátlók (pl. fluvoxamin, ciprofloxacin, cimetidin, mexiletin, verapamil, zileuton) lassítják a metilxantinok eliminációját, ezért súlyosbítják a mérgezést.

Kezelés

• Tüneti kezelés:
- Görcsrohamra: diazepam 10 mg i.v. (vagy fenobarbitál, esetleg tiopentál- vagy propofol-anesthesia). Myoglobinuria esetén mannit és $NaHCO_3$ infúzió a myoglobin renális kicsapódásának gátlására.
- Tachycardia, aritmia esetén: β-adrenoceptor blokkoló (propranolol inj., vagy esmolol infúzió).
- Hányásra: ondansetron ($5HT_3$-receptor gátló) vagy metoclopramid (D_2-receptor gátló).

• Dekontamináció:
- Aktív szén adása per os.
- Bélmosás – késleltetett hatóanyag-leadású teofillin készítmény (pl. Theophtard, Retafyllin, Euphylong) bevétele után.

• Az elimináció fokozása:
- Aktív szén adagolás (50 g 4 óránként) több napig. A teofillin a bélfalon át a lumenbe diffundál. Az aktív szén (megkötve a lumenben a teofillint) ezt gyorsítja, továbbá a szer intesztinális reabszorbcióját gátolja.
- Intralipid infúzió – a koffein-mérgezett kezelésére javasolják, mert extrahálja a koffeint az agyból és szívből (Harsten et al.: Intralipid and haemodialysis in caffeine overdose. BMJ Case Report 2020; **13**:e234256. doi:10.1136/bcr-2020-234256). Az Intralipidről bővebben: ld. a 2. Fejezet 14-16. oldalait.
- Extrakorporális eljárások: hemoperfúzó (inkább teofillin-mérgezésben) vagy hemodialízis (inkább koffein-mérgezésben) – súlyos esetekben indokoltak.

C. KARDIÁLIS MŰKÖDÉSZAVART OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. DIGITÁLISZ GLIKOZIDÁK – digoxin, digitoxin

Hatásmechanizmus: **a NaK-ATPáz gátlása** (a szívben és a KIR-ben)**, ami három következménnyel jár:**

• Az intracelluláris [Ca^{2+}] nő, mert a NaK-ATPáz-gátlása miatt ↑i.c. [Na^+], ezért ↓e.c. Na^+ ↔ i.c. Ca^{2+} csere.
→ Terápiás hatás: - A szívben: + *inotróp* hatás, a KIR-ben: vagus-izgalom → **bradycardia.**
→ Toxikus hatás: - A szívben: + *bathmotróp hatás* → entrópiás ingerképzés = **extrasystole.**
- A KIR-ben: a CRTZ izgalma → **hányás**, a látókéreg izgalma → **„szikralátás".**

• Gyorsult, de inkomplett repolarizáció (ez főleg nem-kívánt hatás) → ektópiás ingerképzés = **extrasystole.**
Mi okozza: - Gyorsult repolarizáció, mert ha a NaK-ATPáz gátolt, akkor a nettó K^+-kiáramlás nő.
- Inkomplett repolarizáció, mert ha a NaK-ATPáz gátolt, a $3Na^+$ export ↔ $2K^+$ import lassul, ezért pedig a belül-negatív nyugalmi potenciál nem áll teljes mértékben helyre.

• Lassult depolarizáció → **csökken az ingerületvezetési sebesség, emiatt fokozódik az AV-blokk hajlam.**
Mi okozza: A NaK-ATPáz gátolt, ezért a repolarizáció inkomplett lesz, így a nyugalmi potenciál kevésbé lesz negatív. Emiatt lassul a Na^+ beáramlás a Na^+ csatornákon, ettől lassul a depolarizáció.

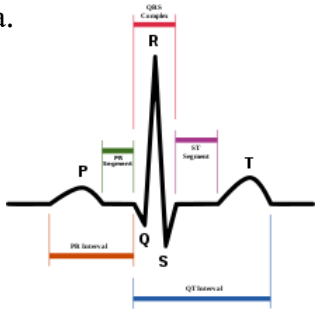
FONTOS: *A NaK-ATPáz **3 Na^+** iont exportál és csak **2 K^+** iont importál → belül-negatív nyugalmi potenciál.*

Tünetek – szív- és központi idegrendszeri (KIR) tünetek, labor-jelek.

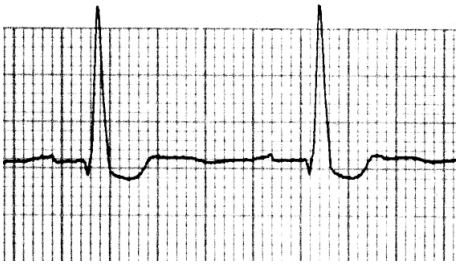
• *Szívműködési zavarok jelei*

Pulzus – *többféle eltérés jelentkezhet*
- Bradycardia a lassú szinuszritmus miatt – ezt részben a KIR-i vagus-izgalom okozza.
- Tachycardia, pl. paroxizmusos kamrai tachycardia = kamrai extrasystolék sorozata.
- Aritmiák extrasystolék miatt

EKG – *többféle eltérés jelentkezhet*
- Megnyúlt PQ és PR idő (a lassú ingerületvezetés jele)
- Süllyedt ST, lapos vagy inverz T hullám, rövid QT (a gyorsult repolarizáció jelei)
- Extrasystole (ES) – okai:
  > Direkt myocardiális hatás (↑ i.c. Ca^{2+} és az inkomplett repolarizáció miatt),
  > A myocardium szimpatikus stimulációja – centrális eredetű lehet.



ES gyakorisága: sporadikus, bigeminia vagy paroxizmusos.
ES eredete: atriális, junctionális vagy ventriculáris.



• *Központi idegrendszeri izgalmi jelek*
- Hányinger, hányás – a CRTZ stimulációja miatt.
- Látás-zavarok: szikralátás, színlátási zavarok.
- Fájdalomérzet: fejfájás, neuralgiás fájdalmak.

• *Labor:* Magas szérum digoxin koncentráció (normális: 0.8-2,0 ng/mL = 1-2,6 nmol/L) és hyperkalemia. De lehet hypokalemia is, a renális NaK-ATPáz gátlása miatt: ↓Na^+ reabszorpció a proximális tubulusban → ↑Na^+ reabszorpció és ↑K^+ szekréció a gyűjtőcsatornában → K^+ vesztés a vizelettel.

Halálokok digitálisz intoxikációban:
• Kamrafibrilláció – a letális kimenetelű esetek 70%-ában,
• Atrioventricularis (AV) blokk – a halálesetek 30%-ában.

Fokozott a digitálisz érzékenység

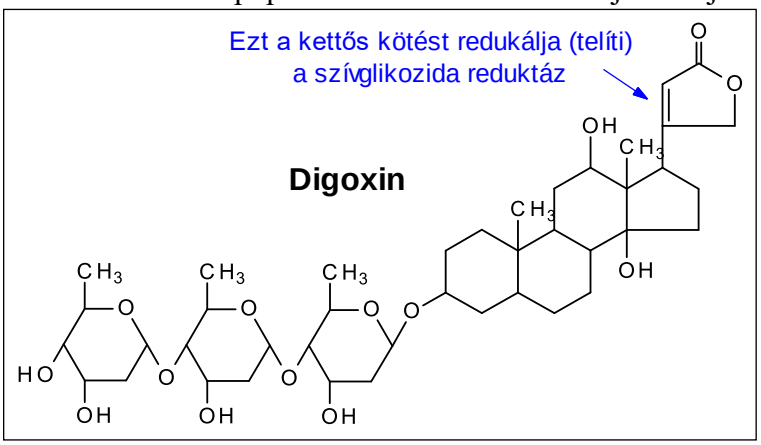
• *Hypokalemiában és hypomagnesaemiában* (mindkettőt okozhatják húgyhajtók) – Mechanizmus:
- Hypokalemiában a digitálisz glikozidák NaK-ATPáz-gátló hatása fokozódik, feltételezhetően azért, mert a digitálisz glikozida „verseng" a K^+-ionnal a NaK-ATPáz külső K^+-kötő helyéért, így csökkent K^+ koncentráció esetén digoxin vagy digitoxin nagyobb mértékben kötődhet a NaK-ATPázhoz.
- Hypomagnesemia csökkenti a NaK-ATPáz aktivitását, mert csökken a Mg-ATP komplex képződése. Az ATP-használó enzimek és transzporterek (mint pl. a NaK-ATPáz) szubsztrátja ugyanis nem az ATP, hanem az ATP Mg^{2+} ionnal képzett komplexe!

• *P-glikoprotein* (P-gp = MDR1) gátló szerek* (pl. chinidin, verapamil, amiodaron, clarithromycin) hatására. A P-gp gátlók emelik a plazma digoxin szintjét, mert:
(1) a P-gp a proximális tubulussejtek luminális membránjában a digoxin tubuláris szekrécióját mediálja.
(2) a P-gp az enterocyták luminális membránjában lévő primer-aktív ABC transzporter (exporter), amely visszapumpálja a digoxint a bél-lumenbe, így téve inkompletté a digoxin orális biohasznosulását (F~0,6).

A P-glikoprotein-gátlók tehát javítják a digoxin intesztinális abszorpcióját és rontják renális exkrécióját, így emelik a digoxin plazmaszintjét!

• *Széles spektrumú antibiotikum-kúra (esetleg étrendi változások) hatására*

Egyes bélbaktériumok (pl. az anaerob Gram pozitív *Eggerthella lenta*) **szívglikozida reduktáz**t termelnek. A digoxint redukálva (vagyis a laktongyűrűben lévő, nyíllal jelzett kettős kötést telítve) ez az enzim inaktív metabolittá alakítja a digoxint. A folyamat nevezhető bélflóra általi preszisztémás eliminációnak. Ily módon a bélflóra összetétele (az ún. mikrobiom) befolyásolhatja a digoxin orális biohasznosulását és így egyéni eltéréseket okozhat a digoxin terápiás dózisában. A makrolid antibiotikum clarithromycin nemcsak a P-gp gátlásával, hanem a szívglikozida-reduktázt termelő bélbaktérium-populáció csökkentésével is javíthatja a digoxin orális biohasznosulását, ezzel hajlamosítva digoxin-intoxikációra (Nawarskas et al.: Digoxin toxicity secondary to clarithromycin therapy. Ann. Pharmacother, 7-8: 864-866, 1997). Arginin jelenlétében az *Eggerthella lentá*ban a szívglikozida-reduktáz expressziója csökken, ezért feltételezik, hogy az étrend arginin-tartalma is befolyásolhatja a digoxin orális biohasznosulását (Lu et al.: Intestinal microbiome and digoxin inactivation: meal plan for digoxin users? World J. Microbiol. Biotechnol. 30: 791-9, 2014).



A digitálisz intoxikáció kezelése

• Phenytoin (Epanutin inj., 50-100 mg i.v.), vagy lidocain inf. – kamrai aritmiák kezelésére (vagy pacemaker).

• Atropin a szívfrekvencia növelésére bradycardiában (vagy pacemaker).

• Digitálisz-antitest fragmentum (DFab; Digibind). A birkában termelt DFab köti a digitálisz glikozidákat: 1 üveg Digibind (=40 mg DFab) 0.5 mg digoxint vagy digitoxint köt meg. Igen hatékony. Mivel moltömege ~50 kDa, a vesében filtrálódik, de jórészt reabszorbeálódik. Felezési ideje ~ 12 óra. Csak súlyos esetekben javallt (pl. súlyos aritmia, komplett AV blokk, súlyos hipotenzió és következményes veseelégtelenség, a bevett digoxin dózis >10 mg, a szérum digoxin konc. > 10 ng/mL = 13 nmol/L, a szérum K^+ >5,0 mM).
Problémák DFab adása után:
- Allergizálódás (azonnali vagy késő reakció) – ritka reakció.
- Zavarja a digoxin szérum-szintjének RIA-val történő mérését.
- A NaK-ATPáz igen gyors reaktiválása miatt hypokalemiát okozhat, és a szívelégtelenség visszatérhet.

• K^+ infúzió (ha nincs hyperkalemia), Mg^{2+} bevitel az intracelluláris hypomagnesemia rendezésére.

• Digitoxin mérgezésben: kolesztiramin vagy aktív szén per os adagolás, a digitoxin enterohepatikus körforgásának megszakítása, a széklettel történő exkréciójának fokozása céljából.

Megjegyzés: Az utóbbi eljárás csak a digitoxin eliminációját fokozza, a digoxinét nem. A digitoxin ugyanis az epével ürül elsődleges metabolitjának (a digitoxigenin-mono-dogitoxozidnak) glükuronsavval képzett konjugátumaként. A glükuronidot a bélflóra β-glükuronidáz enzime hidrolizálja, majd az aktív digitoxigenin-monodogitoxozid reabszorbeálódik (így enterohepatikus körforgáson esik át). A digoxin nem az epével, hanem a vizelettel ürül, jórészt tubuláris szekrécióval – az utóbbiban vesz részt a tubulussejtek luminális membránjában elhelyezkedő P-gp, egy primer-aktív ATP-igényes transzporter.

