**I/1. A HATÓANYAGOK CÉLMOLEKULÁI A SZERVEZETBEN, RECEPTOR NAGYCSALÁDOK JELLEMZÉSE**

Farmakológiai hatás feltétele: specifikus kötődés. (savkötők, fémkelátok nem ilyenek)

Makromolekulákon hatnak (fehérje, DNS, emlős/mikróba)

**Célpont:** ec, ic, subcell, RP, ioncsatorna, enzim trp-fehérje, struktúrfehérje, egyéb...

Mikróbális célpontok: R-transzkriptáz, DNS-giráz, RNS-polimeráz, integráz

**Célmolekula**: hatóanyag célpontjai a szervezetben:

* csendes kötőhely (plazmafehérje) ↔ hatóanyag ↔ célmolekula
* felismerés → szelektív kötődés → farmakológiai / biológiai hatás

**Receptor:** spec felismerő része van, kém kommunikáció után jelátviteli folyamatot aktívál. Nincs abszolút specificitása, molekula máshova is kötődhet (mh), raktározódhat, hosszabbodhat a hatás plazmafehérjéhez kötődéssel (csendes kötődés)

**Ioncsatornák:**

* ionszelektivitás szerint: kation (nACh), anion (Cl-, GABA-A)
* nyitás: fesz függő / ligandfüggő, direkt / közvetett (e-, fehérje)
* lingad: agonista / gatló: blokkoló / modulátor

**Enzimfehérjék:** (ligand = szubsztrát)

* Hamis szubsztrát: kötődés után abnormális fehérje képződik
* Sokszor aktiválódáshoz kell (aktív metabolit)
* Vannak enzimgátlók

Célpont enzimek: COX (NSAID), PαA2 (szteroidok), ACE (vnycsökk), HMG-CoA (statinok, koleszterin), karboanhidráz (vese: diuretikum, szem: glaukóma)

**TRP-fehérjék:**

Endogén anyagokra épültek, specifikusak adott molekulára, gyszerekkel befolyásolhatók (Na-pumpa, H-pumpa, NA uptake: biogén amin trp-ek, glükóz/AS-trper)

**Kötések:**

Ionos, kovalens, H-híd, van der Waals

**Kötődési helyek:**

* Elsődleges (terápiás hatás)
* Másodlagos (mh)
* Csendes (jelen van, felszabadulásig nem hat)

**Receptorok**

Szolubilis endogén mediátorokat felismerő és azok hatásait közvetítő molekula (nem azonos kötőhellyel)

Elhelyezkedés szerint: ic (cp, sejtmag), membránlokalizált

**IC rp-ok:**

* ligandjai lipofilek: szteroid-hormonok, D-vit, PM-hormonok
* részei: cink ujjas (DNS-kötő domén), ligandkötő domén, géntrszkrpciót szab domén, más trszkrp-ciós fakt kötő domén.
* DNS-re hatva génátírást indukálják / represszálják
* Válasz ideje: órák, napok

**Ionotróp Membrán rp-ok:**

* ligandfüggő ioncsatorna, 4TM, 1csatorna (4x5x) ligandjai: gyors neurotm-ek (GABA-A, nACh, 5HT3) – gyors (ms) válasz: permeabilitás bizonyos ionokra nő

**G-fehérje kapcsolt membránrp-ok:** (mACh, biogén amin kiv 5HT3)

* G-feh: 7TM, +kapcs fehérje 3 alegység (alfa-béta-gamma). GTP-t köt, GDP-t hidrolizál. Ligand rp-hoz köt, alfa: GDP: aktivált, alfa leválik, enzimhez / ioncsat-hoz köt (effektor)
* Perces válasz.
* 1 rp-hoz több fehérje kotődhet (amplifikációs kaszkád)

α alapján:

Gs: adenil-cikláz akt – cAMP fok – prot kináz A fok – foszforilál

Gi: adenil-cikláz gát – cAMP csökk – prot kináz A csökk

Gq: PLC akt – IP3 / DAG – Ca ic nő – kontrakció / szekr / exocitózis

Effektor lehet: ioncsatorna (K, Ca), enzim: adenil-cikláz, PLC, PLA2 (eikozanoidok kel)

G-feh szabályozás: rp érzékenység nő / csökk, rp-szám nő/csökk

**Enzimkapcsolt membrán-rp-ok:** 1TM, beépített enzimaktivitás (válasz: órás)

* tirozin-kináz (inzulin rp, növ-i fakt rp)
* tirozin-kinázhoz kapcsolt (citokin rp)
* szerin-treonin kinázhoz kapcsolt (kivételek)
* guanil-cikláz aktivitású (pitvari natiuretikus pptd rp)

**Rp aktiváció:**

(Komplex, vált-e ki hatást)

dimert képeznek – magukat / mást foszforilálnak – foszf kaszkád – génexpr szintű változások (szaporodás, gyulladás, differenciálódás...)

**I/2.**

**A FARMAKONOK HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA.**

**A HATÓANYAG – RECEPTOR KÖLCSÖNHATÁS MENNYISÉGI JELLEMZÉSE**

Az, hogy egy gyógyszer mennyire hatékony, a dózis – hatás (görbe) összefüggéséből

állapítható meg. A farmakon hatása lehet:

**fokozatos**

* mérőszámmal, mennyiséggel jellemezhető
* normalizált (a maximális hatásnak hány %-a az elért hatás)

**kvantális**

* nincs mérőszám: minden / semmi
* egyes populációban adott dózisra reagálók %-os aránya

**Dózis – hatás görbe**

hiperbola

* E(max): hatásmaximum → hatékonyságot adja meg
* ED50: a maximális hatás feléhez szükséges dózis
* LD50: letális dózis (állatok fele elpusztul)
* terápiás index:  (ha kicsi, túladagolás-veszély !)
* hatáserősséget a görbe eltolódása adja meg (jobbra tolódva csökkent)

sigmoid (lg D):

* középső szakasz: a hatás lineáris a lgD-sal; felső szakasz: telítési szakasz

Ha a szervezetben jelen van a vizsgált vegyület **antagonistá**ja, akkor a dózis – hatás görbe

változni fog. (látszólagos hatáserősség-csökkenés)

*reverzibilis-kompetitív antagonista*

* a görbe jobbra tolódik
* a görbe alakja változatlan marad

*irreverzibilis antagonista*

* E(max) nem váltható ki
* a görbe alakja változi

**Tolerancia**: folyamatos / ismételt hatóanyag-bevitelre a szervezet válaszkészsége csökken. Ha ez a tendencia gyorsan kialakul, tachypylaxiáról beszélünk.

Kialalulás okai:

*farmakodinámia*i:

* receptor-deszenzibilizáció: affinitás-változás, szétkapcsolás, receptor-szám-csökkenés (down-regulation)
* mediátor-készlet kimerül
* élettani adaptív folyamatok

*farmakokinetika*i:

* fokozott metabolikus degradáció
* Receptoriális kötődés **Langmuir-egyenlet**e:



Mérése: leszorítási / telítéses típus

* leszorítási: jelzett [L] mellett a receptoron más, nem jelzett ligandjának emelkedő koncentrációja jelenlétében meghatározzuk a specifikus kötésben maradt jelzett logandkoncentrációt
* telítési: a receptort tartalmazó jelzett [L] mellett számítjuk a specifikusan kötött radioaktív ligand mennyiségét

**I/3. GYÓGYSZEREK felszívódása, eloszlás, kumuláció, kiürülés**

**felszívódás:** alkalmazás helye → szisztémás keringés **membránok:** kettős lipoid membrán + membránfehérjék pórusok: vízold, kis molekulák csatornák: nehezebb, vízoldékony anyagok, ionok **mebránon való átjutás meghatározó tényezői:**

lipoid-víz megoszlási hányados: molekula polaritásának növelése → megoszlási hányados csökken → könnyebb átjutás disszoc konstans (Kd, ionizáció mértéke: ionizált vegyület → lipoid-oldékony → átjut közeg pH: meghat a Kd-t (**Henderson-Hasselbach**): sav: , báz: ford

