

Az általános felmelegedés gyógyszerertani vonzatai

TRÁJER ATTILA JÁNOS¹, PÁLDY ANNA²

¹Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar,

²Országos Környezetegészségügyi Intézet, Budapest

Összefoglalás: A gyógyszerek befolyásolhatják az emberi test hőszabályozását és komolyan veszélyeztetik az idős, polimorbid betegek egészségét és életét. Ilyen szerek pl. az ACE-gátlók és a béta-blokkolók is. Ezen gyógyszerek megzavarhatják a hőszabályozást és napszúráshoz, hőségutához vezethetnek, meleg, de egészséges emberekre nem veszélyes időjárási helyzetekben. Néhány vegyület a hőleadást csökkenti vagy, mint az amfetaminok, növeli azt. Számos szer képes a központi idegrendszeri szabályozás befolyásolására, mint pl. a neuroleptikumok. Továbbá jelentős számú hő-és fényérzékeny gyógyszer is ismert, mint amilyenek a nitrátok. Ezek a gyógyszerek tönkremennek fény, hő hatására és elvesztik hatóanyag-tartalmukat. Magasabb hőmérsékleti körülmények közepette csökken a vese vérátáramlása, gyorsul a hatóanyagok metabolizmusa; a tárolás alatt összességében változik a gyógyszerek farmakokinetikája, állaga és oldhatósága. Másrészt, a hősugárzás, a látható fény és az UV-spektrum meg is változtatja a vegyületek szerkezetét, aktív, allergizálásra, érzékenyítésre képes metabolitok keletkeznek. Ezen megváltozott hatóanyagok allergiával és egyéb fototoxikus következményekkel járhatnak, mint amilyen a dermatitis is. A jövőben ezen „mellékhatások” várhatóan legalább annyira érdeklődésünk középpontjába kell, hogy kerüljenek, mint az eddig ismertek.

Kulcsszavak: hőszabályozás, fototoxicitás, termolabilitás, fényérzékenység

Egészségtudomány 52/2. 47-55 (2008)

Közlésre érkezett: 2008. május 9-én

Elfogadva: 2008 május 14-én

TRÁJER ATTILA JÁNOS

SE Általános Orvostudományi Kar

e-mail: atrajer@gmail.com

PÁLDY ANNA

Országos Környezetegészségügyi Intézet

1097 Budapest, Gyáli út 2-6.

tel: 476-1215

fax: 476-1215

e-mail: paldy.anna@oki.antsz.hu

Bevezetés

Az általános felmelegedés nem csak a környezetünk éghajlati, mezőgazdasági és ökológiai profilját változtathatja meg a jövőben, hanem jelentős mértékben hatással lehet az emberi egészségre és közvetlenül érintheti az egészségügy mindennapi gyakorlatát is. 2004-ben *Chrichton* hívta fel a figyelmet arra, hogy a nyári hőhullámok idején az orvosi táskákban, mentőautókban a hőmérséklet elérheti a 40 °C-ot (1). A gyógyszerek többségét maximálisan 25 °C-os tárolási átlaghőmérsékletre fejlesztették ki. Ennek többszöröse esetén számolnunk kell a készítmények ható- és vivőanyag tartalmának hosszabb távú módosulásával, ami többek között megnyilvánulhat a készítmény állagának megváltozásában, a hatóanyag-tartalom csökkenésében vagy nem kívánatos kémiai módosulások létrejöttében. Másrészt az általános felmelegedés és az ózonréteg károsodása nem független folyamatok, számos üvegházhatású gáz egyben katalizálja is az ózon lebomlását a sztratoszférában, mint például a CFC-gázok. Az UV-fény a leghatásosabb induktora a fényhatásra lejátszódó kémiai átalakulásoknak, ami számos gyógyszer esetén fototoxikus, fotoallergiás folyamatokat válthat ki az emberi szervezetben. Az emberi hőszabályozást számos ponton befolyásolhatják a gyógyszerek. Egyes vegyületek a hőtermelés emelése, megint mások a hőleadás vagy éppen a belátás csökkentése révén vezethetnek akár fatális kimenetelű hyperthermiához. Írásunkban ezen összefüggéseket szeretnénk megvilágítani a klímaváltozás tükrében. Dolgozatunkban összegyűjtöttünk és csoportosítottunk néhány alapvető tudnivalót a sugárzás és a magas környezeti hőmérséklet gyógyszerekre gyakorolt hatásairól, valamint érintjük a fotokémiai, fototoxicitási hatások kérdéskörét is.