*A P-glikoprotein (más néven MDR1 ill. ABCB1) egy ún. primer aktív (azaz ATP-igényes) membrántranszporter, azaz ABC transzporter, amely vegyületeket transzportál a sejtből az extracelluláris térbe, tehát egy exporter.

2. Ca^{2+} CSATORNA BLOKKOLÓK verapamil, diltiazem, dihidropiridinek: nifedipin, nitrendipin, lacidipin
Súlyos mérgezések, különösen kisgyermekben:1 kapsz. nifedipin (10 mg) halálos volt egy 1 éves gyermekben.

Hatásmechanizmus: a Ca^{2+}-beáramlás gátlása az L-típusú csatornákon keresztül
• a szív pacemaker sejtjeibe és a cardiomyocitákba → csökkent ingervezetés és kontraktilitás (verapamil!)
• az ér-simaizomba → vazodilatáció, amit különösen a dihidropiridinek válthatnak ki.

Tünetek
• Hypotensio (a csökkent myocardiális kontraktilitás és vazodilatáció miatt) → cardiogen shock.
• Bradycardia – kivéve a nifedipin, amely reflexes sinus tachycardiát okozhat (!)
• Lassult ingerületvezetés (hosszú QRS-, PR- és QT-intervallumok) → szívmegállás.
• Hypocalcemia és tetánia léphet fel (mert a Ca-csatorna-blokkolók gátolják a PTH szekrécióját).

Kezelés
• Gyógyszerek a szívfrekvencia, a vérnyomás, a szív ingerületvezetésének és kontraktilitásának növelésére:
  - Atropin a bradycardia mérséklésére, vagy pacemaker, ha szükséges.
  - β1-receptor agonista (adrenalin, isoprenalin, vagy dobutamin infúzió).
  - Glucagon (5-10 mg i.v. + 1-10 mg/óra; β-blokkoló túladagolásban is alkalmazzák); a glucagon saját G_s-kapcsolt receptorán hat → ↑cAMP → nyitja a cAMP-függő Ca^{2+}-csatornát → Ca^{2+}-beáramlás). Klinikai toxikológia tanulmányok eredményesnek ítélik az ún. magas dózisú tartós inzulin terápiát Ca^{2+}-csatorna blokkoló (ill. β-blokkoló) mérgezésben (0,5-1 egység inzulin/kg/óra infúziójával). Lehetséges, hogy ez a kezelés az endogén glucagon fokozott szekréciójával hat.
• Ca-glukonát (1 g i.v., lassan): különösen, ha tetánia lép fel.
• Intralipid infúzió (ld. 2. Fejezet, 15. oldal) csökkentheti a lipofil verapamil és amlodipin kardiotoxicitását.

3. β-RECEPTOR BLOKKOLÓK atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, pindolol, timolol, propranolol
Hatásmechanizmus
Az adrenerg β1-receptorok (szívizom, juxtaglomeruláris-sejtek) és β2-receptorok (simaizom, máj) gátlása. A β-receptorok G_s-kapcsolt receptorok (↑AC → ↑cAMP → sejtfüggő hatások – pl. szívizom: fokozott kontraktilitás és tachycardia; simaizom: relaxáció; máj: glikogenolízis; zsír: lipolízis).

Tünetek
• *β1-receptor gátlása miatt*
  - Hypotensio (szédülés, zavartság, fejfájás)
  - Bradycardia (megnyúlt PQ és QT idő) → AV-blokk. Parciális β-receptor blokkoló (pl. pindolol) azonban okozhat tachycardiát és vérnyomás-emelkedést is.
  - Cardiogen shock alakulhat ki.

• *β2-receptor gátlása miatt*
  - Bronchoconstrictio, nehézlégzés.
  - Perifériás vasoconstrictio (hideg végtagok).
  - Hypoglycemia – mechanizmus: ↓cAMP → ↓PKA → ↓glikogén foszforiláz aktivitás → ↓glikogenolízis.
  - Hyperkalemia – mechanizmus: ↓cAMP → ↓PKA → ↓NaK-ATPáz aktivitás.

Kezelés
• Glucagon (5-10 mg i.v.) ismételve (mert a hatástartam csak 15-30 perc), vagy infúzióban (1-10 mg/óra)
  Figyelem: β-receptor-agonisták (pl. isoprenalin) kevéssé hatékonyak, mert nehéz a β-receptor-gátlást β-agonistával áttörni – a β-receptor bokkolóink hatékony gyógyszerek! A glucagon a saját G_s-kapcsolt receptorán át fejt ki pozitív inotróp hatást!
• Bronchospasmus kezelésére: β2-agonisták (pl. terbutalin) inhalálva.
• A szívfrekvencia növelésére: atropin
• Intralipid infúzió (ld. 2. Fejezet, 15. old.) csökkentheti a lipofil propranolol és bisoprolol kardiotoxicitását.

D. METABOLIKUS ZAVART OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

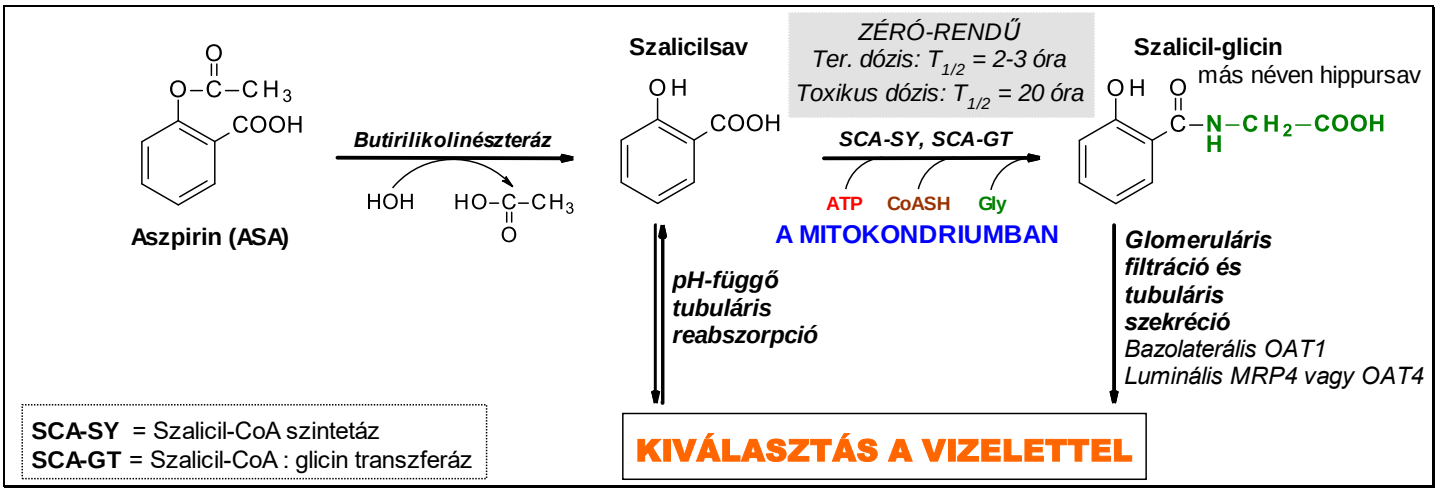
1. SZALICILÁTOK (aszpirin)

Az aszpirin (acetil-szalicilsav, ASA) sorsa a szervezetben

- Felszívódás: viszonylag gyors (a gyomorban indul); F = 0,7 (kisfokú preszisztémás elimin. hidrolízissel).
- Megoszlás: PPB ~50%; telíthető, ezért magas plazmaszintnél nő a kötetlen arány; alacsony V_d ~0,15 L/kg.
- Elimináció:
  - ASA: gyors ($T_{1/2}$ = 15 perc), az ASA gyorsan hidrolizál szalicilsavvá (SA) – lásd az ábrát.
  - Szalicilsav – tulajdonképpen ez okozza az ASA intoxikációt!

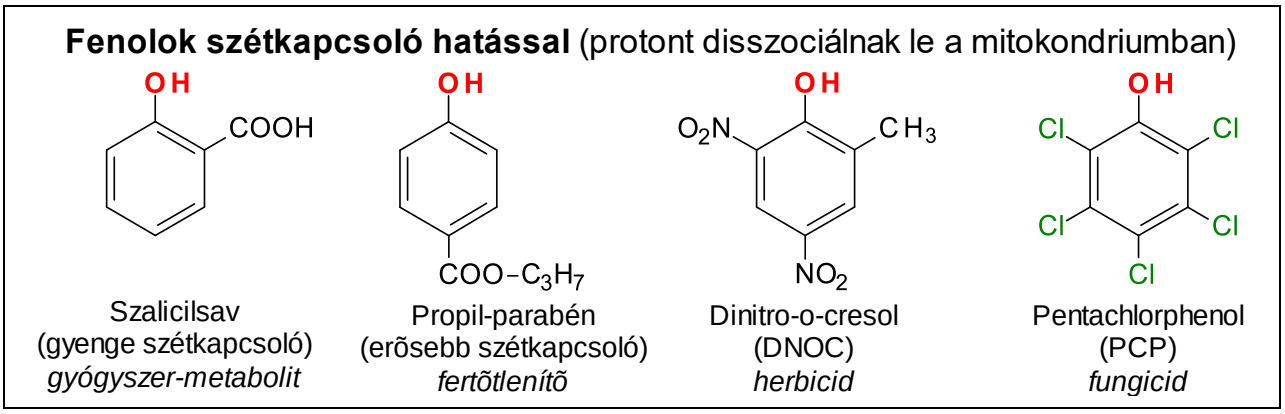
    > A *SA elimináció mechanizmusa:* részben *renális exkréció* (pH-függő tubuláris reabszorpció ellenében), részben *konjugáció glicinnel*, amely szalicil-glicint (=szalicilursav) eredményez.

    > A *SA elimináció kinetikája:* a terápiás dózis felett **zéró-rendűvé válik**, mivel a glicin-konjugáció kapacitását korlátozza a glicin kínálata. Ezért nincs állandó (a dózistól független) eliminációs $T_{1/2}$! A SA felezési ideje nő a dózissal: $T_{1/2}$ = 2-3 óra 300 mg ASA adásakor, de 20 óra toxikus dózisban!



A toxikus hatás mechanizmusa – többfajta:

- ASA és a szalicilsav gyenge szerves savak; magas koncentrációban irritáns tulajdonságúak, különösen a szalicilsav.
- A szalicilsav szétkapcsolja az oxidatív foszforilációt a mitokondriális légzéstől (főleg a fenolos OH, részben a COOH csoportja révén, amelyek a mitokondriális mátrixban deprotonálódnak) – lásd a 4. Függeléket a szétkapcsolás fogalmáról és mechanizmusáról.



- A szalicilsav depletálhatja a CoA-SH-t – Ez egy további, a mitokondriális funkciót károsító hatás a májban és a vesében, ahol a szalicilsav glicinnel konjugálódik.

  A CoA-SH-depléció mechanizmusa: A SA konjugációja glicinnel a mitokondrium mátrix-terében megy végbe, ahol mindkét enzim (SCA-Sy, SCA-GT) megtalálható (ld. a feni ábrát). Itt a SA-ból először szalicil-AMP, majd szalicil-CoA, végül szalicil-glicin képződik. Amikor a glicin depletálódik (nagy ASA dózisnál), a szalicil-CoA nem alakul át szalicil-glicinné, így a CoA-SH kötve marad a SA-hoz, ezért a szabad CoA-SH mennyisége a májban és a vesében csökken.

A CoA-SH-depléció következményei: A mitokondriumokban CoA-SH szükséges a PDH enzim-komplex számára (ld. As-mérgezés), amely piruvátból acetil-CoA-t képez, majd ez belép a citrátkörbe. A citrátkör egy további lépése – az α-ketoglutarát szukcinil-CoA-vá alakítása az αKGDH-áz által – ugyancsak CoA-SH-t igényel. Így a CoA-SH depléciója lassítja a citrátkört és ezzel a NAD redukcióját NADH-vá, ezért a mitokondriális légzést is (e^- transzport az O_2-re) és a kapcsolt ATP-szintézist. A CoA-SH hiánya ugyancsak zavart szenved a zsírsavak oxidációja (amely a zsírsav-CoA-észter képződésével kezdődik).

Toxikus dózis: 150-300 mg/kg aszpirin enyhe-kp, >300 mg/kg súlyos, >500 mg/kg letális mérgezést okozhat.

