

folyásolását forradalmasítani fogják azáltal, hogy természetes, csaknem testazonos, tehát ártalmatlan anyagokkal pótolják a jelenleg e célra rendelkezésre álló gyógyszereket, mely utóbbiak használatának kockázatai és árnyoldalai mindenki előtt ismeretesek.

IRODALOM

1. Laborit H.: „L'anesthésie facilitée par les synergies medicamenteuses” Masson ed Paris (1951). — 2 Selye H.: Curr. Res. Anest. Analg 21, 41—47 (1942). — 3 Idem: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 46, 116—121 (1941). — 4. Idem: J. Immunol 41, 259—268 (1941). — 5. Idem: Endocrin. 30, 437 (1942). — 6 Aird P. R. et al.: J. A. M. A. 145, 715—719 (1951). — 7 Katsuhiko Sh. et al.: Endocrin Japan 4, 28—34 (1957). — 8 Dauner K. G. et al.: Acta anest. Scand. 1, 55 (1957). — 9 Hoagland H.: „Hormones, brain function and behavior” Academic Press, Inc. New York. (1957); 3—54 o. — 10 Michaelis J., Quastel J. H.: Biochem. J. 35, 518 (1941). — 11 Gordan G. S., Elliot H. W.: Endocrinol 41, 517 (1947). — 12 Merryman W. et al.: J. Clin. Endocrinol a Metabol 14, 1567 (1955). 13 Laubach G. D. et al.: Science 122, 78 (1955). — 14 Delaveau P.: Produits pharm. 11, 4, 231 (1956). — 15. Anter J. et al.: Anaesthesist. 7, 6, 160 (1958). — 16. Das P. K., Arora R. B.: J. Pharmacol. 121, 2, 149—159 (1957). — 17. De Bonis G.: Minerva Anesthesiologica 24, 261—267 (1958). — 18 Gardocki J. F. et al.: Endocrinol. 59, 129 (1956). — 19 Laborit H. et al.: Presse Méd 63, 1725 (1955). — 20. Cahn J. et al.: C R Soc Biol 150, 100 (1956). — 21 Galley H. et al.:

Lancet 270, 990 (1956). — 22. Belville J. W. et al.: Brit. J. Anaest. 28, 50—54 (1956). — 23 Jacoby W. et al.: Science 123, 940 (1956). — 24. Cit: Witzel H.: Zschr. Vitamin-Hormon-Ferm-forsch. 10 46—75 (1959). — 25—(26). Stedtfeld G.: Anaestheisist. 6, 113 (1957). 6, 140 (1957). — 27. Crimaldi A.: Minerva Anesthesiol 24, 12, 538 (1958). — 28 Coirault R. et al.: Anesth. et Analg 13, 103 (1956). — 29 Laborit H. et al.: Presse Méd 63 1725 (1955).

Összefoglaló, ismertető jellegű közlemények, a fentiek kivül:

Opderbecke H. W.: Dtsch. Med. Wschr. 83, 2041 (1958), 83, 2084 (1958). — Peria G. et al.: Minerva Anest 24, 151 (1958). — Schüttenmeyer V. et al.: Münch Med Wschr 100, 195 (1958) Jensen R. et al.: Nordisk Medicin 60, 38 (1958)

ZUSAMMENFASSUNG

Verfasser erörtert auf Grund literarischer Angaben, das in letzter Zeit als chirurgisches Anästhetikum eingeführte, Steran-Gerüst enthaltende, Präparat Presuren. Er beschreibt, auf welche Weise die Eigenschaften des Präparates entdeckt wurden, gibt die Zusammensetzung, sowie die chemischen und physikalischen Eigenschaften, die Wirkungsweise, Anwendung und Dosierung bekannt. Die Vor- und Nachteile des Presurens werden auch erwähnt.

(Fővárosi Tanács Gyógyszertári Központ, 908-as gyógyszertár, Budapest, IX., Boráros tér 3.)

Érkezett: 1959. IV. 29.

ÚJ MAGYAR GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

Exactin injectio

Bár már több mint egy éve forgalomban van, célszerű róla mégis megemlékezni a most forgalombahozott első magyar kortikoszteroidokkal való genetikai kapcsolata miatt.