A gyógyszerek kölcsönhatása a termoregulációs rendszerekkel

Számos gyógyszer befolyásolja a testhőmérsékletet. Egyes vegyületek, mint az atropin, a bőr ereinek szűkítésével, valamint az izzadság elválasztásának közvetett/közvetlen gátlásával gátolják a hőleadást. Más vegyületek, mint pl. az amfetaminok, növelik a hőtermelést. A diurézisre ható gyógyszerek növelik a napi vizeletmennyiséget, ami, ha nem pótolják az elvesztett mennyiséget, súlyos exsiccatiohoz vezethet. Különböző gyógyszerek, mérgek testhőmérséklet-növelő hatással rendelkeznek, mint amilyen a szalicilátok adverz, hyperpyrexiát okozó hatása. Az idős, krónikus betegek és általában az idős korúak egyszerre több gyógyszert is szedhetnek (diuretikumokat, antikolinergikumokat, antipsychotikumokat és antihypertensivumokat). Ezek a gyógyszerek egyenként is negatív hatással lehetnek a hőregulációra, együttesen azonban különösen óvatosságra intenek. Külön figyelmet érdemel, hogy melegfronti hatás, valamint a hőhullámok idején a szervezet paraszimpatikus tónusa a szimpatikus terhére fokozódik, amit figyelembe kellene venni a gyógyszerek dózisának kiszámolásakor.

Gyógyszercsoportok és hatásmechanizmusok Izzadást gátló gyógyszerek

A verejtékmirigyek szimpatikus rostokat kapnak, a transzmitter acetilkolin és muscarinos acetilkolin receptorok a targetek. Minden, atropin-szerű hatással rendelkező szer ezért hyperthermiához vezet a thermoneutrális állapotok feletti hőmérsékleteken (atropinmérgezés!). A bőr és a subcutis erei α_1 -receptorokkal rendelkeznek, ill. bradikinin hatásra is vasodilatációval reagálnak. Az anticholinergikumok erősen csökkentik a paraszimpatikus tónust. Terápiás adagban szelektív hatású paraszimpatolitikum, a

paraszimpatikus végkészülékeken gátolja az acetilkolin hatását. Atropin, benztropin (Cogentin™) vagolízis révén növelik a szívfrekvenciát és csökkentik a cholinerg befolyás alatt álló izzadási képességet, ezért az atropin az izzadás gátlásával a hőleadást gátolja. Ezen kívül mellékhatásként (terápiás adagokban is) torokszárazságot, szomjúságot, vizeleési zavarokat okoz, ami hyperthermiában különösen veszélyes lehet. A scopolamin hasonló hatásokkal bír. A dyphenhydramin (Benadryl™) antihistamin hatása mellett anticholinerg hatással is rendelkezik és szintén az izzadásgmirigyek szekrécióját csökkenti, emellett fotoallergiás reakciót és ekzematát válthat ki.

A triciklikus antidepresszánsok (TCA-k) ugyancsak anticholinerg hatásuk révén gátolják az izzadást. A phenotiazinok közül a chlorpromazine (Thorazin™), a fluphenazine (Prolixin™), a butyrophenonok közül a haloperidol (Haldol™), az atípusos antidepresszánsok közül pedig a clozapine (Clozaril™), risperidone (Risperdal™), olanzapine (Zyprexa™) rendelkeznek, anticholinerg hatásuk révén, igazoltan izzadásgátló hatással (többek között antihistamin és dopamin-receptor blokkoló hatásuk is van). A TCA-k túladagolása életveszélyes állapothoz vezet: izgatottság, mánia, confusio, görcsök, légzőközpont depresszója, coma következik be. Jellegzetes atropin-szerű tünetekkel is jár: kipirulás, szájszárazság, melegségérzés, száraz bőr, bél-és hólyagparalízis. MAO-bénítőkkel együtt adva hyperpyrexia, görcsök, coma alakul ki.