Tünetek

- Gyomortáji fájdalom, hányás, hematemesis – a direkt gyomorirritáció és a CRTZ-stimuláció következtében.
- Hyperventilatio (a légzőközpont és a glomus caroticum kemoreceptorainak stimulációja miatt) → ↓pCO_2; majd a karboanhidráz hatására: ↓CO_2 + H_2O → ↓H_2CO_3 → ↓$^-HCO_3$ + ↓H^+ = *respirációs alkalózis*.
- Hányinger, fülcsengés – a cochleában lévő hallóideg-végződések izgatása miatt (ún. spirális-ganglion-neuronok). *Figyelem:* a neuronális izgalom a CRTZ, a légzőközpont, a glomus caroticum és a cochlea neuronjaiban kialakuló mitokondriális toxicitásnak is tulajdonítható, amely ATP-depléciót, a NaK-ATPáz csökkent működése miatt lassult repolarizációt, a Ca-ATPáz csökkent működése miatt pedig az i.c. Ca^{2+} szint emelkedését okozzák. Mindezek izgalmi állapotot idéznek elő az idegsejtekben.
- Hyperthermia → dehidratáció (A szétkapcsolás rontja az ATP-szintézist és hőt termel. Ugyanez következik be DNOC- vagy pentaklórfenol-mérgezésben – lásd a 4. Fejezet 21. és 26 oldalán.
- Metabolikus zavarok
  - Fokozott glycolysis; oka: ↑ADP – a glycolysis több lépését aktiválja alloszterikusan vagy szubsztrátként → a glycolyticus piruvát-termelés nő, de a piruvát mitokondriális felhasználása csökken, mert kevés a CoA-SH a PDH részére → a piruvátot a citoplazmában az LDH laktáttá redukálja → *tejsavas acidózis*.
  - Fokozott glycogenolysis, ezért hyperglycemia; de később hypoglycemia, amikor a glikogénraktár kimerült.
- Sav-bázis zavarok
  - *Respiratorikus alkalózis a hyperventilatio miatt – lásd feljebb* (átmenetileg a ↑HCO_3-exkréció kompenzál).
  - *Metabolikus acidózis:* a szalicilsav maga és a tejsav (esetleg ketontestek is) okozhatják – lásd feljebb.
- Rossz a prognózis, ha súlyos acidózis, hyperpyrexia, eszméletvesztés, görcsök, ill. cardialis aritmia lép fel.

Méreganalízis

- *Kvalitatív* analízis – gyors teszt, vagy Trinder reagens ($FeCl_3$) + vizelet → lila színreakció

JAVASLAT: Vizsgáljunk **szalicilátra**, ha a beteg anamnézise bizonytalan, vagy önkezű mérgezés történhetet, mert a szalicilátok (1) könnyen elérhetőek, (2) kevés korai tünetet okoznak a halálos dózis bevétele után is, (3) a kezelés hatékony, ha korán kezdik!

- *Kvantitatív* analízis: a szalicilsavat a Trinder-reakció alapján spektrofotometriásan mérik (lila színreakció). *A szalicilát szérumszintje* alapján és a *Vd értéke* ismeretében (0.15 L/kg) kiszámítható a SA „body burden”:
  - *0.4 g/L* 6 óra múlva (→ SA a szervezetben = 4,5 g): enyhe mérgezés, a beteg hazabocsátható.
  - *1 g/L* 6 óra múlva (→ SA = 11 g): súlyos mérgezés (0-rendű eliminació!) → hemodialízis szükséges lehet.

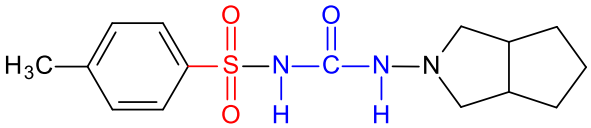
Komplikációk

- Vérzések, mert a csökken a véralvadási faktorok (II, VII, IX, X) K-vitamin-függő szintézise valószínűleg azért, mert a K-vitamin-kinon-epoxid redukciója a májban lassul a ↓NADH és ↑NAD-szintek miatt. A coagulopathia jele: megnőtt protrombin-idő (PT) és INR (international normalized ratio).
- Rhabdomyolysis, mert a SA mitokondrium-károsodást okozott az izomban (?) → a szérum CK emelkedik.
- Nem-cardiogén tüdő ödéma (ARDS), a fokozott kapilláris-permeabilitás miatt a tüdőben.
- Proteinuria, a fokozott kapilláris-permeabilitás miatt a glomerulusokban.

Kezelés

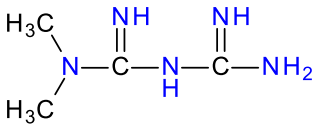
- Metabolikus acidózis, folyadék- és elektrolit-rendellenességek rendezése. Az acidózis rendezése $NaHCO_3$-tal azért is fontos, mert az acidózis növeli a nem-ionizált (membránokon át diffúzibilis) szalicilsav molekulák arányát, és ezzel fokozza a szalicilsav diffúzióját az agyba, ami súlyosbítja a toxicitást.
- A szalicilsav renális exkréciójának fokozása a tubuláris folyadék lúgosításával $NaHCO_3$ infúzióval, amely csökkenti a szalicilsav tubuláris reabszorbcióját.
- Egy klinikai tanulmány szerint, glicin orális adása fokozza a szalicil-glicin exkrécióját a vizelettel.
- Hemodialízis, ha a pH vagy KIR-i tünetek nem rendezhetők. A SA jól dializálható.

2. ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK: szulfonilureák és metformin



Gliclazid (DIAPREL, GLUCTAM)

Más szulfonilurea származékok:
Glibenclamid (GILEMAL, GLUCOBENE)
Glipizid (MINIDAB), Glimepirid (AMARYL)



Metformin
(ADIMET, MAFORMIN, MEFORAL)

Szulfonilureák (SU)

Hatásmechanizmus: Szulfonilureák <u>növelik az inzulin szekrécióját</u>, ezért nem csak a magas glükóz szintet normalizálják, hanem túldozírozva <u>hypoglycemiát is okoznak</u>.

Molekuláris hatásmechanizmus
SU-k blokkolják az ATP-szenzitív (= ATP által gátolható) K^+-csatornát a pancreas β-sejtjeiben
→ csökken a K^+-kiáramlás → depolarizáció a β-sejtekben
→ a feszültségfüggő Ca^{2+}-csatorna kinyílása → Ca^{2+}-beáramlás → fokozott inzulin-exocytosis.

A szulfonilurea-túladagolás fő ártalmas hatása a **hypoglycemia.**

Tünetek – két csoport (hasonlóak inzulin mérgezés tüneteihez, amely a rendszerint szuicid hátterű):
- Olyan tünetek, amelyeket *az agy csökkent glükóz-ellátása okoz*: zavartság, nehézkes beszéd, szédülés, hemiparesis, görcsök, kóma.
- Olyan tünetek, amelyeket az ellenregulációs hormonok, különösen *az adrenalin vált ki*: szorongás, hányinger, verejtékezés és palpitatió (=tachycardia).

A *diagnózis* a szérum glükóz-szintjének mérésével (ujjbegy-vérből) erősíthető meg.

Gyógyszerinterakciók, amelyek súlyosbíthatják a szulfonilureák okozta hypoglycemiát:
- <u>CYP2C9-gátlók</u> (pl. amiodaron, fluconazol) – csökkentik a szulfonilureák CYP2C9 enzim által katalizált hidroxilációját inaktív metabolitokká.
- <u>Albuminhoz erősen kötődő gyógyszerek</u> (pl. kacsdiuretikumok, több NSAID), amelyek leszoríthatják az albuminhoz szintén nagymértékben kötődő szulfonilureákat a plazma-albuminról.
- <u>Gatifloxacin</u> (egy fluorokinolon) – tartós hypoglycemiát okozhat a szulfonilureával kezelt betegben, mert a gatifloxacin is blokkolja az ATP-szenzitív K^+-csatornát a pancreas β-sejtjeiben.

Kezelés
- <u>Glükóz</u> (dextrose) adása (0,5-1 g/kg i.v.) a vércukorszint akut növelésére.
  Ha már az euglycemia létrejött és a szérumglükóz ≥60 mg/dL (3,3 mmol/L), a beteg fogyasszon magas kalória tartalmú ételt.
- Az inzulinszekréció gátlására: <u>Octreotid</u> (somatostatin analóg) 50-150 µg (i.m., s.c., vagy i.v.) 6 óránként, vagy <u>diazoxid</u> (ATP-szenzitív K^+-csatorna nyitó) – kevésbé biztonságos; hipotenziót okoz.

Metformin

Hatásmechanizmus
A metformin gátolja a máj glükóztermelését gluconeogenesis révén. <u>Nem növeli az inzulin-szekréciót</u>, így <u>nem okoz hypoglycemiát</u>, csak normalizálja a magas glükóz szintet.

Molekuláris hatásmechanizmus – a gluconeogenesis csökkentése:
A metformin aktiválja az AMP-aktivált protein kinázt (AMPK)
→ fokozott SHP-expresszió (SHP = Small Heterodimeric Partner; egy transzkripció-gátló fehérje)
→ az SHP csökkenti a gluconeogenesisben kulcsfontosságú két enzim – a foszfoenolpiruvát-karboxikináz (PEPCK) és a glukóz-6-foszfatáz (G6Pase) – génjeinek transzkripcióját.

Metformin mérgezés: Az akut (vagy krónikus) metformin használat fő veszélye a **tejsavas acidózis**, amely vélhetően a mitokondriális elektrontranszport-láncban működő Complex-1 (NADH-dehidrogenáz) gátlása miatt következik be. A metformin gátolja piruvát-karboxilázt is, amely a piruvát karboxilálását katalizálja oxálacetáttá; ez a gluconeogenesis kezdő lépése. Mindezek miatt a piruvát mitokondriális felhasználása (a citrátkör irányában és a gluconeogenesis felé) csökken, így fokozottan redukálódik tejsavvá a citoplazmában lévő LDH által. (Más biguanidok – pl. fenformin, buformin – használatakor a laktacidózis még gyakoribb volt, ezért ezeket kivonták.)

Metformin-okozta laktát acidózis gyakrabban fordulhat elő veseelégtelenségben szenvedő betegekben, mivel ez a szer döntően a vesén át eliminálódik változatlan formában glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval (OCT2–MATE1). Vesebetegekben ezért a metformin túladagolás halálos lehet.

Tünetek
- Hányinger és hasi fájdalom.
- Zavartság – okozhatja az acidózis vagy a hypoglycemia, amely ritka.
- Hypotensio, tachycardia, tachypnoe – súlyos laktát acidózisban szenvedő betegekben fordul elő.

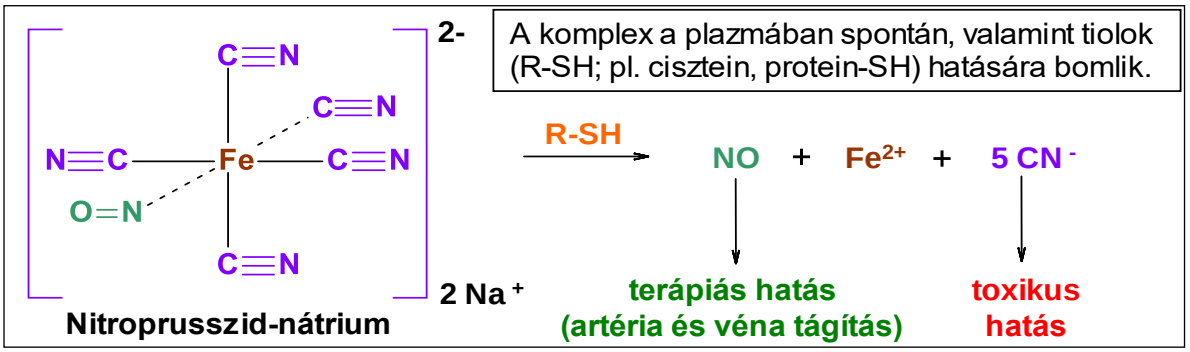
A diagnózist a szérum laktát-szintjének mérésével erősítendő meg.

Kezelés
- Támogató: pl. a hypotensio kezelése intravénás folyadékkal, melyet vasopressor adás követ, ha szükséges.
- $NaHCO_3$ infúzió: csak súlyos metabolikus acidózis esetén.
  Vannak ellenérvei a $NaHCO_3$ infúziónak tejsavas acidózisban: A hemoglobin disszociációs-görbét balra tolhatja (azaz csökkenti a Hb O_2-leadó képességét), fokozott Na^+-terhelés, rebound metabolikus alkalózis, zavarok a szérum kálium- és kalciumszintekben, csökkent myocardiális contractilitás, fokozott széndioxid-termelés ($NaHCO_3$-ból) és vazodilatáció bólus-injekció után.
- Hemodialysis: A metformin vízoldékony, plazmafehérje-kötődése elhanyagolható, de Vd értéke (1-3 L/kg) magasabb az ideálisnál, mert halmozódik a vvt-kben. Ezért hemodialízis akkor javasolt, ha a beteg állapota kritikus, ha súlyos metabolikus acidózis (pH <7.1), vagy veseelégtelenség alakult ki, illetve ha támogató kezelésre nem reagál.