**transzport-mechanizmusok:** tömegtranszport (vér-, nyirok) bulk flow. vérben oldott anyagok tömeges száll (PTF fv-e) hajtóerő: vny passzív diffúzió: apoláros jól old a membránban, koncgrad irányába, megoszlási hányados, Øenergiát Facilitált diffúzió karrier-fehérje, specifikus kötődés, telíthetőség Aktív trp (1.-leges, 2.lagos) koncgrad ellen, energiaigény, karrier-molekula: kötési kapacitás (kompet gát) trpfehérjék: kötődés szelektív Vezikuláris trp (endo-,exo-, pinocitózis) Filtrációs mechanizmus nyomáskül, molekulaméret (<100), pórusnagyság (< 4nm), töltés, vízoldékonys határozza meg, filtrációs nyomás ionpártranszport lipofób molekulák komplexképzése (töltésük így árnyékolva van), passzív diffúzió

**TRp-ek, gyszerpumpák:** toxikológiai védő funkció,

**ABC trp-ek:** ATP-t haszn,7 nagycsalád (ABCA-ABCF), gyszer efflux/influx, eltérnek: szöveti lokalizációban / szubszt specificitásban

**SLC trp-ek:** ATP-tØhaszn 43 család, nem csak gyszer (glük/Na, biogén amin uptake),

**gyógyszerek felszívódása / gyszeradagolási módok**

**szájüreg** minimális, Øfirst pass **per os: 30-90perc** vékony epitél, bő vérell, kis felület, enyhén báz elektrolitok (KD határozza meg)

**sublingualis 3-5perc**, bukkális

**nyelőcsőből:** 2-3 m/s, lipoidoldékony molekulák passzív diffúziója

**gyomorból:** savas gyengén, de! ioncsapda. bef: telt / üres, mozgás, véráramlás. ↑felszín, bő vérellátás

**bélből:** 5-30perc ↓motilitás = ↑felszívódás. 1rétegű hengerhám, bélbolyhok (nagy felület), vér- és nyirokkeringés, báz gyszerek felszívódása, passzív diffúzió, facilitált diffúzió, aktív transzport, endocitózis

**vastagbél:** nincs, csak hasmenésben, **végbél:** rektális adagolás (nincs first pass)

**tüdőből: inhal 2-3perc**, lokális hatás, aszthma, ált.érz, sziszt hatás: altató. nagy alv felület, vékony membrán, jó vérell, bef: a vér-levegő (partíciós koeffíciens) és a lipoid-víz megoszlási hányados (NO: vérben rosszul oldódik → gyors

**bőr felületéről:** **kenőcs, krém, tapasz 60-240perc ↑**felület, jó vér- és nyirokáramlás, lipidoldak, bef: megoszlási hányados, párolgást gátlók. verejték-faggyúmirigyek, szőrtüszők (vízold molekulák felsz→ nyirokkeringés). liposzómához kötött gyógyszerek, lokális / sziszt hatás

**egyéb helyi:** **orr-, szemcsepp** (lehet sziszt orrspr: gyomrot kikerüli) parenterális felszívódás

**iv.: 0,5-1perc** lehet túl tömény (vérben, hígul), pH-ja lehet eltolódott (vér kiküszöböli), steril (fertőzésveszély)

**sc.:** **15perc-4nap** steril, izotóniás (hipertóniás csíp), pH-ja nem lehet eltolódott,

**im.: 10-20perc** izotóniás, pH-eltolódás nem lehet, steril

**eloszlás:** vér→ hatás helye

befoly: véráramlás, szerv vérellátás, fehérjekötés, kapill permeabilitás

1.nagy vérell (máj, vese, agy) 2.kisebb, ott feldúsul (izom, zsír) 3.1-2 redisztribúció

**kapill permeab:** szorosan záró (vér-agy,vér-plac,vér-here) trp-kel átjuthat, v lipofil membránon át: lipofilitás függvénye (gyulladásban változhat – tox mh), kemoszenz trigger zóna zárása nem tökéletes: hányáscsill, hánytatók. vannak efflux trp-ek!! (terápiás kudarc)

**feh kötés**: ürülést gátol→ hatást elnyújt. Szabad frakció hat *albumin:* savas vegy (2)-t szállít *globulin:* bázisokat szállít

feh kötő helyeinket gyszereink 50%-ban tudják telíteni

egyes gyszer (NSAID, szulfonamid) nagyon telítik→ dózist duplázva vérszint többszörös

2szer egyszerre: egyik telíti, másik leszorítja→ vérszint↑ (ha elim is↓: súlyos interakciók)

**eloszlási paraméterek:** vízterek: ec (interstic+vascul), ic, transzcell (plazma, ic, zsírszöv)

Vd: megoszlási térf = Dózis / Cpl (liter). Vd>össz víztér: raktározódik (csont, zsír)

ha Vd 5l, csak a vérben oszlott meg (túl nagy: Heparin, v erősen feh-hez kötött)

Vd: vér + interstic (icØ): poláris

Vd mindenhol megoszlik: elég lipofil

látszólagos megoszl hányados: (↑bb is lehet mint össz víztér) hipotetikus térfogat, ami a ha-t a plazmakonc-van megegyező konc-ban tartja.

**metabol:** kiürüléshez, hidrofillé tesz. hatástalanít, hatásossá tesz, toxikussá tesz

máj, vese, bőr, tüdő, bél **fázisI:** mol-n rekat csop (OH, epox, oxidál, dealkil, deHlg, oxid dezamin) **fázisII:** konjug (glukuronsav, szulfát, Me, Ac, glutation, AS) kell csoport + transzferáz enzim **enterohepat körf:** bélbe, baci dekonjug: visszaszív (nyújtott hatás:fogamzásgát) széles spekt AB írtja bacit, gyorsan ürül, foggát nem hat. újszülöttekben lassabb a glükuronizáció **enzimindukció:** időigényes, hatáscsökk (cigifüst, alkohol, Ar-szh, glükokort, antiepilept, antimikróbás) **enzimgátlás:** gyorsabb, kompet-nemkompet, mech alapú (öngyilkos). Vérszint↑ (tox)

**Kiürülés** Vese, tüdő, bőr, epe, nyál, tej, verejtékmirigy

**vese: forszírozott diurézis (mérgezésben):** amfetamin + sav puff (citrát, laktát)→ pH↓→ amfetamin protonálódik → nem tud visszaszívódni (gyorsabban távozik), ASA + báz puffer GFR: 130 ml/perc), 20.000 MT-ig, neg.nehezebb, fehérjekötött nem. fehérjékhez nem kötött, *szabad gyógyszermolekulák* kiválasztása (kis molekulák könnyebben, anionok nehezebben filtrálódnak) → gyógyszerkoncentráció-gradiens alakul ki a vér irányába aktív tubuláris szekréció PT leszedi a plazmakötött gyszereket, kompet gátolható, telíthető, befolyásolható. profenid gátolja (köszvény terápiája) passzív tubuláris reabszorpció pH-val befolyásolható, ionizált ürül, nem ionizált visszaszívódhat

**epével:** glükuronidok

**tüdőn keresztül:** gázok (ált anesztetik), illékony anyagok, alkohol, altatók. parciális nyomás → passzív diffúzió (légzésfrekv befoly)

**izzadság- és nyálmirigyek:** passzív diff: mirigyváladék/vér pH különbség, bázikus vegyületek

nyálmirigyek (fémes íz, rossz szájszag terápiás monitorozás) verejtékmirigyek: allergiás bőrreakciók

**emlőmirigy:** bázikus anyagok felgyülemlenek, újszülöttbe juthat / állat – tej – ember

**Cl TB (teljes test klírensz):** kiürülés sebessége és a plazma konc (gyszerre jell) közti együttható, ennyi liter plazmát tisztít meg a szervezet.