Az *Exactin* nagy tisztaságú adrenokortikotrop hormont (ACTH-t) tartalmaz retard formában. A hormon aktív anyaga kortikotrop faktorok keveréke; a fehérjeszerű anyagot sertés-hipofízis elülső lebenyéből állítják elő hosszas tisztítási eljárásokkal, így egyéb hormonhatása nincsen.

A többi „trophomonok”-hoz hasonlóan az *Exactin* sem közvetlenül, hanem perifériás endokrin mirigy, jelen esetben a mellékvesekéreg stimulálása révén hat. Ebből következik, hogy az ACTH hatásának létrejöttéhez elengedhetetlenül szükséges az ép mellékvesekéreg. Ha a mellékvesekéreg működése normális, az ACTH hatása megegyezik az általa fiziológiai körülmények között mobilizált kéreghormonok hatásával.

Az ACTH okozta kéreghormon-termelés az egyes hormonsoportok tekintetében nem arányos; az ásványanyagcserét reguláló mineralokortikoidok (pl. aldoszteron) mennyisége kevésbé emelkedik meg a szénhidrátanyagcserét befolyásoló glukokortikoidokéval (pl. hidrokortizon) szemben. Az ACTH-kezelés ezért általánosságban az utóbbiakra jellemző farmakológiai változásokkal jár. A glukokortikoidok legfontosabb hatásai a következők:

1 Gátolják a cukorfelhasználást, növelik a vércukor mennyiségét, a máj és izmok glikogéntartalmát (az utóbbi a szervezet legfontosabb ener-

giatartaléka). Elősegítik a cukrok képződését fehérjéből és zsírból (glikoneogenezis). A fokozott fehérjefelhasználás negatív nitrogénegyensúlyt hoz létre, az emelkedett vércukorszint és cukorvizezés pedig diabeteses tünetekkel jár (steroid diabetes).

2. A mineralokortikoidokhoz hasonlóan, de korántsem olyan mértékben, szintén eltolják az ionegyensúlyt, nátriumretenciót és fokozott káliumürülést okoznak. Az előbbi ödémásodáshoz, az utóbbi hipokalémiás bénulásokhoz, szívvelváltozásokhoz, erős idegességhez, esetleg *psychosis*-hoz vezet.

3. Általános limfolizist eredményeznek, a timusz és nyirokmirigyek megkisebbednek, a limfociták és eozinofil granulociták száma csökken.

4. Fokozzák a gyomorsósav termelését, aminek eredménye *gastritis*, fekélyképződés és perforáció lehet.

5. Nagy százalékban okoznak eufóriát, így kifejezett fájdalomcsillapító hatásuk van. A betegek része depresszióssá válik, amely szintén fokozódhat nyílt *psychosis*-ig.

6. Terápiás szempontból kiemelkedik gyulladásgátló, permeabilitás-csökkentő (antihialuronidáz), antiallergiás, antianafilaxiás és kötőszövetburjánzást gátló hatásuk. Alászáll a *mesenchyma*-aktivitás¹ és a leukociták kivándorlása, de ezzel

¹ *Mesenchyma*-aktivitáson tulajdonképp a retikulo-endoteliális szisztéma (RES) működőképességének mérvét értjük. A RES *mesenchyma* (hézagöltött szöveti) eredetű sejtek egységes rendszere, melynek részei minden szervben megtalálhatók, sőt egyes szervek (lép, máj) teljesen ehhez a rendszerhez tartoznak. A RES alapvető feladata a fagocitózis és az ellenanyagok termelése.

együtt csökken a szervezet immunbiológiai védekezőképessége: valamennyi fertőzés fokozott veszélyt jelent.

A fentiek alapján az *Exacthin* alkalmazható minden olyan esetben, amikor ép mellékvesével rendelkező egyéneken gyulladásgátló, antiallergiás, antianafilaxiás, a szervezet nem-specifikus (nem immunbiológiai, tehát nem infekcióval szembeni) védekezőképességét fokozó hatás² elérése szükséges. Ennek megfelelően indikációs területe a mai terapeutikumok között talán a legszélesebb. Legfontosabb *javallatai* a különböző ún. kollagén betegségek³, allergiás folyamatok (szérumbetegség, szénanátha, *asthma bronchiale*, *status asthmaticus*, *dermatitis exfoliativa* stb.), a szem gyulladással megbetegedései (*conjunctivitis*, *keratitis*, *uveitis*, *iritis*, *corioiditis*, *ophthalmia sympathica* stb.), továbbá a *shock*.