3. NITROPRUSSZID NÁTRIUM (Sodium nitroprusside, SNP) – iatrogén CN^- intoxikációt okozhat!

A SNP indikációi: hipertenzív krízis, kontrollált hipertenzió – pl a műtéti vérzés csökkentésére.

A mérgező hatás mechanizmusa: A nitroprusszid 1 nitrogén-monoxid molekulát (NO) és 5 CN^- iont tartalmazó vas-komplex (ld. az ábrát). I.v. infúzióját követően a komplex összetevőire bomlik. A CN^- ion kötődik a mitokondriális citokróm-oxidáz Fe^{3+} ionjához, így gátolva ezt a terminális elektrontranszport-fehérjét, leállítja a molekuláris oxigénre (O_2) irányuló elektrontranszportot és az ehhez kapcsolt oxidatív foszforilációt (ATP szintézist). *A* CN^- mérgezés *célsejtjei a neuronok és a szívizomsejtek*, melyek létfontosságú funkciói az oxidatív foszforilációtól függnek. – A TP nélkül nem működik a NaK-ATPáz, így a repolarizáció károsodik. A neuron az ATP készletének a 70%-át a NaK-ATPáz működtetésére használja! ATP kell a Ca-ATPáz (Ca^{2+} pumpa) működtetéséhez is. A szívizom kontraktilitása is ATP-igényes.



CN^- mérgezés lép fel, ha az SNP infúzió (Nipride RTU®) *túl gyors* (>2 µg/kg/perc) és *túl tartós* (>12 óra). Másik veszélye a túlzott mértékű hipotenzió.

Tünetek

• *KIR*: zavartság, izgatottság, konvulzió (csökkent repolarizáció miatt) → letargia, kóma (energiahiány miatt).

• *Szívelégtelenség*: ↓ szívfrekvencia, ↓ vérnyomás (energiahiány miatt), aritmiák (lassú repolarizáció miatt).

• *Tejsavas acidózis:* az oxidatív foszforiláció gátlása miatt, mely ↓ piruvát-felhasználást és fokozott piruvát-képződést okoz. A mitokondriális elektrontranszport leállása a citrátkör leállását is maga után vonja. Ezért a piruvátot (a glycolysis végterméke) a mitokondriális PDH-enzimkomplex nem alakítja tovább acetil-CoA-vá, amely belépne a citrátkörbe. Az oxidatív foszforiláció (azaz ADP → ATP képződés) leállása növeli az ADP koncentrációját, ami pedig fokozza a glikolízist, növelve ezzel a piruvát termelését. A piruvátot az LDH laktáttá redukálja. A plazmában a tejsavszint 8 mmol/L fölé nő CN^- mérgezésben (ld. a 8. Fejezetet is).

Terápia

• Antidótumok adása – lásd bővebben a Toxikus hipoxiák c. 8. Fejezet 12-16 oldalán.

- *Methemoglobint képző antidótumok* – a hatásukra képződő methemoglobin megköti a CN^- iont.
  > Amilnitrit (inhalálva) és $NaNO_2$ (300-600 mg, i.v.), vagy
  > 4-dimetilaminofenol (4-DMAP®; 3 mg/kg i.v.; redox-ciklusba lép a vvt-ben).
  A metHb Fe^{3+} ionja (ahogy a Fe^{3+} ion is a citokróm-oxidázban) köti a CN^- iont, így „elvonja” azt a citokróm-oxidáztól.

- *Kobalt-komplex antidótumok* – ezek közvetlenül kötik meg a CN^- iont.
  > Hidroxokobalamin, vagy
  > Co-EDTA

- *Nátrium tioszulfát ($Na_2S_2O_3$)* – a CN^- ion eliminációját fokozó antidótum.
  A $Na_2S_2O_3$ a rodanáz enzim szulfur-donor szubsztrátja. A rodanáz a CN^- iont SCN^- ionná alakítja (lásd lejjebb), ezért $Na_2S_2O_3$ adagolásával gyorsítható a CN^- eliminációja.

$$\mathbf{CN^-} + \underset{\text{tioszulfát}}{S_2O_3^{2-}} \rightarrow \underset{\text{tiocianát}}{\mathbf{SCN^-}} + \underset{\text{szulfit}}{SO_3^{2-}}$$

• $NaHCO_3$ infundálása a tejsavas acidózis rendezésére.

Megelőzés

Tartós SNP infúzió 10-szeres mennyiségű nátrium-tioszulfáttal adandó együtt (pl. 100 mg SNP + 1 g $Na_2S_2O_3$). Ezzel a SNP okozta cianidmérgezés kockázata csökken, mert növelve a rodanáz szubsztrát-ellátását, fokozhatjuk a cianid átalakulását a jóval veszélytelenebb tiocianáttá.

A Toxikus hipoxiák című 8. Fejezet 12-16 oldalain bővebb tájékoztatás olvasható a cianidmérgezésről.

Ott tárgyaljuk *a cianid-mérgezés más forrásai*t is; ilyenek pl.

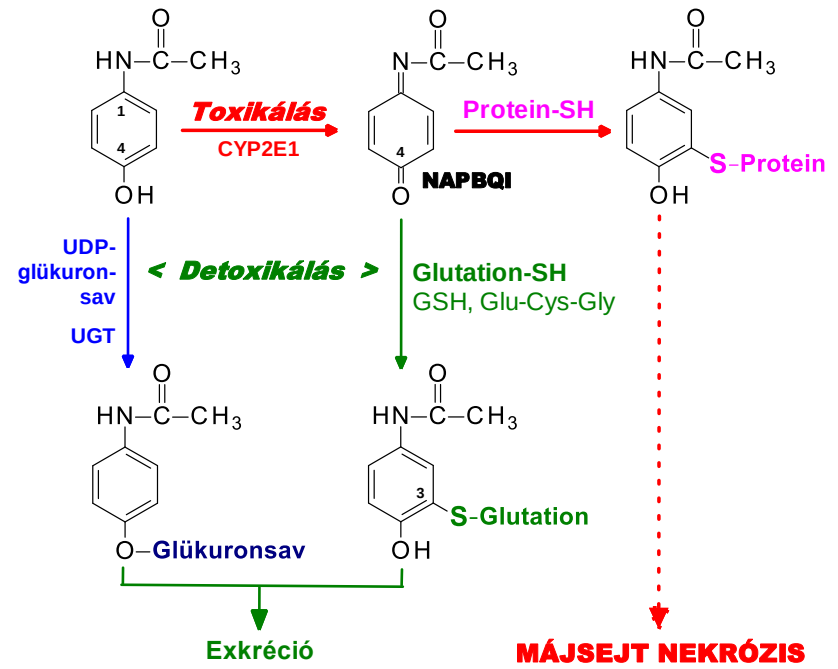
• a HCN
• a szervetlen cianidok (pl. KCN)
• a metabolizmusuk során HCN-t képző glikozidok (mint pl. a cianogén glikozid amigdalin és linamarin), valamint alifás nitrilek (pl. akril-nitril).
• a pirolízis (hő) hatására HCN-t képző anyagok – mint pl. poliuretán – amelyek égése kapcsán képződő füst belégzése okozhat cianid-mérgezést is.

Továbbá ott olvashatnak a kifejlesztés alatt lévő *újabb cianid-antidótumok*ról is. Ilyen pl. a cobinamide (egy cianidot nagyobb affinitással kötő hidroxokobalamin származék) és a sulfanegen, amelyből a képződő 3-merkaptopiruvát szubsztrátja a 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz (3MPST) enzimnek, a 3MPST pedig – a rodanázhoz hasonlóan – képes katalizálni a cianid átalakulását a jóval kevésbé mérgező tiocianáttá.

E. SZÖVETNEKRÓZIST OKOZÓ MÉRGEZÉSEK

1. PARACETAMOL (acetaminophen) – terápiás dózisban veszélytelen, nagy adagban *májnekrózist okoz*!

Mechanizmus: A paracetamol főleg a hidroxil-csoportján végbemenő konjugációval – glükuronidációval és szulfálással – eliminálódik (ld. az ábrát). Kisebb hányadát azonban a citokróm P-450 enzimek (CYP) dehidrogenálják – főleg a CYP2E1, amely zömmel a *sima felszínű endoplazmás retikulum* (SER) membránjaiban, részben a *mitokondriumokban* lokalizált. A paracetamol dehidrogenálásának terméke **N-acetil-*p*-benzokinonimin** (NAPBQI), amely reaktív, elektrofil metabolit lévén glutationnal (GSH) konjugálódik – annak elektrondús tiol (-SH) csoportján keresztül –, ezzel reaktivitása és toxicitása megszűnik. Nagy paracetamol adag bevétele után a glükuronidáció és szulfát-konjugáció telítődik, ezért egyre több NAPBQI képződik. Az **NAPBQI** mindaddig detoxikálódik glutation-konjugációval, amíg a **GSH** (Glu-Cys-Gly) nem depletálódik a májból. Ezután a NAPBQI kovalensen kötődik a fehérjék SH-csoportjához, ezzel számos fehérjét (enzimeket, ion-transzportereket, mitokondriális elektron-transzportereket, szerkezeti fehérjéket) inaktivál. A NAPBQI kötődése fehérjékhez másodlagos folyamatokat indít el, amelyek végül sejtnekrózishoz vezetnek a májban, ahol a legtöbb NAPBQI képződik. Ezek közül az alábbiak szerepe látszik fontosnak.



A paracetamol toxikálásának és detoxikálásának útjai.
Glükuronsav helyett a paracetamol szulfáttal is konjugálódhat az OH csoportján.

- A NAPBQI inaktiválja a **SER**-ben lévő Ca^{2+} pumpát (SERCA, Ca-ATPáz)

  → **Az intracelluláris Ca^{2+}-szint nő,** ezért
  - Ca^{2+}-függő hidrolitikus enzimek (fehérjét hasító calpainok, foszfolipázok, endonukleázok) aktiválódnak.
  - a Ca^{2+} felvevődik a mitokondriumokba → csökken a mitokondriális belül-negatív membránpotenciál (amely a H^+-beáramlás és a kapcsolt *ATP szintézis* előfeltétele) → csökken az ATP szintézise.

- NAPBQI károsítja a **mitokondriális** légzést

  → **A *szuperoxid gyök* ($O_2^{\bullet-}$) képződése nő** (az O_2^{4-} képződése helyett; ld. 4. Függelék).

  Az **$O_2^{\bullet-}$ gyök reagálhat $^{\bullet}NO$-dal, így *peroxi-nitrit anion* képződik: $ONOO^-$**

  Ezután **a $ONOO^-$ anion reagál CO_2-dal**, így ***nitrozo-peroxi-karbonát* képződik:**

  $ONOO^- + CO_2 \rightarrow ONOOCO_2^-$ A nitrozo-peroxi-karbonát *homolitikus hasadás*sal két reaktív gyökké hasad, vagyis ***karbonát-anion-gyök*ké, $CO_3^{\bullet-}$** és ***nitrogén-dioxid-gyök*ké, $^{\bullet}NO_2$.**

  → A $^{\bullet}NO_2$ mint gyök reagál a mitokondriális fehérjék tirozinjaival és **nitrotirozin-fehérje-adduktokat** képez, így inaktiválva ezeket a fehérjéket (ld. a 3. Függeléket és a 4. Fejezet 12-14 old.: paraquat, peroxi-nitrit anion képződése).

A károsodott mitokondriumok nemcsak működésképtelenek, hanem belőlük olyan enzimek is kiszabadulnak – pl. *endonukleáz-G* és *apoptózis-indukáló faktor, AIF* – amelyek a sejtmagban DNS-fragmentációt okoznak.

- NAPBQI károsítja a **lizoszómákat** → **Fe^{2+}szabadul fel a lizoszómákból** és felvevődik a mitokondriumokba. A Fe^{2+} katalizálja a hidrogén-peroxid (HOOH) reduktív homolitikus hasadását rendkívül reaktív ***hidroxil-gyök*ké**, **$^{\bullet}OH$** és hidroxid-anionná. Ezt a reakciót *Fenton-reakció*nak nevezik (lásd a vasmérgezés alatt, a 22. oldalon).

  A HOOH a szuperoxid-aniongyökből származik: **$O_2^{\bullet} + O_2^{\bullet} \rightarrow O_2 + O_2^{=}$** (diszproporcionálódás), majd:
  $O_2^{=} + 2H^+ \rightarrow HOOH$ (a peroxid-anion protonálódása).