Csökkent perifériás keringést okozó vegyületek

A β_2 -receptorok serkentése símaizom relaxációt okoz, aminek vasodilatatio, bronchodilatatio a következménye. Ugyanakkor tremort indukálnak a vázizmokban és növelik a májban és a vázizmokban a glikogénolízist, minek hatására hő termelődik. Bizonyos blokkolók, mint a labetalol és a carvedilol,

β - és α_1 -receptor gátló hatást is kifejtenek, miáltal perifériás arterioláris vasodilatatiót okoznak. Egyes szerek β_3 gátló hatásuknál fogva lipolízist is okoznak. Több β blokkoló rendelkezik ún. adverz hatással is (β_1 -szelektív szerek kevésbé), főként nagyobb dózisokban. Ennek lényege béta-blokkoló hatásukban keresendő: csökkentik a bőr vérátáramlását perifériális vazokonstriktív hatásuknál fogva, a béta-receptorok gátlása bronchospazmussal, perifériás érszűkülettel, valamint a glükóz és lipid anyagcserére való alterálással jellemezhető. Az ergot-alkaloidok (pl. Ergotamin-tartarát) szűkítik az ereket. Béta-blokkolók csökkentik a bőr vérátáramlását, emelik a vérnyomást, fokozzák a perisztaltikát, hányást okoznak, csökkentik a légzést.

Fokozott diurézist okozó szerek

A lithium fokozott só és vízkiválasztást okoz, növeli a diurézist. A diuretikumok, mint a hydrochlortiazid (HCTZ™) és a furosemid (Lasix™) is a renális só- és vízkiválasztás fokozásával okoz kiszáradást. Az etil-alkohol hatására csökken az ADH-elválasztás, ugyanakkor emelkedik az atrialis natriureticus peptid szintje, ezáltal nő a diurézis mértéke. Az etil-alkohol ezen kívül vizet von el az interstitiumból, illetve negatívan hat a belátásra.

Fokozott hőtermelést okozó szerek

Terápiás dózisban az acetilszalícilsav a hypothalamus praeopticus területére hatva lázcsillapító hatású. Azonban a szalicilátok nagyobb terápiás dózisokban fokozzák az oxigénfelhasználást és az anyagcserét, így toxikus dózisban (szalicilátmérgezés) paradox módon lázat, izzadást váltanak ki, ami egyrészt dehidrációhoz, másrészt fennálló külső magas hőmérséklet esetén shockhoz vezethet. A hatás hátterében az áll, hogy a szalicilátok szétkapcsolják az oxidatív foszforilációt és ennek következtében nő a hőtermelés. Mérgezés esetén hyperpyrexia, hyperpnoe és alkalózis, majd a centrális vegetatív

központok depressziója után acidózis következik be.

A stimulánsok- a cocain és az amphetamin - gyorsabb szívfrekvenciát, izommunkát és következményes hőtermelést okozó szerek. Mindamellet kiszáradást is okoznak megfelelő folyadékpótlás hiánya esetén. Az adrenalin és a noradrenalin növeli a szívfrekvenciát, szűkíti az ereket, tremort, fokozott katabolizmust idéznek elő nagyobb dózisban hallucinációk, görcsök, arrythmiák jellemzik hatásukat. A béta-receptor izgatók, (mint pl. fenoterol, terbutalin, salbutamol) tachycardiát, tremort okoznak.

Az Extasy (metilén-dioximetamphetamin vagy MDMA), igaz, nem gyógyszer, mégis említést érdemel. Hyperthermiával járó dehidrációt, agitációt és görcsöket okozhat. A mortalitásért a 40°C-ot meghaladó testhőmérséklet és a dehidráció, valamint extrém tartamú és mértékű fizikai túlterhelés, következményes keringés összeomlással a felelős. A mérgezés további tünetei közé tartozik a hyponatraemia, vasculitis, illetve agyi infarktus vagy vérzés a kontrollálatlan hypertensio miatt.

Legális, illetve orvosilag is használt vegyületek a theophyllin, és a coffein. A központi idegrendszerre stimuláló hatásúak, szorongás, tremor, izgatottság léphet fel, illetve nagyobb dózisoknál hányinger, hányás, görcsök. Ugyanakkor a perifériás ereket tágítják, ezért nem rontják a perifériás hőleadást. A coffein gátolja a noradrenalin visszavételét a végkészülékekbe. Szűkíti az ereket, emelkedik a vérnyomás és a vércukorszint, növeli a szívfrekvenciát, gyorsul az anyagcsere és emelkedik a testhőmérséklet.