Ellenjavallatai azok a kórképek, amelyek fokozott ACTH-adagolás kapcsán egyébként is létrejöhetnek: *diabetes mellitus*, *hypertonia*, *kardiális dekompenzáció*, fekélybetegség aktív szakasza, *psychosis*, *osteoporosis* (a csontszövetképződés csökkenése), tuberkulózis és egyéb fertőző betegségek. Az utóbbiak esetében, ha ACTH adása feltétlenül szükséges, specifikus kemo- ill. antibiotikus terápiát kell egyidejűleg alkalmazni. *Exacthin* természetesen akkor sem adható, ha a hipofízis az elülső lebeny fokozott működése következtében (*Cushing-kór*) már fokozott mennyiségű ACTH-t termel.

Az *Exacthin* az adrenokortikotrop hormont (20 NE) 3 ampulla alkalmazása révén cinkfoszfátos csapadék formában tartalmazza. Ezzel egyrészt depot-hatás érhető el, másrészt a cink-ionok fehérje természetű ACTH-t megvédi a szöveti proteolitikus enzimek hatásától. Így az azonos egység számú *Exacthin* a nem retard készítmények hatását sokszorosan felülmúlja.

Az *Exacthin* kúrát általában napi 20–30 egységgel kezdik, s az adagolást fokozatosan csökkentik az elért hatásnak megfelelően. Akut kórképekben a beadott össz mennyiség ritkán haladja meg a 100–150 egységet, a kúra ideje pedig a 6–8 napot. Krónikus betegségekben az adagolás időtartama változó, az adag csökkentése és megvonása itt is fokozatosan történik.

Olyan betegeken, akik már előzőleg kaptak

² A szervezet nem-specifikus védekezőképességének fokozása az ún. *alarmreakcióban* nyilvánul meg. Ezzel a kifejezéssel azokat a vegyi folyamatokat illetjük, amelyek a szervezetet élt különböző nem fiziológiai ingerek (megerőltetések, traumák, toxinok, extrém hideg vagy meleg, ijedtség, közös néven: „*stresszor*”-ok) hatásának ellensúlyozására hivatottak. Az *alarmreakció* folyamánya, hogy a mellékvesében az inzulin („*stress*”) kiküszöbölésére fokozott kéreghormon-képződés jön létre, amely a mellékvesekéreg megnagyobbodásával, továbbá a timusz és nyirokmirigyek megkisebbedésével (involúciójával) jár. Ha az *alarmreakció* nem bizonyul elegendőnek a szervezet védelmére, a megbetegedés bekövetkezik (*adaptációs szindróma*).

³ A kollagén betegségek közös vonása, hogy a kötőszövet, különösen annak intercelluláris komponensei szenvednek elváltozást. Etiológiájuk ismeretlen. A reumás folyamatokon kívül több bőrgyógyászati kórkép is ide tartozik (*lupus erythematosus*, *scleroderma* stb.).

parenterálisan ACTH-t vagy más hipofízis-hormont, esetleg bármilyen állati fehérjét, néha túlérzékenységi reakció tapasztalható. Ennek elkerülésére célszerű a csapadékos oldat 0,1 ml-ével érzékenységi próbát végezni.

Hydrocortison mikrokristály injectio

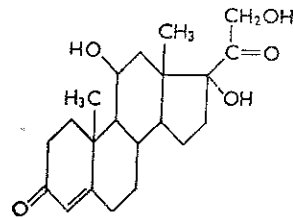
Az ACTH főként az egészséges mellékvesekéreg középső rétegét (*zona fasciculata*) stimulálja, aminek eredménye a glukokortikoidok elválasztása.⁴ Az első felfedezett glukokortikoid a kortikoszteron volt, csak később bizonyosodott be, hogy a kortizon, de különösen a hidrokortizon fiziológiai és terápiás jelentősége jóval nagyobb.

A glukokortikoidok ipari előállítására számos módszert dolgoztak ki, legelterjedtebb az epe-savból kiinduló szintézis.