Az NAPBQI és a GSH reakciójáról – érdeklődőknek: A GSH elektron-gazdag S-atomja először az NAPBQI **4**-es számú C-atomjához kötődik, amely a leginkább elektronhiányos (= részlegesen pozitív töltésű = elektrofil), ezáltal ún. *tiohemiketál-típusú* közti-terméket képez (ekkor a 4-es C-atomon lévő =O csoport -OH csoporttá alakul). Ez az intermedier spontán aromatizálódik, és így keletkezik belőle a paracetamol-**3**-glutation konjugátum.

A paracetamol hepatotoxikus dózisa: >10 g.

Alacsonyabb: • Alkoholistákban (csökkent hepatikus GSH és emelkedett CYP2E1 – alkohollal indukálható).
• Alultáplált egyénekben (csökkent hepatikus GSH az alacsony cisztein-bevitel miatt).

Magasabb: gyermekekben (>200 mg/kg) a *nagyobb májtömeg* miatt (40 g/ttkg., vs. 24 g/kg felnőttekben).
→ gyorsabb a paracetamol eliminációja glükuronidációval és szulfát-konjugációval,
→ nagyobb hepatikus GSH-tartalom → több NAPBQI kell a GSH depletálásához.

Tünetek – 3 fázisban jelentkeznek:

- Kezdetben: rossz közérzet, GI zavarok
- Később: átmeneti javulás
- 2-4 nap múlva: hepatikus nekrózis jelei → nő a szérumban az ALT (=GPT), AST (=GOT), és a bilirubin.

A túlélők általában teljesen felgyógyulnak, májcirrózis nem alakul ki.

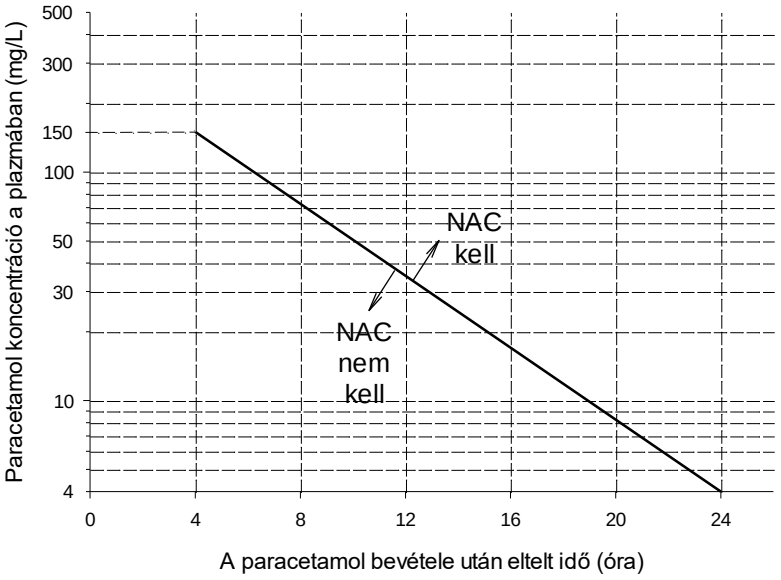
Diagnózis: A paracetamol gyors teszttel (Alere Triage TOX Drug Screen) kimutatható a vizeletből.

FIGYELEM: Végezzük el a tesztet **paracetamolra,** ha az anamnézis bizonytalan vagy önkezű mérgezés történhetett, mert (1) a paracetamol könnyen hozzáférhető (gyakran használatos), (2) kevés kezdeti tünetet okoz még halálos dózis bevétele után is, (3) a kezelés hatékony, ha korán elkezdik!

Kezelés:

- Ha a becsült dózis >7,5 g, akkor mérendő a paracetamol-koncentrációja a plazmában ***f**luorescencia **p**olarizáció **i**mmuno**a**ssay* (FPIA) módszerrel, majd a koncentrációt ki kell értékelni a *Rumack- Matthew nomogram* segítségével (jobbra), a *kezelés* szükségességének eldöntésére.

Rumack-Matthew nomogram
segítségével a paracetamol mérgezés súlyossága és az NAC-adás szükségessége általában megítélhető



- **N-acetilcisztein (Fluimucil®)** antidótum adagolása infúzióban vagy per os:
  - <u>*Infúzióban iv*</u>: FLUIMUCIL ANTIDOTE, 20%-os koncentrátum (hígítva, 5%-os glükóz infúzióban adják):
    > **150** mg/kg 15 perc alatt,
    > majd **15** mg/kg 4 óra alatt,
    > majd **7,5** mg/kg 16 óra alatt.
  - <u>*Szájon át:*</u> FLUIMUCIL GRANULATE, 140 mg/kg (kb. 10 g), majd 70 mg/kg naponta 6-szor, 3 napig. Az NAC záptojás szagú, a betegek nem szeretik, de az NAC oldat szörppel 5%-osra hígítva jól tolerálható.

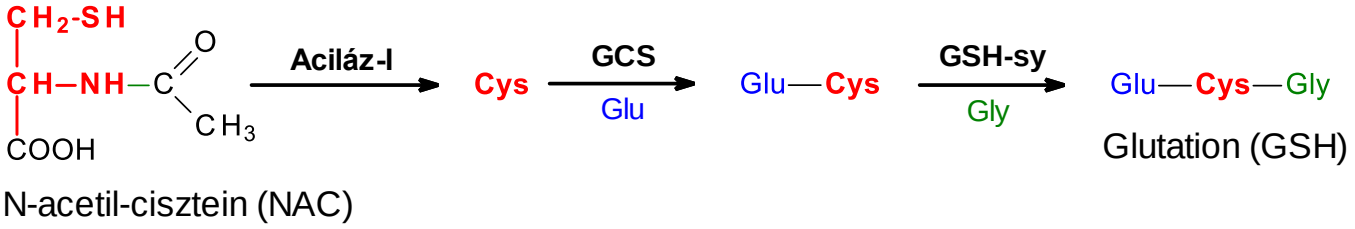
  Ha a mérgezést korán észlelik és a beteg nem hány, akkor p. os adandó NAC, ha hány vagy későn (>10 h) észlelik a mérgezést (12 órán túl), akkor NAC i.v. infúzió javasolt.

- ***Az N-acetilcisztein (NAC) nem kívánt hatásai*** (infúziós adás után): Anafilactoid-reakció <u>bőrtünetekkel</u> (bőrpír, kiütés, urticaria) és sípoló <u>nehézlégzés</u> hörgszűkület miatt, a következő jellemzőkkel.
  > a hízósejtekből és a keringő bazofil sejtekből felszabaduló hisztamin okozza,
  > csaknem mindig jelentkezik az infúzió indításakor, de 90 percen belül megszűnik,
  > asztmások súlyos bronchoconstrictio kockázatának vannak kitéve,
  > súlyosabb, ha paracetamol-mérgezés nem történt, mert a paracetamol csökkenti az NAC-indukálta hisztamin felszabadulást. Ezért ***NAC-t csak indokolt esetben adjunk*!** Az anafilactoid-reakció fellépése azonban nem zárja ki az NAC adagolását; esetleg az infúzió lassítása és antihisztamin adása javallt.

A CYP2E1-mediált NAPBQI képződést emberi májsejtekben in vitro gátolja a **4-metilpirazol** (4-MP) – ismert ADH gátló – és a **diszulfiram** – ismert ALDH gátló (ld. a 7. Fejezet 13. és 16. oldalán), ezért alkalmazásuk a paracetamol mérgezés korai fázisában logikus lenne (kivéve, ha a páciens alkoholt is fogyasztott). Bár a 4-MP kivédte a paracetamol-okozta májnekrózist egérben, klinikai vizsgálatokkal is igazolni kell e szerek hatékonyságát.

- Az N-acetilcisztein (NAC) hatásmechanizmusa:

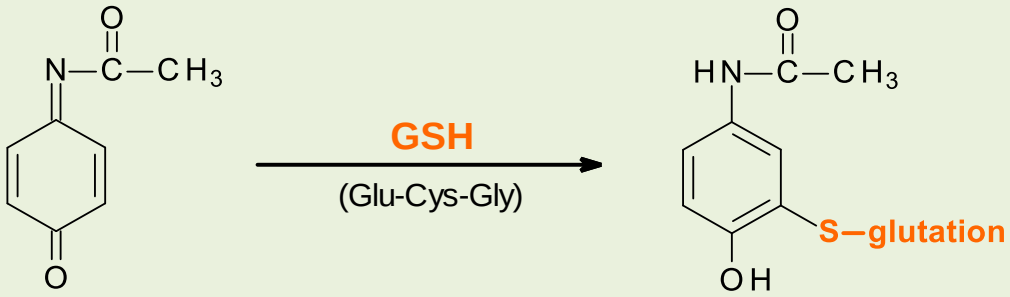
Az NAC mint glutation (GSH) prekurzora



GCS = gamma-glutamil-cisztein-szintetáz (az első és egyben a sebesség-meghatározó enzim a GSH szintézisben); **GSH-sy** = glutation-szintetáz (a GSH szintézisét befejező enzim).

I. Az NAC támogatja a glutation (GSH) szintézisét, a glutation pedig képes detoxifikálni:

1. **A NAPBQI-t:** glutationnal konjugálódva paracetamol-glutation-konjugátumot eredményez:



2. **A peroxi-nitritet ($ONOO^-$):** a glutation nitritté ($^-NO_2$) *redukálja*:

$$ONOO^- + 2\ GSH \rightarrow NO_2 + HOH + GS\text{-}SG$$

3. **A nitrogén-dioxidot ($^\bullet NO_2$):** a glutation nitritté ($^-NO_2$) *redukálja*:

$$^\bullet NO_2 + GS^- \rightarrow {}^-NO_2 + GS^\bullet, \quad \textit{majd}\ \ 2\ GS^\bullet \rightarrow GS\text{-}SG$$

4. **Hidrogén-peroxidot (HOOH):** a glutation vízzé *redukálja* a *glutation-peroxidáz* (egy szelenocisztein-tartalmú enzim) által katalizált folyamatban:

$$HOOH + 2\ GSH \rightarrow 2\ HOH + GS\text{-}SG$$

A 2-4 folyamatokban képződött glutation-diszulfidot (oxidált glutationt, GS-SG) a *glutation-reduktáz* 2 GSH molekulává redukálja *NADPH* felhasználása árán.

II. Az NAC citoprotektív hatással is bír, ami nem függ össze a GSH-szintézis elősegítésével.

Ez valószínűleg az alábbi hatásoknak tulajdonítható:

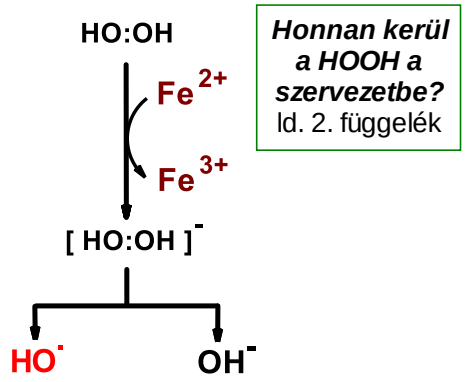
1. Az SH-csoportjával az NAC redukálhatja a peroxinitrit aniont ($ONOO^-$) és a nitrogén-dioxidot ($^\bullet NO_2$) nitritté ($^-NO_2$), úgy, ahogy a glutation redukálja ezeket a reaktív nitrogén-specieseket a fenti 2-es és 3-as reakciókban.

2. Az NAC közvetlenül képes aktiválni az ERK1/2 protein kinázt (ami egy MAP-kináz, amely az egyik fő mitogén intracelluláris jelátviteli útban működik; ld. a Kémiai karcinogenezis c. fejezetben), ezáltal a NAC támogatja a nem súlyosan károsodott sejtek túlélését és mitózisát, elősegítve így a májszövet regenerációját (Zhang et al., *Toxicol. Sci.* 120: 87-97, 2011).

- *Támogató kezelés:* inzulin és glükóz adása a máj glikogénraktárának feltöltése céljából.

2. VASPÓLÓ SZEREK – Fe^{2+} sók és komplexek

A mérgezés mechanizmusa: a Fe^{2+} ion katalizálja a Fenton-reakciót, azaz a HOOH homolitikus bomlását hidroxil szabadgyökre ($HO^{\bullet}$) és hidroxid anionra (HO^{-}).



Az Fe^{2+} által katalizált Fenton reakció:
a hidrogén-peroxid reduktív homolitikus hasítása hidroxil szabadgyökre és hidroxid anionra

A képződött $HO^{\bullet}$ *sejtkárosodást* okoz (GI nyálkahártya- és májnekrózis), mert a $HO^{\bullet}$ gyök rendkívül reaktív az intracelluláris makromolekulákkal (fehérjékkel, lipidekkel, DNS-sel) szemben. A $HO^{\bullet}$ gyök reaktivitását jól tükrözi a rendkívül rövid félélet-ideje: $T_{1/2} = 10^{-7}$ sec! – *Megjegyzés:* Myoglobinuria és hemoglobinuria szövődményként vesekárosodást okozhat. Ennek mechanizmusa is részben a Fenton reakció lehet, amelyet a myoglobinból ill. hemoglobinból a tubuláris folyadékban felszabadult hem és/vagy vas-ion katalizál.