A prosztaglandinok (pl. dinoprost, mifepriston, carboprost) túladagolása rosszuléttel, kólikás és alhasi fájdalommal, fejfájással, hasmenéssel, hypotensióval, testhőmérséklet emelkedéssel jár.

Malignus hyperthermia

A depolarizáló izomrelaxánsok malignus hyperthermiát okozhatnak (1/50,000 eset). Főként inhalációs narkotikumokkal (enfluran, halothan) együtt jöhet létre ez a hatás.

Opioidok, ópiátok

Túladagolását légzésdepresszió, sedatió, görcsök, hányinger, hisztamin felszabadulás kísérik. A hisztamin felszabadulásnak tudható be a bronchusszűkület, hypotensio, viszketés, bőrkirpirulás, izzadás, urticaria.

A gyógyszerek átalakulása magas környezeti hőmérsékleti állapotok esetén A gyógyszerek hőérzékenysége

Kevésbé kutatott kérdéskör, hogy szobahőmérsékleten tartva, az egyes gyógyszerek hogyan viselkednek az extrém hőmérsékleti értékek esetén. Különböző vegyületek eltérő mértékben érzékenyek. A napi kórházi gyakorlatban az ismert hőérzékeny gyógyszerek megfelelő hűtéséről általában gondoskodnak, azonban a légkondicionáló nélküli termekben a hőmérséklet, valamint a sugárzás mértéke egyes gyógyszerek hatóanyagtartalmának csökkenéséhez vezethet. A szilárd halmazállapotú gyógyszerek nagyobb része 20-25°C alatt tartandó, az oldatok, szuszpenziók érzékenyebbek hőre: 15-20°C között tárolhatók.

I. TÁBLÁZAT. Példa gyógyszerek hőérzékenységére és hőtoleranciájára a www.pharmindex.hu nyomán.

TABLE I. Some example for heat sensibility and heat tolerancy of drugs (www.pharmindex.hu (2008))

Hatóanyagok Active substances	Hőérzékenység Heat tolerancy
doxorubicin Doxorubicin-Teva injekcion bavacizumab Avastin lopinavir, ritonavir Kaletra tipranavir Aptivus	Felhasználás előtt: 2-8°C Before use Vizes oldata: 15-25 °C As water solution Hőérzékeny! Heat sensible!
nitroglycerine Nitro-Pohl	<20 °C Sugárzó hőre, napfénynek való kitettségre érzékeny! Sensible to radiant heat, and sunshine
carvedilol Carvol bisoprolol hydrochlorthiazide Lodoz sotalol Sotalex nebivolol Nebilet aAtenolol	<25 °C

<p>Atenomel filmtabletta</p> <p>iIsosorbide mononitrate Rangin</p> <p>cisplatin Cisplatin-Te</p> <p>clarithromycin Cidoclar filmtabletta</p> <p>amlodipin Amlodigamma</p>	
<p>dorsolamide</p> <p>timolol</p> <p>Cosopt Ocumeter Plus szemcsepp oculogutta</p> <p>glycerile-trinitrate Nitro-Dur tapasz plaster</p> <p>cefaclor Ceclor Retard</p> <p>dorsolamide</p> <p>timolol</p> <p>Cosopt Ocumeter Plus szemcsepp oculogutta</p>	<p><30 °C</p>

Gyógyszerek fényérzékenysége és a fototoxicitás

Itt érdemes megjegyezni, hogy a hőszugárzás is „fény”, még ha nem is látható, ezért a fény- és a hőhatások éles megkülönböztetése nem minden esetben indokolt. Az éghajlatváltozás fontos (de legalább is jelentős), kísérő jelensége hogy megváltozik a Föld sugárzás-forgalma, beleértve a hőszugárzást, a látható fény és az UV-tartományt is. A napon tartózkodó emberek általában nem is sejtik, hogy nem csak a bőrrák és a szem betegségek veszélyének vannak kitéve, hanem mindennapos gyógyszereik is új mellékhatásokkal hívhatják fel a figyelmet a globális környezetváltozásra.