**Ürülés sebessége** = Cl TB x Cp lazma

**I/4** **GYÓGYSZERMETABOLIZMUS (I. IIfázisú reakciók)**

inaktivál / hatásossá tesz (prodrug → aktív metabolit) / toxikussá tesz (pretoxin → toxin)

vegyület kémiai szerk és fiz-kém tul-t változtatja meg (↑vegyület polaritását→ metabolit vízold ↑bb )

fő helye: máj (nem kizárólagos) ER: lipoid (beoldódott) vegyületek metabolizálódnak

**Metabolizációs enzimek:** több 100 kül enzim, azonos reakciót kataliz, de más a szubsztrátspecif

**I. fázis reakciók**: metabolikus transzformáció

Mikroszomiális (P450-függő) *oxidációk* ***CYP, FMO, MAO enzimek*** ER enzimei: kevert funkciójú oxidázok

* leggyakoribb: elsősorban a magas lipoid-víz megoszlási hányadossal rendelkező exogén vegyületek átalakítása
* OH-zés (mikroszom OH-láz) AR OH-zés: lidokain → m-hidroxi-lidokain *alifás OH-zés :* pentobarbitál → hidroxi-pentobarbitál
* epoxidképz: benzpirén→ benzpirénepoxid
* N-dealkil: diazepam→ nor-diazepam, O-dealkil:kodein→ morfin S-dealkil: S-metiltiopurin → nor-S-metiltiopurin
* oxidatív dezamin: amfetamin → fenilaceton
* N-oxid: 3-Mepiridin→ 3-Mepiridin-N-oxid S-oxid: Cl-promazain→ Clpromazin-S=O
* DeHlg: halotán → trifluorecetsav
* Etanol mikroszomális oxid: etanol → acetaldehid

Nem mikroszomális oxidációk: Mitokondrium, sejtplazma, NAD-kofaktor

* **Alkohol-dehidrogenáz:** etanol→ acetaldehid
* Aldehid-oxidáz: acetaldehid→ ecetsav
* Aromatizáció: ciklohexilkarbonsav-CoA→ aromás forma

*Redukció*s átalakulások: mikroszóma, sejtplazma

* bélbaktériumok redukciós enzimkészlete (O2 jelenlétében gátlódik)

*Hidrolízis:* sejtplazma

* enzim-komplexek: valódi és **pszeudo-kolinészteráz** csoport

**II. fázis reakciók,** konjugációk: enzimatikus, energiaigényes

* gyszer reaktív csop-i konj a szervezet nagy hidrofil endogén anyagaival (szintetikus átalakulások)
* ↓/Ø a hatást (kivétel: morfin-6-glükuronid)
* ↑ gyszerek vízoldékonyságát (kiürülést)

Glükuronidkonjugációk

* enzimek: UDP-glükuronil-transzferáz, β-glükuronidáz
* máj: ER → epe → bélcsatorna → széklet
* enterohepatikus körforgás
* újszülöttekben nincs, bilirubin metabolizmusa gátolt, lerakódik → Kern-icterus: idegrendszeri károsodás

Szulfátkonjugáció: gyorsan ürülő, vízoldékony vegyületek

* szulfotranszferáz (májsejt citoszol)

Metilezés: metildonor: S-adenozil-metionin

* metiltranszferázok (máj, tüdő, vese szövetében, ER, citoszol),

Acetilezés: máj, tüdő, vese, belek

* N-acetiltranszferáz: primer aminok N-acetilezése (kofaktor: acetil-KoA)

Aminosav-konjugáció: Gly-, taurin-, glutamin- és ornitinkonjugáció, ATP-igényes

Glutationkonjugáció: vizelettel ürül, májfunkciós próbára használják

**Enzimek anatómiai lokalizációja:** SER (CYP, FMO, UGT), Cp (alk-deH-áz), mtk (MAO), ec (észteráz)

**CYP-rszer:** MFO: kevert funkciójú oxidáz

CYP-450: NADPH-reduktáz / CYP-450-oxidáz, Fe-tart (katalizál), NADPH enzimhez kapcsolt (nagyEn-jú e-t szállít), elemi O2-t tud kötni, red-ni is tud, sejtmembránban vannak, faj/rassz-dependencia

**Metabolizáló Enzim indukció: ↑menny, ↓hatástart**

* induktor elhagyásával tox
* időigényes (génátírás, új fehérje szintézis, lebomlás)

**Induktorok:** Cigifüst, alkohol, Ar-szh, glükokortikoidok...

**Gátlás:** Hamarabb, mint indukció, lehet kompet, nem-, mech alapú (öngyilkos molekula), káros! (Vérszint nő, toxicitás nő)

**Metabolizáló Enzimindukció:**

* kulcsenzim: cit P-450 (CO-ot megkötve 450nm-nél van elnyelési maximuma)

CYP3A-család: gyógyszerek több, mint 60%-ának metabolizmusában vesz részt (CYP2D: 20%; CYP2C: 10%)

* cit P-450 menny egyes xenobiutikumoktól↑
* indukció: egyes vegyületek gyorsítják saját maguk vagy más vegyületek inaktivációját (máj ER)
* elhagyva az induktort még sokáig fennáll az indukció

P-450 terminológia

* osztály: CYP
* géncsalád (75db): CYP1 (40% analóg sorrend)
* alcsalád: CYP1A (50% analóg sorrend)
* egyedi enzim: CYP1A1

**enziminduktorok:** izoenzimet más-más módon indukál

* fenobarbitál: ↑mikroszomális fehérjeállomány, a P-450 mennyiség, benzpiren (dohányzás!): tüdő monoox enzimaktivit↑) kr alkohol: kicsi, hidrofób vegyületek és etanol metabolizm↑ szintetikus szteroidok

**xenobiotikus receptorok:** indukcióra képesek

* PXR (pregnán), CAR (konstitutív androstan), AHR (Ar-hidrogén:PAH-kre – daganatkeltő vegyületek – érzékeny)

**gyakorlati felhasználás**

* megváltoztatja az alkalmazott gyógyszer hatékonyságát
* méregtelenítő ≈ toxikus folyamatokat

terápiás felhasználás

* újszülöttkori sárgaság; Gilbert-kór (konjugálatlan hiperbilirubinaemia): epefesték konjugációjának fokozása
* CYP 1, 2, 3 géncsalád: gyógyszerek metabolizmusában vesznek részt (többi az endogén anyagok metabolizmusában)

**I/5** **Vérszintgörbék és farmakokinetikai paraméterek**

f.kin a gyógyszerrel a szervezetben történő folyamatokat vizsgál (felszívódás, eloszlás, kötődés, metabolizáció, kiürülés). Összefüggéseket keres, lehetővé teszi a gyógyszerhatás erősségének és időtartamának meghatározását.

Klinikai farmakológia: empírikus gyógyszeradagolás helyett racionális adagolás (egyéni szervezethez igazítva).

A gyógyszerek farmakokinetikai viselkedés leíró eljárások:

1. kompartment-analízis
2. nem-kompartment-analízis
3. fiziológiai – anatómiai farmakokinetikaimodell

A **kompartment-analízis** sebességi konstansokkal, egyenletekkel igyekszik leírni a gyógyszer-transzport törvényszerűségeit.

* szervezet: kompartmentek
* paraméterek = konstansok (egymás közti átjárhatóság, kiürülés)
* kapcsolat a paraméter és a plazma-koncentráció – idő görbe között
* új paraméter: megbecsülhető a hozzá tartozó plazma-koncentráció – idő görbe

A **nem-kompartment-analízis** a plazma-koncentráció – idő görbe alatti területből nyeri a kinetikai paramétereket.

* paraméterek könnyen meghatározhatók
* hátrány: nem jósolható a változás következménye

A **fiziológiás – anatómiai modell** a szervek egyedi gyógyszer-koncentráció változását vizsgálja.

**Farmakokinetika alapfogalmak:**

Eliminációs sebességi konstans (k): kiürülés sebességére utal (mennyiség / idő)

T1/2: az az idő, mely alatt a plazma-koncentráció a felére csökken (számos élettani tényezőtől függ)

* 1 kompartmentes modell esetén: 
* 2 kompartmentes modell esetén:  és 
* megoszlási térfogat: 

Clearance (Cl): az a folyadékmennyiség, ami egységnyi idő alatt teljesen megtisztul a gyógyszertől (ml / óra).