Előfordulás: tipikusan gyermekkori mérgezés, vas tartalmú gyógyszer véletlen elfogyasztása következtében.

Toxikus dózis (elemi vasra vonatkoztatva): <20 mg/kg nem toxikus, 20-60 mg/kg enyhe-kp súlyos, >60 mg/kg súlyos mérgezést okoz, 150-300 mg/kg halálos. Tudnivaló, hogy a Fe(II)-glukonát 12%, a $FeSO_4 \bullet 7H_2O$ 20%, a $FeSO_4 \bullet 1H_2O$ 30%, a Fe(II)-fumarát pedig 33 % elemi vasat tartalmaz.

Tünetek – a folyamat *5 fázisban* megy végbe:

(1) Kezdet: hemorrhagiás gastroenteritis → hematemesis, véres hasmenés; hemorrhagiás shock alakulhat ki.

(2) Átmeneti javulás (súlyos mérgezés esetén elmaradhat)

(3) Szisztémás zavarok fellépése:

- Metabolikus acidózis, az alábbi két mechanizmus következtében:

  - A $HO^{\bullet}$ gátolja a glikolízist és a glikolitikus ATP-szintézist. Ezért az ATP hidrolizálva marad ADP és foszforsav (H_3PO_4) formájában, majd: $H_3PO_4 \rightarrow \mathbf{2H^+} + {}^{-}HPO_4$
  - Acidózis felléphet a ferri-ion hidratálódása következtében is, amely proton-felszabadulást okoz: $Fe^{3+} + 3H_2O \rightarrow Fe(OH)_3 + \mathbf{3H^+}$

- Láz leukocytosissal (a fehérvérsejt-szám > 15 000/mm^3); melyet a károsodott bélnyálkahártyán át felszívódó endotoxin (LPS) okoz: LPS → makrofág (TLR4 rec) → IL1 → PGE2 → ↑ HT set point → láz.
- Cyanosis, melyet a Fe^{3+} ion cardiovasculáris toxicitása vált ki – a patomechanizmus 3 lépése:
  1. lépés: a Fe^{3+} ion erőteljes *prekapilláris dilatációt* okoz, mely vénás pangáshoz vezet.
  2. lépés: Ez kiváltja a *szimpatikus reflexet* (arteriolás vasoconstrictio és tachycardia) a vny. fenntartására.
  3. lépés: Ezt a *capilláris-permeabilitás fokozódása* követi → plazma-extravazáció → hypotensio és hypovolemia: *shock* = szöveti hypoperfusio → szöveti hypoxia laktát-acidózissal → *„multiorgan failure”*.

(4) 2-4 nappal később: májnekrózis jelei → emelkedett szérum bilirubin, ALT (GPT) és AST (GOT) szintek.

(5) 1-2 hónappal később: GI-hegesedés → szűkületek alakulhatnak ki a béltraktusban.

Diagnózis

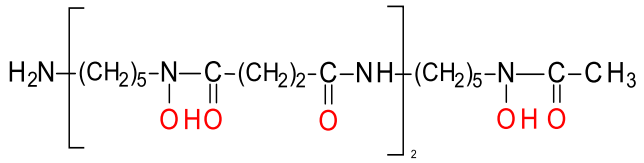
- A hasi Rtg-átvilágítás sugárelnyelő tablettákat mutathat ki a gyomorban.
- Vas kimutatás a gyomormosó folyadékból vagy hányadékból (deferoxamin-teszt *in vitro*):
  2 ml folyadék + 2 csepp tömény (30%-os) HOOH + 0,5 ml deferoxamin oldat → rózsaszín, ha pozitív. A HOOH szerepe: oxidálja az Fe^{2+} iont Fe^{3+} ionná, amelyet jóval erősebben köt a DFO, mint az Fe^{2+} iont.
- Deferoxamin-teszt *in vivo*: deferoxamin i.v. → rózsaszín (rozé bor színű) vizelet: a DFO-vas komplex színe. Sajnos ez az in vivo teszt viszonylag gyakran ad álnegatív eredményt.
- Szérum-vas emelkedése (a normális szint 60-160 µg/100 mL).

Kezelés

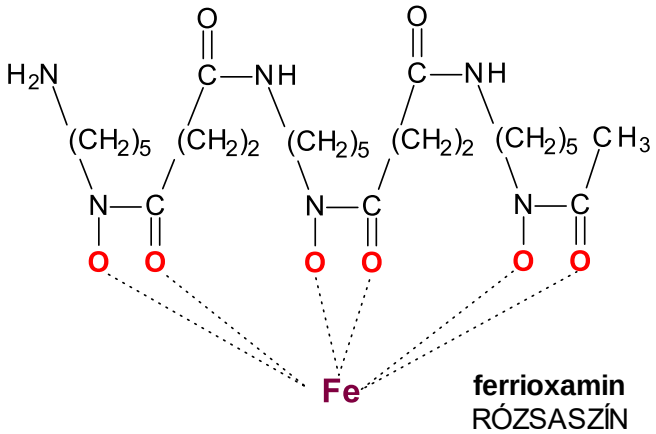
- Bélmosás – megakadályozhatja a Fe^{2+} felszívódását a bélből (lassú folyamat), és így a máj károsodását.
- Támogató kezelés: a testhőmérséklet, a vérvolumen és a pH rendezése.
- Deferoxamin (DESFERAL inj.) – a *Streptomyces pilosus* talajbaktériumból izolált sziderofór vegyület.

A deferoxamin (DFO) kémiai tulajdonságai

- 3 *hidroxámsav-csoportot tartalmaz*: erős sav, nem diffundál át membránokon, a bélből nem szívódik fel.
- Fe^{3+} iont (stabilitási állandó = 10^{31} L/mol) és Al^{3+}iont köt, de sokkal kisebb az affinitása Fe^{2+} ionhoz. Az Fe^{3+} az NO^--csoportokhoz ionos kötésekkel, a C=O csoportokhoz datív kötésekkel kapcsolódik. Bár a DFO affinitása igen nagy az Fe^{3+} ionhoz, vas-kötő kapacitása viszonylag kicsi: 1 Fe^{3+} ion/1 DFO molekula, vagyis 100 mg DFO csak 9 mg elemi vasat képes megkötni.



deferoxamin (desferrioxamin)
SZÍNTELEN



ferrioxamin
RÓZSASZÍN

A deferoxamin klinikai alkalmazása

- *I.v. infúzióban* mert a DFO viszonylag gyorsan eliminálódik ($T_{1/2}$ ~ 80 min) – a felszívódott vas (Fe^{3+}) megkötésére. Infúziós sebesség: 15 mg/kg/óra (legfeljebb 80 mg/kg/24 óra). A terápia addig folytatandó, amíg a rózsaszín elszíneződés a vizeletből el nem tűnik, ami jelzi, hogy a kelálható vas mennyisége a szervezetben jelentősen csökkent. Ez rendszerint 1-2 napon belül bekövetkezik.

- *Per os* GI-dekontamináció céljából, mert a DFO nem szívódik fel. Hatékonysága azonban ***kérdéses***, mert a DFO kevésbé köti a Fe^{2+} iont, amit a per os vaskészítmények tartalmaznak (szemben az Fe^{3+} ionnal).

  Emlékeztető: A szájon át adagolt vaskészítmények Fe^{2+} sót vagy -komplexet tartalmaznak, mivel a vas felszívódását a bélnyálkahártya-sejtek lumináliis membránjában található ***divalens metal-ion transzporter (DMT)*** közvetíti, amely csak két vegyértékű vas-iont szállít (valamint más két vegyértékű fém-iont, pl. Cd^{2+} és a Mn^{2+} iont is). Ezzel szemben az i.v. vaskészítmények Fe^{3+} iont tartalmazó komplexek, mivel a plazmában lévő transzferrin Fe^{3+} iont képes kötni.

  A szérum-vas mérésére DFO terápia során nem mindegyik klinikai laboratóriumi módszer alkalmas (mert a DFO jelenléte zavarhatja az analízist), az atomabszorpciós spektrometria azonban megfelelő.

A deferoxamin nem-kívánt hatásai

- Hypotensio, mert mediátorok – pl. hisztamin – felszabadulását váltja ki a hízósejtekből; ezért a DFO-t lassan kell infundálni!
- Allergiás jellegű reakciók – ezek is a DFO hisztamint felszabadító hatásával lehetnek összefüggésben.
- Ototoxicitás: fülcsengés, halláscsökkenés – dózisfüggő hatás
- Oculáris toxicitás: csökkent látásélesség és színlátási zavarok – ezeket a dózisfüggő hatásokat talán a retinában lévő Fe, Cu és Zn ionok kelálása okozza.
- A DFO-Fe komplex több mikrorganizmus szaporodását segíti, így a DFO kezelés infekciókhoz vezethet. Ilyen kórokozók pl. a *Yersinia enterocolitica* (amely hasi tályogot okozhat), az *Aeromonas hydrophila* (amely gázgangrénát idézhet elő) és a *mucor* gomba (black fungus), amely mucormycosist válthat ki. A mucor a Zygomycetes család tagja, jellemzően súlyos felsőlégúti (pl. sinus) ill. tüdő fertőzést idéz elő. Az erek falában is megtelepszik és trombózisra hajlamosít. A mucormycosis ritka opportunista infekció; hajlamosító tényezők a diabetesz, égési sérülés, leukémia, immunhiány vagy -szuppresszió (pl. steroid-kezelés következtében; ezért jelentek meg ilyen esetek 2021-ben Indiában a covidos betegekben).

F. FÜGGELÉK

1. A deferoxamin az aluminium ion (Al^{3+}) kelátora is.

Al-szennyezett dialízis folyadék-okozta Al-enkefalopátia esete (1996, Curacao, Holland Antillák): A helyi műveseállomáson új öntöttvas vízvezeték-csövet szereltek be, amelyet belülről cementtel vontak be, hogy védjék a korróziótól. A cementből – amely Ca-aluminátot ($Ca_3Al_2O_6$) tartalmaz – **Al^{3+}** oldódott ki a vízbe, amelyet dialízis folyadék készítéséhez használtak. A víztisztító rendszer nem vonta ki az Al^{3+}-t a vízből. A pácienseket – súlyos állapotuk felismerése után – Hollandiába szállították, ahol deferoxamin kezelést kaptak, ami nemcsak a Fe^{3+}, hanem az Al^{3+} ionok megkötésére is alkalmas kelátor. Ennek ellenére *a 27 művese-kezelt beteg közül 10 meghalt akut alumínium enkefalopátiában. Tünetek: myoclonus, konvulzió és kóma.*

2. Honnan származik a HOOH a szervezetben? – három forrásból:

(1) A mitokondriális elektrontranszport-lánc (Complex I és III) *szuperoxid-anion gyök*öt termel: $O_2 \rightarrow O_2^{\bullet-}$
A mitokondriális elektrontranszport-lánc feladata a molekuláris oxigén (O_2) 4-elektron redukciója; a termék: **O_2^{4-}**. Ez teszi lehetővé, hogy az oxigén az ATP-szintázon át a mátrix-térbe áramló protonokkal vizet képezzen: $O_2^{4-} + 4\ H^+ = 2\ H_2O$. Az elektrontranszport-lánc által közvetített elektronok egy része azonban „a láncból kiszivárogva" 1-elektron redukált oxigént (szuperoxid-anion gyököt) képez: $O_2^{\bullet-}$. Ez a kiszivárgás nagyobb, ha az elektrontranszport-lánc működése gátolt (lassult); ekkor több $O_2^{\bullet-}$ termelődik.

(2) A NAD(P)H oxidáz (NOX) *szuperoxid-anion gyök*öt termel: $NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\bullet-}$
- a neutrofil granulociták és makrofágok NOX enzime *sok* $O_2^{\bullet-}$ gyököt képez („oxidative burst") az e.c. térbe,
- az endotél- és simaizomsejtek NOX enzime *kevesebb* $O_2^{\bullet-}$ gyököt képez, de azt az i.c. térbe termeli (!)