A glukokortikoidok gyógyszerként való felhasználása két irányú. Egyrészt substituációs terápiára alkalmazzák őket a mellékvese kéreg- és velőállományának együttes hipofunkciójában (*Addison-kór*), másrészt ACTH helyett használják az utóbbi valamennyi indikációs területén. Az ACTH hátrányai ui., hogy csak injekcióban adható és mint fehérje, gyakran okoz allergiás reakciókat. Hátránya az is, hogy nem mindig képes a terápia céljainak megfelelő mennyiségű kéreghormont mobilizálni. A glukokortikoidok tehát a gyógyászat ugyanazon területein alkalmazhatók, mint az ACTH és mellékhatásaik is azonosak.

Különösen meglepő eredmények észlelhetők a kollagén csoportnál, pl. krónikus ízületi reumában. Dagadt, fájdalmas ízületek miatt ágyhoz kötött betegek néhány injekció után járóképessékké válnak. Sajnos a terápiás hatás legtöbbször csak a gyógyszer adása idején tapasztalható, és tartós remissziót a betegek mintegy egyötödénél lehet észlelni.

A glukokortikoidok nemcsak parenterálisan, hanem perorálisan és lokálisan is hatékonyak. Különösen kedvező a hidrokortizon lokális alkalmazása, amelynek a kortizonnal szemben az is az előnye, hogy másfélszer erősebb.



hidrokortizon

A magyar *Hydrocortison* injekció is lokális alkalmazásra készült.

⁴ A mellékvesekéreg külső rétege (*zona glomerulosa*) a mineralokortikoidok szekrécióját végzi, belső rétege (*zona reticularis*) pedig részt vesz a nemi hormonok termelésében. A *zona glomerulosa*-ra döntő módon nem az ACTH, hanem a hipofízis elülső lebenyének növekedési hormonja, a szomatotrop hormon (STH) hat, míg a *zona reticularis*-t az ACTH-n kívül szintén egy elülsőlebeny-hormon, a főként nemi mirigyekre ható gonadotropin luteinizáló faktora (luteinizáló hormon, LH) befolyásolja.

Az injekció hatóanyagát kortizonból nyerik a 11-es szénatom szelektív redukciójával, a kortizont pedig dezoxichólsavból parciális szintézissel állítják elő.

Az 5 ml-es gumisapkás üvegenként 125 mg hidrokortizonacetátot tartalmazó vizes szuszpenziót olyan gyulladt ízületekbe vagy ízületek köré (intraartikulárisan, ill. periartikulárisan) fecskendezik be, amelyek megbetegedése nem tuberkulotikus, ill. gonorrhoeás eredetű. Egyszeri adagja az ízület nagyságától és a megbetegedés súlyosságától függően 5—25 mg. Az artikulárisan adott injekciók (az aszepszis betartására fokozott mértékben kell ügyelni!) eredményesen csökkentik a helyi gyulladást a nem kívánatos mellékhatások nélkül. Súlyosabb esetekben azonban a lokális kezelés csak kiegészítője lehet az általános kortikoid terápiának.

Hydrocortison kenőcs

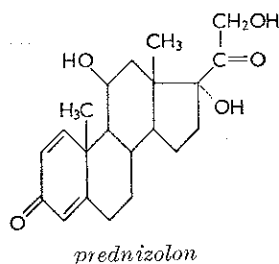
1 és 2,5% szabad hidrokortizont (hidrokortizon alkoholt) tartalmaz jól reszorbeálódó alapanyagban. A dermatológiai indokációjú kenőcs leginkább a gyulladt bőrre alkalmazható (akut és krónikus *dermatitis*-ek, *erythrodermia*), jó továbbá nem specifikus öregkori és anogenitális viszketés, valamint a különféle ekcémák kezelésére. Súlyos kórképekben a kenőcs használata nem hoz eredményt. A beteg bőrfelületet a kúra kezdetén naponta gyakrabban kenik be s fokozatosan csökkentik az adagolást úgy, hogy a negyedik naptól kezdve a kenőcs használatára naponta már csak két-három alkalommal kerül sor.

Hydrocortison szemkenőcs

A tubusonként (2,5 g) 0,0125 g hidrokortizonacetátot és 0,005 g klóramfenikolt tartalmazó kenőccsel gyulladásmérséklő és antibiotikus hatása következtében a szem különféle specifikus (pl. bakteriális) és aspecifikus (pl. fizikai és kémiai ártalmak következtében fellépő) gyulladási megbetegedései kezelhetők. Nemcsak a gyulladást csökkenti erőlesen, hanem megszünteti a gyulladás okát is. Örökletes és degeneratív, továbbá mélyen lezajló folyamatok azonban a kenőcsös kezelésre nem reagálnak. Adagolása a klinikai képnek megfelelően naponta 1—3-szor történik.