* AUC: plazma-koncentráció – idő görbe alatti terület  (biológiailag hozzáférhető)

A metabolizációtól függ, hogy adott vegyület milyen eloszlással és felezési idővel rendelkezik.

* a metabolitok képződési sebessége függ a véráramlástól és a máj állapotától
* enziminduktorok csökkentik a felezési időt

Eloszlási térfogat függ: a plazma-fehérjékhez való kötődéstől,adott szervben történő kumulációtól

Stady state (fenntartó adagolás): 5xT1/2 kell az eléréséhez. Ha dózist megduplázzuk, a hatásidő T1/2-vel nő.

fenntartó vérszint: gyakrabban szedve ↑bb lesz a vérszint, de nem lehet gyorsítani (5xT1/2)

akkumulációs szám: fenntartó adagolásnál hányszori a konc az egyszerihez képest? adagol gyak-tól és T1/2től függ. vérszint fenntart adagnál t időben / ua egyszeri adagolásnál.

**vérszintgörbék**

**kötődés (affinitás)**

**KD:** (disszoc konstans) ligandkonc, ami rp-kat 50%-ban telíti

disszoc ford arányos affinitással

**Y:** okkupancia (ligand által foglalt rp hányad [AR] /Rt

**okkupancia 50%** → KD = rszerben levő ligand konc

**rp aktiválódás→ biol válasz**

**ε:** spec aktiválási tényező

**S:** kezdeti rp aktiváció (stimulus) S = ε . Y

**kétállapot modell:** ligandok közt rp-állapot kötés szerint tesz különbséget (alap – aktivált)

teljes agonista: max aktiv rp-t ↓Y esetén is R\*>>R KD\*<<KD

parciális agonista: teljes Y esetén is csak max biol hatás töredékét váltja ki R\*=R KDegyensúlyt Øvált

antagonista: rp-hoz köt→ Øbiol válasz

inverz agonista: ford hatás (rp-nak konsti alapaktivitás (AR\*), ezt csökk. R\*<<R KD\*>>KD

**rp aktiváció:** agonista 1, parc agon 0-1, antagon 0, inv agon <0

**szöveti válasz: dóz-hatás összefüggések**

↑konc parc agon eredetileg beadott agonistát leszorítva a hatást↓

agonista nagy konc leszorítja antagonistát

rev antag jelenlét: agon hatás↓

irrev antag jelenlét: agon hatás↓↓↓. csak kicsi marad (tartalék rp-ok): 1-Yantag

**I/6 A GYÓGYSZERHATÁST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK**

* farmakokinetikai különbségek: eltérő koncentrációban jelenik meg a hatás helyén; minél intenzívebben „avatkozik be” a szervezet a gyógyszer sorsába, annál változékonyabb lehet a hatás (first pass: 95→90%, gyógyszermennyiség 5→10%!)
* farmakodinamikai különbségek: eltérő mértékű fiziológiai válasz

**életkor**

*csecsemő és gyermekkor*

* kevésbé savas gyomor (penicillin per os jobban felszívódik)
* gyomorürítés késleltetett (1-180. nap: rendszertelen bélmozgás)
* alacsonyabb plazmafehérje kötődés (digoxin 3-szor több a szívizomsejtekben)
* eloszlási térfogat: vízben oldódó gyógyszereké nagy, zsírban oldódóké kicsi
* kevesebb metabolizáló enzim: glükuronidáció 3. év alatt alacsony (morfin, klóramfenikol toxikus), oxidatív reakciók: 1-5. nap nincs, alkohol-dehidrogenáz: 5. évig alacsony, szulfatálás megszületéskor magas
* anyagcsere ~ testfelület:  vagy 
* receptorérzékenység (morfin: 0,7 felnőttadag; fenobarbitál: 2-3 felnőttadag)
* fokozottan toxikus gyógyszerek: aspirin ( Reye-szindróma: májnekrózis → halál), glükokortikoidok (növekedést gátolják), dopamin-antagonisták )extrapiramidális tünetek), szulfonamidok (sárgaság – chemicterus), tetraciklinek (12. év alatt csontba, fogba beépülnek)

*terhesség*

* testtömeg 43%-ban megnő, szüléskor hirtelen csökken
* CYP2D0-indukció
* Plazma-albumin:50-266%
* Leggyakrabban szedett gyógyszerk: antihipertenzív szerek, antidepresszánsok, asztma-gyógyszerek

újszülött

* mikroszomális enzimaktivitás éretlen, metabolizáció Szulfatálás
* vese kiválsztás: 20%

*öregkor* (időskor >65 év)

* csökkenő funkciók: vese funkciója romlik (→ elhúzódó hatás, T1/2 nő, kumuláció), szövetek víztartalmának csökkenése (→ Vd csökken), érzékszervek: hallás, látás (nehezen követi az utasításokat), szellemi problémák
* alvászavar: altatók paradox hatása (alvás közben megfőz)
* székrekedés: lassabb felszívódás, fokozott gyomorirritáció
* receptorérzékenység
* gyógyszer-interakciók

**betegség** *szervezet állapota*: lázcsillapítók lázra hatnak; digitoxin hipertrófiás szívizomzatra hat

* *májbetegségek*: csökken a gyógyszerek lebomlása
* *vesekárosodás*: kiürülés elhúzódása (hatásfokozódás)

**hormonok** (nemi jelleg hatása)

* eltérő megbetegedés, toxicitás és hatás
* androgének, tiroxin, noradrenalin, terhesség (glükuronid- és szulfát-képződés gátolt), antikoncipiensek (gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása)

**táplálkozás**

* tartós éhezés: gyógyszermetabolizáló enzimek működése csökken
* MAO-bénítók + sajt: hypertóniás krízis (sajtreakció)

**genetikai tényezők (farmakogenetika**) gyógyszermellékhatások: látens enzimanomáliák + kémiai anyag → manifesztálódik

**gyógyszerhatás időszakos ingadozásai** (kronofarmakológia)

* évszaktól és napszaktól függő változások
* kiválasztás (*kronofarmakokinetika*): nappal erőteljesebb (kiv.: gyenge bázisok éjjel jobban ürülnek)
* *kronofarmakodinámia*: orális antidiabetikumok reggel, hörgőtágítók délután a leghatékonyabbak

**tolerancia** farmakológiai hatás ismételt adagolás után csökken

* *kereszttolerancia*: morfin huzamos adagolása után egyes szintetikus kábító-fájdalomcsillapítók hatékonysága is arányos mértékben csökken
* *farmakokinetikai tolerancia*: a biotranszformáció enzimindukció révén fokozódik (barbiturátok)
* *farmakodinámiai tolerancia*: receptorok/ effektorok érzékenységének csökkenése (morfin)
* *akut tolerancia* (tachyphylaxia): vegyület hatása endogén anyag felszabadulásához kötött (raktár-kiürülés!)