Fontos megkülönböztetni a fototoxicitás, a fotoallergia, a fotoirritáció, a fotogenotoxicitás és a fotocarcinogenitás fogalmát. Az Európai Bizottság Egyesült Kutató Központja meghatározása szerint (2):

- Fototoxicitás: a bőr először bizonyos vegyi anyagoknak és ezt követően fénynek való expozíciója után megállapított vagy ehhez hasonlóan, valamely vegyi anyag szisztematikus alkalmazása után a bőr besugárzásával előidézett akut toxikus reakció.

A fototoxicitás tünetei és jelei a következők: napsütés hatására kiütések jelennek meg, duzzanat vagy bőrpír és a határral, hámló felszínű halványvörös foltok, hólyagok a napsugárzásnak kitett területeken, továbbá spontán fájdalom a bőrön, illetve égető érzés az expozíciónak kitett bőrfelületen. Ritkább esetben szövödményekkel is számolnunk kell, úgy mint: exfoliatív dermatitis, bakteriális bőrfertőzés, lichenoid keratosis, helyi erythema, I-II-III. fokú napfényártalom, solaris urticaria, polymorph fény-exanthema, keratosis solaris, actinicus reticuloid, Civatte-féle poikilodermia, actinicus granuloma, secunder hyperpigmentáció, lichen sclerosus et atrophicus és bőr alatti atrophia.(3)

- Fotoirritáció: a "fototoxicitás" kifejezésnek egy alfogalma, amely csak azokra a fototoxikus reakciókra vonatkozik, amelyeket a vegyi anyagok (helyileg vagy orálisan) váltanak ki. Ezek a fototoxikus reakciók mindig nem specifikus sejtkárosodáshoz (nap okozta leégésszerű reakciók) vezetnek
- Fotoallergia: szerzett immunológiai válaszkészség, amely a vegyi anyaggal és a fényvel való első kezeléskor nem jelentkezik, és a bőrreakció egy vagy két hetes indukciós időtartam után mutatható ki. (4)

A fotokémiai folyamatoknak három formáját különböztetik meg:

1. Valódi fotokémiai folyamatok: endotermek, a fényenergia szolgáltatja közvetlenül az energiát. Jellemző példa az ezüst-sók redukciója.

2. Fotokémiai katalitikus folyamatok: spontán végbemenő folyamatok, amit a fény, aktiválási energia nyújtásával, mintegy meggyorsít.

3. Fotokémiai szenzibilizációs folyamatok: a gerjesztett molekulák más molekuláknak adják át energiájukat, amelyek ezáltal módosulnak.

Az utóbbi folyamat a felelős leginkább a fototoxikus hatások kialakulásáért. Számos esetben a keletkező bomlásanyagok, valamint módosult molekulák aktívabbak az eredetinel vagy kifejezetten toxikusak. Albínó egereken mutatták ki, hogy ha az állatokat 1,4-benzodiazepinek (mint pl. a klórdiazepoxid és a diazepam), illetve quinolone származékok adását követően UV-fénynek

teszik ki, akkor ödéma, erythema, dermatitis jön létre (5). A fénynek kitett helyeken (homlok, arc, karok) vörös, éles határú, gyulladt területek keletkeznek. Duzzanat, csalánkiütés, esetleg hólyagok is kialakulhatnak, a gyulladás lezajlása után barna pigmentáció marad vissza. Az aminofenazon és a fenilbutazon is igen érzékenyek a fényhatásokra.(6). A gyűrűs vázat tartalmazó vitaminok, a tertahidro-kannabinol és alkaloidtartalmú vegyületek is igen érzékenyek hőre, fényre egyaránt. A bomlás mértéke függ az oldószertől, így pl. a cannabinol kloroformban fény hiányában is 8 nap alatt elbomlik, ugyanakkor etanolban, fénytől védve lassú a folyamat. A toxikus fénykiütés (fototoxikus anyagok okozta dermatitis BNO-10: L5600) a napégéshez hasonlít, bár nem szükséges hozzá intenzív és erős napsütés.

Fototoxicitáshoz vezethetnek a következő vegyületek: haematoporphyrin derivátumok, a klórpromazin, klórdiazepoxid, oxaziridin, diazepam, quinolonok (mint pl. a prulifloxacin) és fluorokinolonok, tetraciklinek (doxycyclinum, demeclocycline,) (7), peflacin, carbamid-származékok, quinolon antibiotikumok, nem szteroid gyulladásgátlók, rheumaellenes szerek, permanent orange, kátrány származékok, imipramin, maprotilin, clomipramin, chloroquin, hydroxychloroquin, hydrochlorothiazid (8).