A fenti módokon képzett $O_2^{\bullet-}$ gyökből HOOH keletkezik spontán, vagy SOD-katalizált dizmutációval: $O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} \rightarrow O_2 + O_2^{=}$ (peroxid-anion), majd protonálódással: $O_2^{=} + 2H^+ \rightarrow$ **HOOH**

(3) Intracelluláris oxidázok képzik: MAO, XO, aldehid-oxidáz (ld. etanol), acil-CoA oxidáz (peroxiszoma)

MAO-katalizált HOOH-képződés a monoamin-szubsztrát (pl. dopamin) dehidrogenálásához kapcsolt:
Dehidrogenálás: $R\text{-}CH_2\text{-}NH_2 + FAD \rightarrow FADH_2 + R\text{-}CH{=}NH$ ($\rightarrow$ hidratálás $\rightarrow$ dezaminálás)
$FADH_2$ regenerálás: $FADH_2 + O_2 \rightarrow FAD +$ **HOOH**

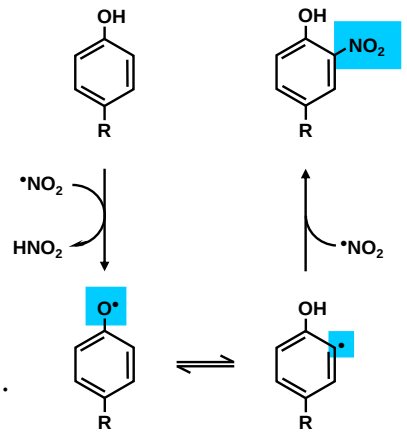
3. Fehérjék nitrálása – a $^{\bullet}NO_2$ képződés jelzője

A paracetamol-mérgezett májban a fehérjék tirozinjai nitrálódnak, mert az oxidatív stressz nyomán *nitrogén-dioxid* ($^{\bullet}NO_2$) képződik:

$O_2^{\bullet-} + {}^{\bullet}NO \rightarrow ONOO^-$ (1)
$ONOO^- + CO_2 \rightarrow ONOOCO_2^-$ (2)
$ONOOCO_2^- \rightarrow {}^{\bullet}NO_2 + CO_3^{\bullet-}$ (3)

Lásd még a Peszticidek c. fejezetben, a paraquat alatt.

$^{\bullet}NO_2$ reagál fehérjék tirozinjaival, így *nitrotirozin-fehérje-adduktokat* képez:



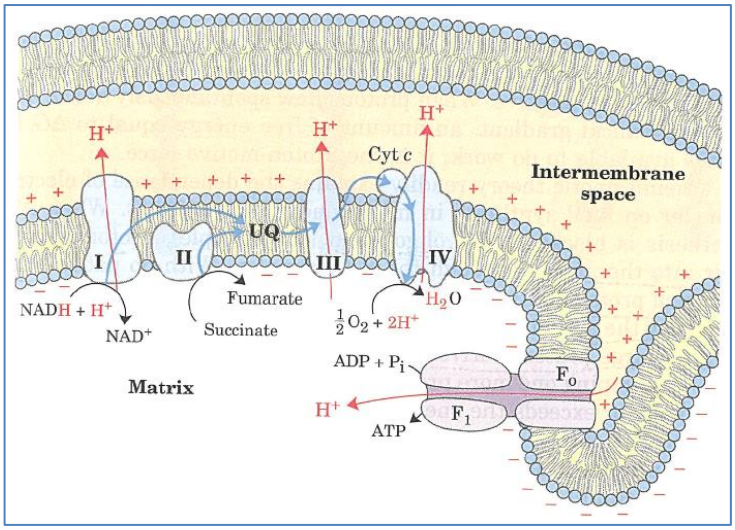
Megjegyzés: A *nitrogén-dioxid* ún. mély légúti irritáns is (ld. a 8. Fejezetben). Belégzése okozza az ún. *silómunkás betegség*et, amely súlyos tüdőkárosodás.

4. A mitokondriális szétkapcsolás (uncoupling) mechanizmusa, szétkapcsoló vegyületek (uncouplers, pl. szalicilsav, fenolok) és szétkapcsoló fehérjék (uncoupling proteins, UCP).

Mit értünk összekapcsolt (coupled) mitokondriális működés alatt? A mitokondriumokban végbemenő számos folyamat közül kettő különösen fontos: **(1)** *A mitokondriális légzés,* amelynek során a mitokondriális belső membránba ágyazott *légzési lánc* – ennek összetevői a négy nagy fehérje-komplex (I-IV), valamint két kismolekula, az ubiquinone (UQ) és a cytochrome c (Cyt c) – négy elektront szállít a molekuláris oxigénre (O_2). **(2)** *Az oxidatív foszforiláció,* amelynek során a szintén mitokondriális belső membránban lévő *ATP szintáz* az ADP-t foszforilálja, így ATP-t képez.

E két folyamat működése – normális esetben – szorosan egymáshoz kapcsolt (coupled); ez azt jelenti, hogy:
• amikor a mitokondriális légzés *gyorsul,* az ATP szintézis is *felgyorsul*, és megfordítva,
• amikor a mitokondriális légzés *lassul,* az ATP szintézis is *lelassul.* Az utóbbi következik be például cianid mérgezésben, mert a cianid-anion (^-CN) gátolja a mitokondriális légzési láncban lévő IV. komplexet (a citokróm c oxidázt), ekkor pedig nemcsak a légzés, hanem az ATP szintézise is lelassul, vagy akár le is áll.

Milyen mechanizmus kapcsolja egymáshoz mitokondriális légzést és az ATP szintézist? Ezt az alábbi ábra szemlélteti. Miközben a mitokondriális *légzési lánc* elektronokat szállít az oxigén molekulára, egyúttal a légzési lánc három komplexe protonokat (H^+) szállít ki a mitokondriális mátrix térből az ún. intermembrán térbe; ezzel létrehoz egy befelé (a mátrix tér felé) irányuló proton-gradienst. E koncentráció-gradienstől hajtva ezután a protonok egy része beáramlik a mátrix térbe, mégpedig az *ATP szintáz*ban (jelölése F_o F_1) lévő proton csatornán át. Ez a H^+ beáramlás hajtja meg az ATP szintázt, amely tehát egy proton-beáramlás által meghajtott motorként működve ADP-ből ATP-t képez. A protonok (H^+) aztán reagálnak a 4-elektron-redukált oxigénnel (O_2^{4-}) és vizet képeznek: $\mathbf{4\ H^+ + O_2^{4-} = 2\ H_2O}$.



Összefoglalva: az elektron-transzport lánc kettős működése (az elektron átvitel az oxigénre és a H^+ export az intermembrán térbe) működteti az ATP szintézist (vagyis az ADP oxidatív foszforilációját). Ezért a mitokondriális légzés (elektron-transzport az oxigénre) és az ATP szintézis egymáshoz kapcsolt (coupled).

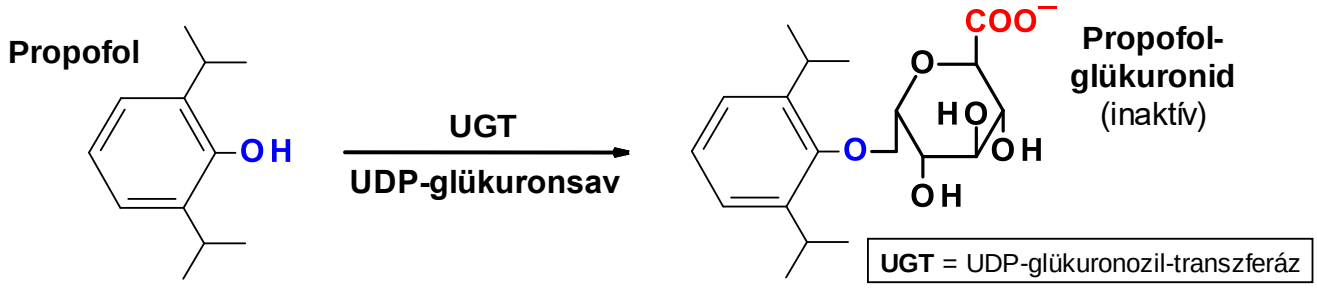
Mit értünk szétkapcsolt (uncoupled) mitokondriális működés alatt? Szétkapcsolt állapotban a mitokondriális légzés (elektrontranszport az oxigén molekulára) és az oxidatív foszforiláció (ATP szintézis) nem egyirányban változnak. A szétkapcsolt állapotot toxikus hatásként előidézhetik testidegen vegyületek – ún. szétkapcsoló-vegyületek (uncouplers), de kiválthatják pl. hormonális hatásra a mitokondrium belső membránjában lokalizált endogén fehérjék – ún. szétkapcsoló-fehérjék (uncoupling proteins, UCP) is.

• ***Szétkapcsoló vegyületek*** (uncouplers). A szétkapcsolók jellemzően többé-kevésbé lipofil jellegű fenolok – mint pl. a dinitro-orto-krezol (DNOC; ld. a 4. Fejezet 21. oldalán) és a pentaklórfenol (PCP; ld. a 4. Fejezet 26. oldalán), vagy karbonsavak, mint pl. a szalicilsav (amelynek fenolos hidroxil-csoportja is van; ld. a 18. oldalon) és a klórfenoxi-ecetsav gyomirtók (pl. 2,4-D; ld. a 4. Fejezet 18. oldalán). Lipofilitásuk miatt e vegyületek a mitokondriális mátrixba diffundálnak. Mivel itt a légzési lánc által történő H^+ kipumpálás miatt a pH bázikus, a fenolok (pl. DNOC, PCP) OH-csoportja, ill. a karbonsavak (pl. szalicilsav, 2,4-D) COOH-csoportja deprotonálódik. A mátrixban az így megnőtt H^+ szint csökkenti a mátrixba irányuló H^+ gradienst, ezért a H^+ beáramlás az ATP szintázon át (ami az ATP szintáz hajtóereje) lassul, az ATP szintézis pedig csökken. Ugyanakkor a fenol vagy a karbonsav deprotonálódásával a légzési lánc komplexei számára nő a H^+ kínálat, azok így több protont pumpálnak ki az intermembrán térbe. Ez egyben a légzési láncot arra kényszeríti, hogy több elektront szállítson az O_2 molekulára, tehát a mitokondriális légzés (vagyis az O_2 fogyasztás) fokozódik. *Összefoglalva*: Szétkapcsoló vegyület hatására <u>gyorsul</u> a mitokondriális légzés, de az oxidatív foszforiláció <u>lassul</u>, vagyis a két folyamat nem azonos irányban (összekapcsoltan), hanem ellentétes irányban (szétkapcsoltan) változik. A szétkapcsolt mitokondrium pedig nem ATP-t termel, hanem hőt!

• ***Szétkapcsoló fehérjék*** (uncoupling proteins, UCP). Ezek a fehérjék a mitokondriális belső membránban vannak, ahol H^+ csatornát képeznek. Ha a H^+ csatornájuk megnyílik, H^+ áramolhat be a mátrixba. Ezzel ugyanazt a szétkapcsoló hatást idézik elő, mint pl. a fenolok és karbonsavak, amelyek a mátrixba diffundálva ott protont disszociálnak le, vagyis protont "visznek" a mitokondriumok mátrixterébe (protonofór vegyületek). Az **UCP1** (másik neve termogenin) a *barna zsírszövet* mitokondriumaiban van, adrenerg izgalomra felszabaduló zsírsavak aktiválják, így hőtermelést és a zsírsavak fokozott oxidációját váltva ki. – Több szövetben, így a *szívizom*ban is jelen lévő **UCP2**-nek szerepe lehet az oxidatív stressz mérséklésében, mert aktiválódása a mitokondriális elektron-transzport gyorsulását váltja ki, ezzel fokozódik a 4-elektron-redukált oxigén (O_2^{4-}) és csökken az 1-elektron-redukált oxigén, azaz a szuperoxid-anion gyök ($O_2^{\bullet-}$) képződése. A 4. Fejezet 23. oldalán látható, hogy az $O_2^{\bullet-}$ további reaktív szabadgyökök forrása. – Az UCP2, valamint a főként a *vázizom*ban található **UCP3** expresszióját és aktivitását is fokozza a T3, ezzel gyorsul a zsírsav-oxidáció és csökken a hízás. Az UCP3 túlexpresszáló egér sovány, az UCP3 mutációja emberben obezitással társul.

5. Propofol Infusion Szindróma (PRIS) – a propofol mitokondrium-toxikus (szétkapcsoló és az elektrontranszportot gátló) hatásai okozzák.

A propofol (2,6-di-izopropil-fenol, DIPRIVAN) gyakran alkalmazott i.v. anesztetikum. Megjegyzendő, hogy a propofol vízzel nem elegyedő olajszerű vegyület. Készítménye emulzió, amely tartalmaz szója olajat, tojás eredetű foszfolipideket (ez allergiát kelthet) és glicerint is mint szolubilizáló adalékok.



A propofol klinikai alkalmazása

- Teljes i.v. anesztézia (TIVA) infúzióban adva (0,1-0,2 mg/kg/min), akár órákon át tartó műtétek esetén is (pl. scoliosis-korrekciós műtét ortopédiai sebészetben).
- Folyamatos szedálás intenzív osztályokon – fontos tudni, hogy ekkor fennáll a PRIS lehetősége!