**dependencia, habituáció és addikció**

* *gyógyszermegszokás (habituáció*): a szer hiányát érzi, he nem szedi rendszeresen
* *gyógyszerhozzászokás (addikció*): krónikus gyógyszerszedési állapot, a gyógyszer által kiváltott hatás fontossá válik, kényszert érez a bevételre; súlyos elvonási tünetek (szomatikus vagy fizikai dependencia)
* pszichés dependencia: kokain, amfetamin-származékok
* pszichés + szomatikus dependencia: opioidok, barbiturátok, alkohol

**idioszinkrázia (gyógyszerallergia)** a gyógyszer a szokásostól minőségileg eltérő hatást vált ki (metabolizáló enzim defektusa, immunológia mechanizmusú gyógyszerallergia)

* *allergiás reakció*: gyógyszer ismételt alkalmazásakor fordul elő
* *keresztezett allergia*: a szervezetet előzetesen hasonló szerkezetű allergén szenzibilizálta

**placebo**

* *pszichoterápia*: beteg közérzetés, szubjektív állapotát befolyásolja
* *aktív placebo*: erős érzékszervi ingerületet kiváltó anyag (szuggesztív hatás)
* *klinikai farmakológia*

I/7 **GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK**

Kis terápiás szélességű gyógyszerek: orális antikoag, antiepilept, antiarrhithm, daganatellenes kemo, immunszupr, Li-carbonate, antidiabet

**Farmakokinetikai interakciók**

Felszívódás GI-ből csökken:

* oldhatatlan komplex képződésekor:
  1. antacidok (Fe, Ca, Al, Mg) - tetracyclin, fluoroquinolonok, bisphosphonatok,
  2. sucralfat – digoxin, fluoroquinolonok, ret.theophyllin
* csökkent kioldódás miatt:
  1. antacidok, H2 antagonisták, PPI – ketoconazol, itraconazol
* efflux trp (MDR1/P-glikoprotein) indukciója:
  1. rifampicin, orbáncfű (hipericin) – digoxin, fexofenadin

Felszívódás GI-ből fokozódik:

* efflux trp (MDR1/P-glikoprotein) gátlása
  1. ciclosporin – statinok
  2. diltiazem, grépfrút dzsúsz – digoxin, tacrolimus

Felszívódás sebessége GI-ből csökken:

* gyomor ürülését lassító szerek hatására (opiátok, atropin)

Felszívódás sebessége GI-ből fokozódik:

* gyomor ürülését gyorsító szerek hatására (metoclopramid, erythromycin)

Eloszlás:

* leszorítás plazma / szöveti kötőhelyről, szabad gyszerkonc *átmenetileg* nő, gyorsan lesz új steady state, kivéve, ha a leszorított szer eliminációja is lassul
* leszorított szer toxicitása nőhet
  1. ASA, NSAID – methotrexat, phenytoin
  2. Szulfonamidok – bilirubin
  3. Verapamil, propafenon, amiodaron – digoxin
* versengés aktív transzportért, átjutás a vér-agy gáton
  1. levodopa – magas fehérjetartalmú táplálék

Metabolizmus: gyorsul **enziminduktorok** jelenlétében (ált hatás csökken, de fokozhat toxicitást)

* induktorok az enzimfehérjét kódoló gén átírását fokozzák (hatásuk késleltetett)
  1. rifampicin – orális fogamzásgátlók
  2. phenobarbital – kortikoszteroidok
  3. carbamazepine – orális antikoagulánsok
  4. phenytoin – theophyllin
  5. hypericum perforatum – DHP Ca-antagonisták
  6. alkohol (krónikus) – simvastatin
  7. dohányzás – verapamil, midazolam
* lassul **enzimgátlók** jelenlétében (ált hatékonyság, toxicitás is nő, kiv: profarmakonok)
* kompetitiv vagy tartós inaktiválás (hatás viszonylag gyorsan megjelenik)
  1. **enzimgátlók:** ketoconazole, itraconazole, HIV proteáz gátlók, ciclosporin (CYP3A4), grépfrút dzsúsz, erythromycin, clarithromycin, SSRI (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, sertralin), cimetidin, amiodarone, ciprofloxacin, norfloxacin (CYP1A2), alkohol (akut)
  2. **befolyásolt szerek:** TCA, antipszichotikum, Ca-antagonista, daganatellenes, orális antikoaguláns, statinok, antidiabetikum, ciclosporin, theophyllin
* allopurinol – azathioprin, mercaptopurin
* disulfiram – warfarin, alkohol
* metronidazol – warfarin, alkohol
* MAOI – pethidin
* Sebessége vált hemodin hátásra (májkeringés csökk – csökk first pass): β-blokkolók

Kiürülés vesén át:

* megváltozott fehérjekötődés – filtráció
* tubuláris szekréció (aktív trp) gátlása
* vizeletáramlás és / vagy pH megváltozása
  1. NSAID, penicillinek, cephalosporinok – methotrexat
  2. Diuretikumok – litium
  3. Verapamil, itraconazole, clarithromycin – digoxin
  4. NSAID - diuretikumok

**Farmakodinámiás interakciók**

* **antagonista hatás**
  1. β-blokkolók – salbutamol
  2. levodopa – antipszichotikumok
  3. orális antikoagulánsok – K-vitamin
  4. NSAID – diuretikumok, vérnyomáscsökkentők
* **additiv vagy szinergista hatás**
  1. antihipertenzív gyszerek – antipszichotikumok
  2. antikolinerg szerek – antipszichotikumok
  3. kurare – aminoglikozidok
  4. I.gen antihisztaminok – etanol
  5. Benzodiazepinek – etanol
  6. Orális antikoagulánsok – ASA, NSAID
  7. K-ürítő diuretikumok – digoxin, amiodaron

MAO-gátlók – efedrin, tiramin, fermentált sajtok, vörösbor

**I/8** **Gyógyszerek mellékhatásai**

* súlyosan káros hatásokért gyakran felelős csoportok:

antimikróbás szerek, véralvadásgátlók, diuretikumok, ASA, digoxin, NSAID, szteroidok, antidiabetikumok

Káros gyógyszerhatások típusai

**A:** előrejelezhető, dózisfüggő, előfordulás nagy, mortalitás kicsi, kezelés: beállítás

**B:** nem előrejelez, nem dózfüggő, előfordulás ritka, mortalitás nagy, kezelés: abbahagyás

**C:** krónikus

**D:** késleltetett

**E:** használat után megjelenő

* hepatotoxicitás: paracetamol, isoniazid, halothan, chlorpromazin, androgének, methotrexat
* nephrotoxicitás: NSAID, ACEI, ciclosporin, penicillamin, captopril
* carcinogén hatás: genotoxikus / epigenetikus carcinogének
* teratogenitás: citotoxikus szerek, retinoidok, nehézfémek, görcsgátlók, warfarin

teratogén kategóriák:

A: nem teratogén, bizonyítottan

B: állaton nem teratogén, vagy ha igen, emberen bizonyítottan nem

C: állaton garantált teratogén, csak indokoltan

D: nagyvalószínűséggel károsít, ritkán mégis adják (antiepilept: phenytoin, carbamazepin,

Valproát, tetracyclinek, lithium, warfarin)

X: SOHA (thalidomide, etanol, retinoidok, methotrexat, alkilálószer, ACE-gát, AT1-rp-blokk,

rubeola, fog.gát:ösztradiol, androgének, leflunomide)

gyógyszerallergiák:

1. anafilax shock: penicillin, streptokinaz, Asn-áz, ACTH, insulin, heparin, helyi érzést
2. hemolitikus anaemia: methyldopa, szulfonamidok
3. thrombocytopenia: kinin, heparin, szulfonamidok
4. agranulocytosis: fenilbutazon, carbimazol, clozapin
5. aplasztikus anaemia: chloramphenicol, allopurinol, arany
6. szérumbetegség: penicillin, phenytoin
7. autoimmun betegség: SLE (dihydralazin)
8. májkárosodás: halothan, enfluran
9. bőrkiütések: AB
10. porphyria: phenobarbital, ösztrogének, szulfonamidok
11. hemolitikus anaemia: primaquine, szulfonamidok
12. hyperpyrexia: halothan, suxamethonium
13. methemoglobinemia: szerves nitrátok, nitritek

**Receptor:** spec felismerő része, kém kommunik után jelátviteli folyamatot aktívál. Nincs absz specif, molekula máshova is kötődhet (mh)

**Másodlagos kötőhely:** mellékhatásokért felelős

**Mellékhatások kialakulhatnak:**

* + Metabolizmus során – toxikus metabolit keletkezik (metoxiflurán: vese, halothan: máj)
  + barriertulajdonság gyulladásban változhat: toxikus mh,
  + anya gyógyszere placentán át magzatot károsíthatja

súlyosan károsító gyógyszerhatásokért gyakran felelős gyógyszercsoportok:

* véralvadásgátlók + antimikróbás szerek, diuretikumok, NSAID, digoxin, szteroidok, antidiabetikumok

a gyógyszerkipróbálások, forgalomba hozatali eljárások célja:

* gyógyszer állandóságának, hatékonyságának, relatív biztonságosságának biztosítása
* veszélyek azonosítása (legalább 3 betegnél kell jelentkezni a mellékhatásnak ahhoz, hogy összefüggést vonjanak: spontán visszajelzés fontossága)

káros gyógyszer-hatások lehetőségét növeli:

* OTC készítmények (orvos tudta nélküli hibás alkalmazás)
* gyógyszerszedési hibák (előírástól eltérő szedés, nem beszedés)

**Káros gyógyszerhatások jellemzői**:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | A | B | következtetés |
| Előrejelezhető | igen | Nem | farmakológiai ismeret |
| Dózisfüggő | igen | Nem | kvantitatív |
| Előfordulási gyakoriság | nagy | Kicsi |  |
| Mortalitás | kicsi | Nagy |  |

A: jó → adagolás beállítása

* okai: túladagolás, farmakológiai mellékhatás, másodlagos gyógyszerhatás, PK- és PD-paraméterek megváltozása

B: nem jó → kezelés abbahagyása

* okai: direkt toxicitás (citotoxicitás, karcinogenitás, teratogenitás, mutagenitás), immun-reakciók, genetikai eltérés, gyógyszerészi eltérés (bomlástermék, szennyeződés)

**Gyszercsoportok mh-ai:**

Psy-mim: aszthmás roham Psy-lit: kipirulás, szívfrekv↑,látászavar, székrekedés, vizeletretenció, midriázis (glaukómaveszély), szájszárazság, bőr- Sy-mim szívfrekv↑, vny↑, midriasis, hcs remegés, székrekedés, foly retenció, impotencia, KIR: szorongás, félelemérzet, görcsöket okozhat, *centr vny csökk szerek*: szedáció Sy-lit: *centr vny csökk szerek:* szedáció, *α2 is gát:* éren kívül is preszin neg feedback, *α1 is gát*: vny↓, ájulás, szédülés, ortosztatikus hipotónia, aszthmás roham, fáradtság (izomperfúzió↓), vc↓, hideg végtagok, KIR: rémálmok, lipidprofil romlik Helyi érzéstelenítők: szív: (-) trophatások, ér: vazodilatáció Ópioidok: szedác, légzésdepr, dependencia, tolerancia, hányás, miózis, eufória, obstipáció neurolept: EPS, hiperprolaktémia, hypotenzio, hízás, antimuszkarin-hatás, májkárosodás, bőrkiütések, fotoszenzitivitás, aggranulocitózis, leukopénia

**I/9 Psy izgatók**

**ered:** cranio-sacralis **pre-post:** hosszú-rövid **TM:** ACh **Rp:** nACh (ligandfüggő kationszel (Na) ioncsatorna). mACh (7-TM G-prot kapcs )

**M1**: **Gq**-feh, **IP3**/DAG - **Ca2+-jel** (depolar, kontr) gyomor sejtek, neuronok);

**M2**: **Gs**-feh, **adenilát-cikláz** aktiválás - **cAMP↑**, szívben **K+-csat** nyit; (hiperpolar) szív, preszinaptikus

**M3: Gq**-feh, **IP3**/DAG - **Ca2+** jel depolar, kontr) simaizom GI, tüdő, húgyút (mirigyek, bronchus, endothelfelszínen (de az ereknek nincs Psy beidegzése)

az **M4** (cAMP), **M5** (IP3)valószínűleg KIR-ben

**ACh szintézise**

kolinerg végkészülék: **kolin** és **acetil-KoA** *kolin-acetil-transzferáz* (*CAT*). kolint vérplazmából ún. **nagy affinitású kolin-trp-rendszer (**kolinerg neuronokban Na+-kotranszporter.

* + Kolin: táplálék, ACh reuptake.
  + acetil-KoA: mtk, glukózmetabolizmus
  + kolin + acetil-KoA **észterkötés**
  + ACh:H+ cseretranszporter, vezikulákban raktározódik, ATP-vel.

**Kolinerg neuronok:** 1. KIR. 2. Vegetatív ganglion.sy és psy ganglion preganglionáris rostok, N-ACh rp 3. PSY posztgangl rostokm-ACh rp. 4. Egyes sy posztgangl rostok.Sy: kolinerg neuronok (verejtékmirigyek). 5. NMJN-ACh rp

**ACh-E** kolinerg szinapszisokban ACh hidrolízisét végzi 2 lépésben.

**A kolinerg TM befolyásolásának lehetőségei:** preszin serk/gát, posztszin serk/gát

**Hatások:** HCl szekr, si kontr miasth gravis, curare antagonista, mirigyszekréció xerostomia, KIR: tremor, hőháztartás vált, Alzheimer, szív: neg trop, GI: motilitás, szekréció fokoz, sphincter lazul, epe-húgy: kontrakció paralitikus ileus (hólyaghűdés), szem: m.ciliaris,-sph pupillae kontr, miosis glaucoma, tüdő: bronchus kontrakció, hcs: dilatáció erek: beidegzés nincs (NO) értágulat preszin: M2: neg feedback

**Kolinerg izgatók**

(sy és psy) serkentik, ganglion stimulálók, nem használják

**sy:** vasoconstr, tachycardia, hypertensio, **psy:** bélmotilitás fok, nyál-, bronchusszekr fok

**PSy-mimetikumok**

**hatás:** értágulat, vny csökk (NO), pulzusgyérülés, szív hatásfok javul, Nyál-, gyomornedv-, hasnyál termelés, híg / sok, erekció (NO szabadgyök) **mh:** aszthmás roham

**direkt kolinerg izgatók** Kolin észterek: ACh: nem szel (n-m), észteráz bontja diagnosztikára Metacholin: Hatása hosszabb, rezisztensebb enzimre, **csak muszkarinos** hatás Carbachol: enzimrezisztens, **nikotinos és muszkarinos** rp-n is hat. **glaucoma**, p**ostoperativ ileus,** neurológiai **vizeletürítési zavar** Bethanechol: enzimreszisztens, **csak muszkarinos** hatás. **glucoma**, **paralyticus,** nyáltermelés stimulálására alkaloidok: (muszkarin 4’amin, légyölő galóca mérge. **Csak muszkarinos** hatás terápiás Ø.) pilocarpin: glaucoma, xerostomia (GI-re nem annyira hat)

**indirekt kolinerg izgatók – rev kolinészteráz gátlók** a receptorokon Ach-akkumulációt okoznak terápiás indikációk:glaucoma, paraliticus ileus, hólyaghűdés (M-receptor: hosszabb narkózis után: GIT motilitása csökken), atropin-mérgezés (M-receptor), m.gravis (N-receptor), kurare-antagonizálása (N-receptor), Alzheimer-kór (Rivastigmin, Donezepil)

Edrophonium (nem kov, rövid hatás **Kompetitív** gátolja ACh hidrolízisét. Hatása rövid (2-10 perc) miasthenia diagnosztizálás Physostigmin (3’amin, KIR / PIR hatásai egyaránt vannak.) Atropin mérgezésre glaucomára, paraliticus ileusra is lehetne Neostigmin, pyridostigmin, Ambenonium (kvaterner, KIRØ) myasthenia gravis, curare antagonista Ecothiopat (irrev P-észter, regenerálható) glaucoma lokális hatás Donepezil, Rivastigmin, Galantamin (KIR spec, reverz, Alzheim) Pralidoxim enzim reaktiváló

**Irreverzibilis acetilkolinészteráz bénítók (indirekt kolinomimetikumok)**

Alkilfoszfátok (organofoszfátok).Rovarírtók és harci gázok Az enzim szubsztrátjai, melyek foszforilálják az aktív centrumot. A foszforiláció ugyan irreverzibilis, de két lépésben történik:

**Glaucoma:** szem belnyomása emelkedik (10-15 Hgmm-ről a 2-3-szorosára)

* mechanizmus: csarnokvíz nem tud elfolyni (m.ciliaris ernyedt) → retina-károsodás, -leválás, vakság

terápia: m.ciliaris összehúzódása (paraszimpatomimetikum / szimpatikus β-receptor gátlása)