Fotoszenzibilizáció, fototoxicitás, fotogenotoxicitás jöhet létre tetováló festékanyagok hatására is: a titán-dioxid, a kadmium-szulfid (a tetoválás vörös színében) és sárga tetoválás esetén (9).

Gyógyszerek fényérzékenysége

Fényérzékenységen értjük azon fizikokémiai folyamatokat, amelyek során az egyes hatóanyagok a fény különböző spektrális komponensei hatására módosulnak, bomlást szenvednek el, a gyógyszerkészítmények hatóanyag-tartalma az expozíció idejének és minőségének függvényében folyamatosan csökken (10). A fényhatás kivédését

szolgálja a gyógyszerek barna üvegben vagy barna műanyag tokban, illetve átlátszatlan tégelyekben való tárolása, melynek ténye már több, mint 100 éve ismert. A policiklusos vegyületek, a nitrátok különösen hajlamosak bomlásra. Az egyes gyógyszerek kiindulási alapjául szolgáló salétromsav bomlása jellemző példája a folyamatnak.

Ismert fényérzékeny hatóanyagok és segédanyagok:

Adrenalin, acetone, akrilflavin, p-amino benzoésav-észterek, p-amino-szalicilsav, amobarbitál, aneurin, apotropin, apomorfin, aszkorbinsav, atropin, benzokain, benzodiazepinek, benzil-alkohol, benzil-nikotinát, -maleát, eritromicin, neostigmin-bromid, nikotinsav, nikotinsav-amid, nifedipin, -zsírsav-észterek, nitrofurazone prednison, prednisolon, progesteron, propil-gallát, piridoxin-hidroklorid, rezerpin, rezorcin, riboflavin, szorbinsav, streptomycin, strofantin, szulfonamidok, tesztoszteron, tetrakain, alfa-tokoferol-acetát, trietanolamin, vanillin, viaszok, xanthocillin, yohimbin (11).

Általános következtetés

Összegzésként elmondhatjuk, hogy a klímaváltozás hatásai több fronton, számos módon hatni fognak a gyógyszerhasználati, tárolási, dozírozási kultúránkra. Sarkalatos kérdés a leggyakrabban alkalmazott antihypertensivumok, antipsychotikumok hőszabályozást módosító hatása, mivel a gyakran polimorbid, idős személyek egyszerre 5-6 gyógyszert is szedhetnek és ezek közül akár mindegyik, több, különböző támadásponton is befolyásolhatja a szervezet hőregulációját. Ezek a következők: a hőleadás gátlása, melynek egyik lehetősége a perifériás erek összehúzódása vagy az izzadás csökkenése. Másrészt sérülhet a hőszabályozás központi idegrendszeri szabályozása. A húgyhajtók siettethetik vagy súlyosbíthatják a már fennálló

exsiccatio mértékét. Megint más szerek, elsősorban drogabusus esetén, a hőprodukciónak emelését okozhatják. Számos vegyület, mint az alkohol, csökkentik a hőérzet megélését, valamint a belátást és fatális kimenetelű hyperthermiához vezethetnek.

A klímaváltozás nem csak az emberi fiziológiára hat, maguk a gyógyszerek is veszélynek vannak kitéve magasabb hőmérsékleti körülmények között. Számos vegyület bomlik hő vagy fény hatására. Ez utóbbi hatások és a fiziológiás változások mintegy közös keresztmetszetét jelentik a fototoxicitással, allergiával járó szervezeten belüli kémiai módosulások. Egyes vegyületek, mint pl. a bilirubin adott hullámhosszúságú fénykomponensek hatására elbomlanak, vagy, mint a D-vitamin előanyaga, módosulnak. Számos gyógyszer esetében lejátszódhatnak

hasonló változások. Az elmondottak alapján nyilvánvaló, hogy hőmérsékleti extrémumok idején gondoskodni kell(ene) az ambuláns és kórházi vagy éppen az otthoni gyógyszerhasználat megfelelő feltételeiről, akár lakossági felvilágosítás vagy a rohamkocsik gyógyszer állományának gyakoribb frissítése által vagy hűtése révén (itt jelentkeznek az anyagi megfontolások és a lehetőségek szűkösségei is). Olyan körülmények, mint a mentőkocsik színe, a gyógyszer tároló pultok égtáj szerinti elhelyezése, illetve az ablaktól való távolságuk, képesek lehetnek bizonyos mértékig akár a légkondicionálók kiváltására is. A jövőben remélhetőleg egyre több tanulmányt olvashatunk majd a hőhullámok farmakológiai vonatkozásairól, ami a XXI. század egyik fontos egészségügyi kérdésévé válhat.