Propofol Infusion Syndrome (PRIS)

Egy ritka toxikus hatás, ami letális is lehet. A PRIS jellemzően magas dózisú (>4 mg/kg/h) és hosszan tartó (>48 h) propofol infúzió alkalmazása esetén alakulhat ki. Az USA-ban 2000-2008 között az intenzív osztályokon propofollal szedált betegek körében 1,1% volt a PRIS gyakorisága. Az esetek 18%-ában a betegeket nem tudták megmenteni.

Pathomechanizmus: a PRIS-t a propofol mitokondriumokra gyakorolt toxikus hatása okozza, ami főleg a vázizom- és a szívizomsejteket érinti. A propofol (hasonlóan más fenolokhoz) klasszikus szétkapcsolószerként viselkedik a mitokondriumokban: bediffundál a mitokondriális mátrixba. Mivel a mátrixban a pH magasabb, a propofol a fenolos protonját disszociálja. Ezzel megszűnik a bemátrixba irányuló proton gradiens, ami az ATP szintáz hajtóereje. Emellett a propofol a mitokondriális elektron-transzport láncot is gátolja.

A propofol mitokondrium-toxikus hatásának következményei

- Szívelégtelenség: akut refrakter bradycardia (ami aszisztoléhoz vezethet), hipotenzió, ST emelkedés, aritmia.
- Rhabdomyolysis → ↑szérum K^+, ↑szérum CK, myoglobinuria → veseelégtelenség.
- Hepatomegália és zsírmáj kialakulása, feltehetően a zsírsavak mitokondriális β-oxidációjának gátlása miatt.
- Magas szérum triglicerid szintek – korai jel lehet. Kialakulhat egyrészt, mert a propofol oldószere tartalmaz szója olajat, másrészt mert a mitokondrium-toxicitás miatt a mitokondriális zsírsav oxidáció lassul.
- Tejsavas acidózis – mechanizmusa: csökkent a piruvát felhasználása a mitokondriális PDH által, ezért a piruvátból a citoplazmában lévő LDH laktátot képez.

Ellátás PRIS esetén:

- A propofol infúziót le kell állítani, ha a betegen váratlanul laktacidózist, rhabdomyolysist vagy veseelégtelenséget tapasztalunk, és át kell térni más szedatív hatású gyógyszerre (pl. midazolam + alfentanil), ha további szedálás indokolt.
- Hemodialízis: veseelégtelenség és/vagy tejsavas acidózis esetén megfontolandó.
- A zsírsav oxidáció csökkentése: magas szénhidrát- és alacsony zsírtartalmú tápanyagok bevitelével.

Vegyük észre, hogy a PRIS tünetei részben hasonlóak a *cianid mérgezés*ben (lásd nitroprusszid-Na) megnyilvánuló jelekhez (szívelégtelenség, bradycardia, tejsavas acidózis), a *szalicilát mérgezés* egyes következményeihez (tejsavas acidózis, súlyos esetben cardialis aritmia, rhabdomyolysis). Ez nem véletlen, hiszen mindkettő mitokondrium-toxikus hatású: a CN^- anion direkt módon (blokkolja az elektron-transzportot az O_2-re), a *szalicilát* pedig indirekt módon (a CoA-SH felhasználásával és ezért a citrátkör leállításával) és még szétkapcsoló hatású is.

6. Szerotonin szindróma

A szerotonin szindróma életveszélyes állapot, amelyben a KIR szerotonerg aktivitása fokozott. Ezt az állapotot a *motoros hiperaktivitás, autonóm hiperaktivitás és mentális státuszváltozás* hármasával jellemzik, melyeket az 5-HT1 és 5-HT2-receptorok fokozott stimulációja okoz. Jellemzően *két vagy több szerotonerg gyógyszer kombinációja* idézi elő. Korábban a MAO-gátlók okozták a legtöbb esetet, napjainkban inkább az SSRI szerek interakciói állnak a háttérben.

A szerotonin szindróma gyakran pár nappal vagy egy héttel egy újabb szerotonerg szer alkalmazása vagy a dózisának növelése után jelentkezik. A szelektív szerotonin reuptake gátló (SSRI) szert túladagoló betegek 10-14%-ánál fordul elő a szerotonin szindróma, de a legtöbb ilyen eset enyhe lefolyású.

KLINIKAI KÉP

1. **Izom hiperaktivitás**. Tünetei a spontán v. kiváltott izomgörcs, oculáris clonus, tremor, hyperreflexia, izomrigiditás. Következményei: hyperthermia, bőrpír, verejtékezés, rhabdomyolysis, metabolikus acidózis, veseelégtelenség.
2. **Autonóm hiperaktivitás.** Jelei: tachycardia, hypertensio, hyperthermia, hányás és hasmenés.
3. **A mentális státusz változása.** Jelei: nyugtalanság, dezorientáltság, agitált delírium. Azonnali agresszív beavatkozás hiányában epileptiform görcs, disszeminált intravasculáris coagulatio és shock léphet fel.

KIVÁLTÓI: Szerotonerg gyógyszerek (ld. a táblázatot) – jellemzően e szerek kombinációja esetén

CSOPORT	PÉLDÁK
Szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI)	Paroxetin, fluoxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram
Nem-szelektív szerotonin reuptake gátlók (SNRI, TCAD)	Trazodon, venlafaxin, TCAD-ok (pl. clomipramin, imipramin), sibutramin (visszavonták), metilénkék (antidótum methemoglobinémiában)
Szerotonin-prekurzorok	L-triptofán, 5-hidroxitriptofán
Akut szerotonin-felszabadulást előidéző szerek	Fenfluramin, p-chloramfetamin, MDMA (Ecstasy), MDEA, MDA
Irreverzíbilis MAO-gátlók	Tranylcypromin, phenelzin, nialamid, isocarboxazid, pargylin, selegilin, clorgylin, iproniazid; isoniazid, furazolidon, procarbazin
Reverzíbilis MAO-A-gátlók	Moclobemid, brofaromid, toloxaton, befloxaton; linezolid (egy antibiotikum MAO-gátló hatással), metilénkék (antidótum methemoglobinémiában)
5HT1 receptor agonisták	5HT1A agonisták (pl. buspiron), 5HT1D agonisták (triptánok, pl. sumatriptán)
Más gyógyszerek * A megjelölteknek van 5HT-reuptake gátló hatásuk is.	Chlorpheniramin*, dextromethorphan*, pentazocin*, pethidin*, tramadol*, dextropropoxiphen*, bromocriptin, levodopa, kokain, S-adenozilmetionin, lítium, ginszeng (Panax ginseng), orbáncfű (Hypericum perforatum, St Johs's Wort; hatóanyaga a hyperforin* valószínűleg csökkenti az 5HT újrafelvételét)

DIFFERENCIÁL DIAGNÓZIS

1. **Neuroleptikus malignus szindróma (NMS)** – jellemzői:
   - Neuroleptikum az előzményben (pl. haloperidol, fluphenazin, chlorpromazin, clozapin, olanzapin, risperidon)
   - NMS-ban renyhe neuromuszkuláris válaszok (rigiditás, bradyreflexia), míg a szerotonin szindrómában neuromusculáris hiperaktivitással (tremor, hyperreflexia, myoclonus) jellemző.
   - NMS napok-hetek alatt fejlődik ki, míg a szerotonin szindróma 24 óra alatt lép fel.
   - NMS pár nap alatt szűnik meg, míg a szerotonin szindróma 24 óra alatt megszűnik.
2. **Malignus hyperthermia***:* ezt halogénezett inhalációs anestheticum vagy szukcinilkolin válthatja ki.
3. **Anticholinerg gyógyszermérgezés***:* jellemzi a normális izomtónus, vizeletretenció, csökkent bélhangok.
4. **Szimpatomimetikum-mérgezés** – gyógyszerrel vagy élvezeti szerrel (pl. ecstasy).
5. **Meningitis, encephalitis.**

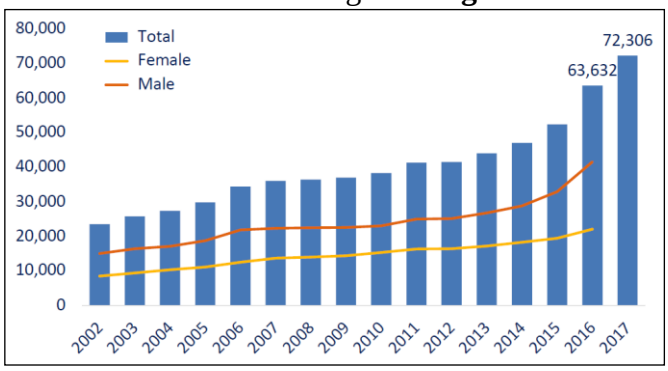
KEZELÉS

1. Minden szerotonerg szer adagolását abba kell hagyni.
2. Normalizálandó a hypertenzió (esmolol v. nitroprusszid infúzióval) és a hyperthermia (hűtéssel). Ha 41°C feletti a testhőmérséklet, akkor a beteget intubálni kell és szukcinilkolinnal vagy vecuroniummal bénítani.
3. Szedálás benzodiazepinekkel.
4. 5HT1-5HT2-receptor-antagonista szer adagolása: *Cyproheptadin* 12 mg per os, majd 2 mg 2 óránként.

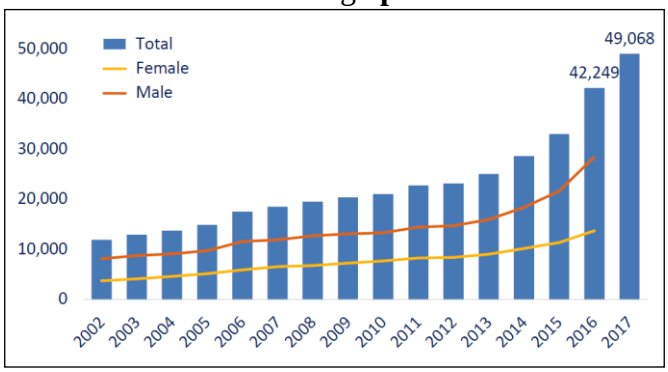
7. Gyógyszermérgezések az USA-ban opioidokkal, kokainnal és benzodiazepinekkel.

A 2010-es évek közepétől a halálos kimenetelű ismert gyógyszer- és kábítószer-mérgezések száma rohamos mértékben emelkedik az Amerikai Egyesült Államokban. Ezt tanúsítják az alábbi grafikonok.

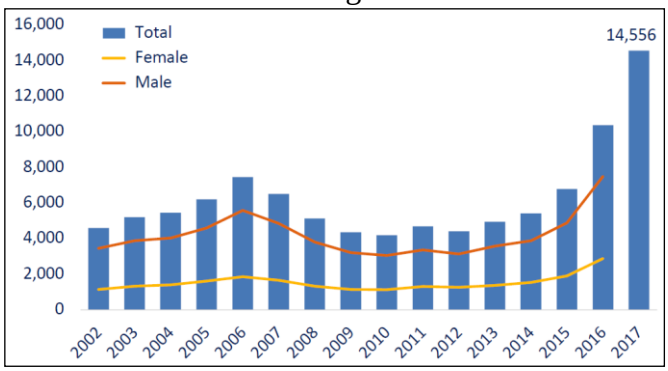
Number of deaths involving **all drugs**



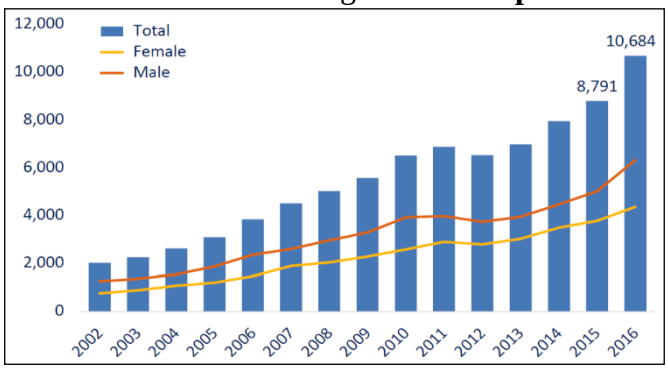
Number of deaths involving **opioids**



Number of deaths involving **cocaine**



Number of deaths involving **benzodiazepines**



Az amerikai „opioid epidémia” kialakulásáért felelősség terhelheti a gyógyszergyártókat is, akik a bíróság véleménye szerint nem hívták fel kellően a betegek figyelmét az abúzus és túladagolás veszélyére. Ezzel kapcsolatban jogi eljárások vannak folyamatban.

A 2020-ban kezdődő covid pandémiával az „opioid epidémia” és a következményes halálozás tovább nőtt az USÁ-ban. A vírus-járvány és a bezártság okozta pszichés megterhelés tovább növelte a késztetést abúzusra, az opioid-használó egyének izoláltsága pedig a segítségnyújtás hiányát eredményezte túladagolás esetén. Ezekhez hozzájárult az opioid használók felé irányuló társadalmi figyelem és gondozás csökkenése is.