* PILOCARPIN (Humacarpin, Pilogel)
* CARBACHOL
* TIMOLOLUM (Arutimol, Cusimolol, Timoptic): β-gátló
* BETAXOLOL (Betoptic): β-gátló
* LEVOBUNOLOLIUM (Vistagan liquefilm): β-gátló

akut glaukómás roham:

* PILOCARPIN + FIZOSZTIGMIN (0,25%)

**I/10** **KOLINOLITIKUMOK.**

**ered:** cranio-sacralis **pre-post:** hosszú-rövid **TM:** ACh **Rp:** nACh (ligandfüggő kationszel (Na) ioncsatorna). mACh (7-TM G-prot kapcs )

**M1**: **Gq**-feh, **IP3**/DAG - **Ca2+-jel** (depolar, kontr) gyomor sejtek, neuronok);

**M2**: **Gs**-feh, **adenilát-cikláz** aktiválás - **cAMP**-szint nő, szívben **K+-csat** nyit; hiperpolar) szív, preszinaptikus

**M3: Gq**-feh, **IP3**/DAG - **Ca2+** jel depolar, kontr) simaizom GI, tüdő, húgyút (mirigyek, bronchus, endothelfelszínen (de az ereknek nincs paraszimpatikus beidegzése)

az **M4** (cAMP), **M5** (IP3)valószínűleg KIR-ben

**ACh szintézise**

kolinerg végkészülék: **kolin** és **acetil-KoA** *kolin-acetil-transzferáz* (*CAT*). kolint vérplazmából ún. **nagy affinitású kolin-trp-rendszer (**kolinerg neuronokban Na+-kotranszporter.

* + Kolin: táplálék, ACh reuptake.
  + acetil-KoA: mtk, glukózmetabolizmus
  + kolin + acetil-KoA **észterkötés**
  + ACh:H+ cseretranszporter, vezikulákban raktározódik, ATP-vel.

**Kolinerg neuronok:** 1. KIR. 2. Vegetatív ganglion.sy és psy ganglion preganglionáris rostok, N-ACh rp 3. PSY posztgangl rostokm-ACh rp. 4. Egyes sy posztgangl rostok.Sy: kolinerg neuronok (verejtékmirigyek). 5. NMJN-ACh rp

**ACh-E** kolinerg szinapszisokban ACh hidrolízisét végzi 2 lépésben.

**A kolinerg TM befolyásolásának lehetőségei:** preszin serk/gát, posztszin serk/gát

**Hatások:** HCl szekr, si kontr miasth gravis, curare antagonista, mirigyszekréció xerostomia, KIR: tremor, hőháztartás vált, Alzheimer, szív: neg trop, GI: motilitás, szekréció fokoz, sphincter lazul, epe-húgy: kontrakció paralitikus ileus (hólyaghűdés), szem: m.ciliaris,-sph pupillae kontr, miosis glaucoma, tüdő: bronchus kontrakció, hcs: dilatáció erek: beidegzés nincs (NO) értágulat preszin: M2: neg feedback

**kolinolitikumok:** A psy végkészülékben az ingerületáttevődést gátolják (M-receptor-antagonisták).

**szem:** mydriasis (szemfenékvizsgálat), iritis (szívárványhártya-gyulladás)

**szív:** poz hatás, M2-gátlás szűnés→ Ach-felszab gát→ vágusztónus felfügg→ **mh:** tachycardia, vny↑ (nagyobb adag után vny↓) infarktus

**GIT:** ↓gyomor-, hasnyálmirigy-, bélnedv-szekr, HCl szekr↓ (nem szel M) ulcus, si-görcsoldók, ↓hányingert, hányást, görcsoldók hasmenés, hasi műtét, epe/vesekő: morfin+atropin

**húgyutak:** ellazulnak késztetéses inkontinencia

* Bu-SCOPOLAMIN, METILHOMATROPIN epekő, vesekő (kólika)
* akut fázis: morfin + atropin (vágusz-izgatást gátolja)

**antiasztmatikumok** (si görcsoldók) bronchus tágul asthma bronchiale

* IPRATROPIUM (Atrovent, Berodual)
* HYOSCYMIN, SCOPOLAMIN (Solvasthin: + effedrin, koffein, teofillin: szekréciót csökkentik, nehezen távozik)
* β2-rp-agonisták (nincs szekréció↓ hatásuk)

**KIR:** tremor gátlál Parkinson-kór: nyálelválasztást csökkentő készítmények

**narkózis** premedikáció: aspiráció veszélye

**TBC**-sek éjjeli izzadása

laktációt csökkentik

**KIR** hányáscsillapítók**:** tengeri- és légibetegség

**Mellékhatások:** bőrerek tágulnak,kipirulás, szívfrekv↑, látászavar (cycloplegia, micropsia, diplopia, photophobia ) torokszárazság, szomjúság, fotofóbia, vizeletretenció, obstipáció, csarnokvíz elfolyás romlik (midriázis: glaucoma veszély)

**Kontraindikáció:** glaucoma

**gyógyszerek:**

nem szel, KIR is: Atropin infarktus, szemfenékvizsg, iritis, hasi műtét, si görcsoldó, aszthma, készt inkontinencia, hányás, parkinson Homatropin: pupillatágító (atropinnál rövidebb hatás) Scopolamin (KIR) bódít, majd izgat

Helyi mydriaticum: Cyclopentolat, Tropicamid

Nem szel, kvat: Methylhomatropin (GI görcs), Butylscopolamin

kvaterner, inhalációra: ipratropium, Tiotropium

KIR szel(Parkinson): Benztropin, Biperiden, Metixen, Procyclidin

helyi mydriaticum: Cyclopentolat, Tropicamid

urológia: Oxybutinin, Tolterodin, Darifenacin, Solifenacin

M1 szel antag: Pirenzepin

M2 szel antag (n is): Gallamin

M3 szel antag: Darifenacin inkontinencia

**I/11 Sy-mimetikumok**

**Ered:** thoraco lumbális **Pre-post:** rövid – hosszú **TM:**NA (A) **Rp:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| receptor | mechanizmus | Hatás |
| α1 | Gq:PLC,IP3↑, DAG↑, [Ca2+] ↑ | depol, kontr: ér si-kontr, méh, máj, szem vny↑, mydriázis, méhkontr collapsus veszély, shock, helyi érz mellé, nátha, szívműködés (reflex bradycardia) lassul |
| α2 | Gi: adenil-cikláz, cAMP ↓ | K-csat nyit, hiperpol: (-) feed back: TM-felszab↓ bélizomernyed, inzulin szekr gát |
| β1 | Gs:adenil-cikláz, cAMP ↑ | L-csat-foszf → szívizomerő↑, poz trop, reninszekr |
| β2 | Gs:adenil-cikl,cAMP↑ | (+) feedback: si-relax (tüdő, méh, ér, hcs tremor) vny↓, hörgőtág, méhelernyedés, perifériás tremor, hisztamin felszab gátlás |
| β3 | Gs:adenil-cikl,cAMP↑ | szírsejtek: lipolízis |

**α-receptorok:** általában serkentők (α1, α2, serkentő érpályában, α2: gátló GIT-ban (preszinaptikus membrán, (-) feed back)

**β-receptorok:** ált gátlók (β1: serk szívizomban, β2: érpálya (koronáriák), tüdő (bronchodil), HCSI (relax), preszin membrán: (+) feed back)

**Hatások:** Szív:β1: poz trópokGI:α1-2, β2: motilitás, szekréció csökken, sphincter kontrEpe, húgy:relaxációSzem:beidegzés nincs, vérből: m.ciliaris (β) m.sph pup (α) dilat Tüdő: beidegzés nincs, vérből: (β2) bronchus relaxáció aszthma, COPDHcs: beidegzés nincs, (β2) kontrakcióErek:α1-2: kontrakció, β2: relaxáció (koronáriák)Méh:simaizom (β2) relaxáció koraszülés ellenPreszin:β2: poz feedback < α2: neg feedbackAcs:(α,β is) nő, glikogenolízis, vc nő, zsírbontás, szabad zssavtart nő

**monoaminerg TM-ek:**

1.DOPAMIN: Tyr-ból DA-erg neur-ban, ill A/NA szintézis im-e

D1-D5 (Gs), D2-D3-D4 (Gi) Rp-okon hat

KIR neuroTM

2.NA: kromaffin vezikul-ban szint Dopaminból, α β-rp-on hat, szimp posztgangl neuroTM, KIR-ben normál hangulatért felel.