IRODALOM

1. *Chrichton B*: Keep in a cool place: exposure of medicines to high temperatures in general practice during a British heatwave. *J R Soc Med*. 2000. 97(7):328-9;
2. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000L0033:HU:HTML>; 32000L0033 A Bizottság 2000/33/EK irányelve (2000.április 25.) a veszélyes anyagok osztályozására, csomagolására és címkézésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 67/548/EGK tanácsi irányelvnek a műszaki fejlődéshez történő huszonhetedik hozzáigazításáról EGT vonatkozású szöveg.
3. Phototoxicity; <http://en.wikipedia.org/wiki/Phototoxic>, Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, Volume 16 Issue 3 Page 121-124, June 2000.
4. *Han KD, Bark KM, Heo EP, et al*: Increased phototoxicity of hydrochlorothiazide by photodegradation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000. 16(3):121-4.
5. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapja: http://www.informed.hu/?tPath=/ogyi/english/gyogyszer&gykeresogyi_aidO23251
6. *Shimoda K., Ikeda T., Okawara S., Kato.*: Possible relationship between phototoxicity and photodegradation of sitafloxacin, a quinolone antibacterial agent, in the auricular skin of albino mice. *Toxicol Sci*. 2000. 56(2):290-6
7. *Ludwig E.*: Amit érdemes tudni az antibiotikumokról *HIPPOCRATES* 2000. 2(1):64.
8. Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Kémiai Biztonsági

Intézet; Tetoválás, tetoválószerk; <http://www.okbi.hu/vakos/bltattoo.html>

9. *Rácz I., Selmeczi B.:* Gyógyszertechnológia, Medicina, Budapest, 1991.; ISBN 963242 2007 (1. kötet), ISBN 963 242 2031 (összkiadás).
10. *Shahjahan M. et al:* Photolability of nitrofurazone in aqueous solution II. Kinetic studies [Internat. J. Pharmaceutics](#), 1996,143(1), 25 pp. 83-92.
11. *Bittel István et al.* In Farmakológia (szerk. Fürst Zs).. - Medicina, Budapest 2006. cop. 2004.

ATTILA JÁNOS TRÁJER

Semmelweis Univ. Faculty of General Medicine

e-mail: atrajer@gmail.com

ANNA PÁLDY

National Institute of Environmental Health

1097 Budapest, Gyáli út 2-6.

Tel: (36-1)476-1215

Fax: (36-1)476-1215

e-mail: paldy.anna@oki.antsz.hu

The pharmacological relevance of the climate change

Abstract: Drugs can modify the thermoregulation of the human body and are able to endanger the health of elder, polymorbid patients, for example ACE-blockers and beta-blockers. These drugs can disrupt the thermoregulation and result in sunstroke, heat stroke, heat shock in warm, but in itself not really dangerous weather conditions. Some drugs can decrease the efficiency of the thermoregulation by the decrease of the egress of heat or can increase the heat production, for example amphetamines. Many drugs can affect the central, hypothalamic regulation of heat and cause heat-lability, for example neuroleptics. There are lots of heat or/and light-sensible medicines, for example nitrates. These drugs may be disintegrated and loose their effects by heat or light. Higher ambient and indoor temperature decreases the renal flow and filtration, accelerates the metabolism of drugs, changes the pharmacokinetics of medicines, alters the consistence and stage of solutions and decreases the time of storage. On the other hand, heat-radiation, the visible light and the UV-spectrum can modify the structure of the molecules and produce active metabolits which can sensitize the organism. This modified drugs can cause allergy, or other phototoxic side effects, like dermatitis. In the future these kind of side effects may have increased importance. In this summary we collected and structured some basic pharmacological information on the association of pharmacological interactions of radiation, high ambient heat and photochemical effects, like phototoxicity.

Keywords: thermoregulation, phototoxicity, thermolability, photosensivitation