Prednisolon tableta

A prednizolon a hidrokortizon 1,2-helyzetben való biológiai dehidrogénezésével állítható elő (Δ^1 -hidrokortizon)



A szervezetben nem fordul elő, de fiziológiai hatását tekintve szintén glukokortikoszteroid, vagyis szénhidrátanyagcserét befolyásoló mellék-

vesekéreg-hormon. A kortizontól és hidrokortizontól abban különbözik, hogy jóval hatékonyabb, a kortizon hatását 4—5-szörösen, a hidrokortizontét 3—4-szeresen múlja felül. Ez vonatkozik antiflogisztikus, antiallergiás, antianafilaxiás, analgetikus (euforizáló) és *antishock* hatására is.

A prednizolon a kortizon- vagy hidrokortizon-refrakter esetekben is beválik.

Általános mellékhatásai kisebb mértékben jelentkeznek, különösen feltűnő a jelentéktelen nátrium- és vízretenció, valamint káliumkiválasztás. A klinikai tapasztalatok szerint a prednizolon nem okoz *hypertoniá*-t, fenntartó adagolás esetén negatív nitrogénegyensúly sem jön létre. Egyedül a fekélyek fellépése észlelhető gyakrabban és nagyobb vérzések veszélye is fennáll.

A fentiek alapján a Prednisolon tbl (5 mg) indikációi lényegében megegyeznek a genuin kéreghormonokéval (mellékvesekéreg-elégtelenség, ízületi reumás megbetegedések, dermatózisok, allergiás kórképek, gyulladási szembántalmak), de alkalmazása lényegesen előnyösebb mind a hatás, mind a türethetőség szempontjából. Használata életmentő lehet *pemphigus*-ban, továbbá *lupus erythematosus disseminatus fulminans* eseteiben. Az előbbinél hónapokig tartó javulás érhető el, az utóbbinál a remisszió azonban csak a kezelés idejére szól. Ha más terápia nem hoz eredményt, megkísérélhető *colitis ulcerosa*-ban is, a béltraktus fokozott vérzési és esetleges perforációs veszélyére azonban ügyelni kell.

Ellenjavallatai gyomor- és nyombélfekély, továbbá *diabetes mellitus*.

Adagolása egyéni. Akut állapotokban és bevezető dózisként általában napi 4—6 tablettát (20—30 mg-ot), fenntartó adagként pedig napi 1—2 tablettát (5—10 mg-ot) alkalmaznak. A kezelést fokozatosan csökkenő adagolással szüntetik meg, kisebb *Exactin* adagok együttes beiktatásával.⁵ A készítmény huzamos szedése esetén, ajánlatos a folyadékbevitel korlátozása és a kálium pótlása (1—2 g KCl, K-citrát napi bevételével). A fekélyesedés elkerülésére antacidumok rutinszerű adagolása is célszerű. Amennyiben prednizolont fertőző betegségben alkalmaznak, gondoskodni kell megfelelő antibiotikus, ill. kemoterápiás árnyékolásról.

Zajta Erik

(Egészségügyi Minisztérium Gyógyszerészeti és Műszerügyi Főigazgatóság Gyógyszerismerető Osztály, Budapest, V. Akadémia utca 10.)

Érkezett: 1959. V. 20.

⁵ Általános szabály az endokrinológiában, hogy minden perifériás hormon az őt serkentő hipofizishormon termelését gátolja. Ez érvényes az ACTH-mellékvesekéreg-rendszerre is: ha a kortikoszteroidok és szintetikus származékaik bizonyos vérszintet elérnek, a hipofizis ACTH termelése megszűnik. Ilyenkor az ACTH-okozta fiziológiai inger hiánya a kéreghormon-elválasztás csökkenéséhez és a mellékvesekéreg atrofizáshoz vezet. Ez az oka annak, hogy glukokortikoidos kezelés hirtelen félbeszakítása heveny és veszélyes kéreghormonhiány tüneteket okozhat a nem-specifikus védekezőképesség hiánya következtében. Ezt elkerülendő, ajánlatos a kezelés vége felé a terápiát ACTH-val kiegészíteni.