Tyr – tirozin-OH-láz – L-DOPA – dopa-dekarboxiláz – D – kromaffin vezikula felveszi, D-β-OH-láz – NA (mvv-ben vezikulából ki, feniletianolamin-N-Me-transzferáz – A)

Sorsa: 1.kapcs pre/postsin rp-hoz, 2.reuptake (I) (Økokain, TCA) visszaveszi, 3.mtk-hoz kötött MAOoxidálja (A:NA, 5HT, B:feniletilamin), 3.postszin COMT metilálja (uptakeII) 4.kevés vérrel/nyirokkal el

3.A: mvkv-ben kromaffin vezikulából kikerült NA-ból szint, sy hormon, α β-rp-on hat

4.5HT: KIR-ben szint Trp-ből, 5OH-triptamin=szerotonin, alvás-ébrenlét, hangulat, táplfelv szabályozás, heterogén rp-populáció, heterogén hatás.

**hatékonysági sorrend:** α-rp: NA > A > izopren β-rp: izopren > A > NA. tüdő, HCSI: nincs szimpatikus beidegzés (nincs adrenalin)

**izoprenalin** (nem szelektív): β2 → bronchodil → légzés javul, β1 → izgató: tachycardia

1.preszinaptikus serkentés (indirekt szimpatomim: epedrin, tyramin, amphetamin)

2.reuptake gátlás (indirekt szimaptomim: TCA, cocain)

3.MAO gátlás (indirekt szimaptomim: Deprenil, selegilin, moclobemid)

4.felszab serk preszin heterorp-ok izgatása: M1-ACh, preszin β2

5.neg-feedback gátlás: yohimbin

6.aspecifikus preszin serkentés: Ca2+ (ic Ca-konc emelés – degranuláció)

**Sy-mimetikumok:** α- és β-rp agonisták, NA-felszab fokozó: **indirekt ható** sy-mimetikumok (amfetamin, metamfetamin, efedrin, norefedrin, tiramin), **uptake-gátlók** (kokain, TCA)

|  |
| --- |
| **Gyszerek: α,β rec agonisták (NA, A hatás)** |
| endogén katecholaminok |
| Adrenalin (Tonogen): kollapszus, helyi érz tox↓(felszívódás lassítása), nátha, orrvérzés, kötőhártya gyull, |
| vny növel (β2,α1-2): reflex vagus izg: pulzus gyérül, poz tróp szívmegállás (DE! szív O2-fogy↑), akut asztmás roham GIT: szekréció és motiltás-csökkentő, záróizmok tónusát növeli, veszélyeztetett terhesség: koraszülés ellen **mh:** szív O2-fogy↑, vny↑, szívfrekvencia-↑ **kontraind:** tachycardia, hypertonia, aritmia |
| Noradrenalin α1-2, β1 hatások β2 gyenge: aszthma bronch-ban NEM |
| nem szel α agon: nazalis dekongestans: Xylometazolin, Tramazolin |
| Oxymetazolin, Tetryzolin, Tramazolin |
| szel α1 agon: Phenylephrin orális nazalis dekong (mh-ok) |
| szel α2 agon: Clonidin glaucoma, migrén profilax Guanfacin, Methyldopa vny csökk |
| szel + KIR imidazolin agon: Moxonidin, Rilmenidin |
| szel β1 agonisták: Dopamin kardiogén shock, infarktus, perikarditis (PTF nő) |
| Dopbutamin szívelégtelenség (vazodil + PR csökk, PTF nő) |
| nem szel β(1-2) agonista: Izoprenalin Adams-stokes, asthma bronch |
| szel β2 agonisták: asthma, COPD, koraszülés Orciprenalin, Salbutamol, |
| Terbutalin, Fenoterol, Salmeterol, Clenbuterol, Formoterol |
| Hamis transzmitter: Metildopa terhességi magas vny |
| **indirekt szimpatomim (NA felszab fokozók)** |
| (Meth)amphetamin, (Nor/pszeudo narkolepsia, hiperaktív)ephedrin nátha, |
| tyramin, Oxedrin ájulás, Mydodrin stressz inkontinencia Ca jel nélkül, KIR hatás is |

**I/12 Sy-litikumok**

**Ered:** thoraco lumbális **Pre-post:** rövid – hosszú **TM:**NA (A) **Rp:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| receptor | mechanizmus | Hatás |
| α1 | Gq:PLC,IP3↑, DAG↑, [Ca2+] ↑ | depol, kontr: ér si-kontr, méh, máj, szem vny↑, mydriázis, méhkontr collapsus veszély, shock, helyi érz mellé, nátha, szívműködés (reflex bradycardia) lassul |
| α2 | Gi: adenil-cikláz, cAMP ↓ | K-csat nyit, hiperpol: (-) feed back: TM-felszab↓ bélizomernyed, inzulin szekr gát |
| β1 | Gs:adenil-cikláz, cAMP ↑ | L-csat-foszf → szívizomerő↑, poz trop, reninszekr |
| β2 | Gs:adenil-cikl,cAMP↑ | (+) feedback: si-relax (tüdő, méh, ér, hcs tremor) vny↓, hörgőtág, méhelernyedés, perifériás tremor, hisztamin felszab gátlás |
| β3 | Gs:adenil-cikl,cAMP↑ | szírsejtek: lipolízis |

**α-receptorok:** általában serkentők (α1, α2, serkentő érpályában, α2: gátló GIT-ban (preszinaptikus membrán, (-) feed back)

**β-receptorok:** általában gátlók (β1: serkentő szívizomban, β2: érpálya (koronáriák), tüdő (bronchodilatáció), HCSI (relaxáció), preszinaptikus membrán: (+) feed back)

**Hatások:** Szív:β1: poz trópokGI:α1-2, β2: motilitás, szekréció csökken, sphincter kontrEpe, húgy:relaxációSzem:beidegzés nincs, vérből: m.ciliaris (β) m.sph pup (α) dilat Tüdő: beidegzés nincs, vérből: (β2) bronchus relaxáció aszthma, COPDHcs: beidegzés nincs, (β2) kontrakcióErek:α1-2: kontrakció, β2: relaxáció (koronáriák)Méh:simaizom (β2) relaxáció koraszülés ellenPreszin:β2: poz feedback < α2: neg feedbackAcs:(α,β is) nő, glikogenolízis, vc nő, zsírbontás, szabad zssavtart nő

**monoaminerg TM-ek:**

1.DOPAMIN: Tyr-ból DA-erg neur-ban, ill A/NA szintézis im-e

D1-D5 (Gs), D2-D3-D4 (Gi) Rp-okon hat

KIR neuroTM

2.NA: kromaffin vezikul-ban szint Dopaminból, α β-rp-on hat, szimp posztgangl neuroTM, KIR-ben normál hangulatért felel.

Tyr – tirozin-OH-láz – L-DOPA – dopa-dekarboxiláz – D – kromaffin vezikula felveszi, D-β-OH-láz – NA (mvv-ben vezikulából ki, feniletianolamin-N-Me-transzferáz – A)

Sorsa: 1.kapcs pre/postsin rp-hoz, 2.reuptake visszaveszi, 3.mtk-hoz kötött MAOoxidálja (A:NA, 5HT, B:feniletilamin), 3.postszin COMT metilálja (uptakeII)

3.A: mvkv-ben kromaffin vezikulából kikerült NA-ból szint, sy hormon, α β-rp-on hat

4.5HT: KIR-ben szint Trp-ből, 5OH-triptamin=szerotonin, alvás-ébrenlét, hangulat, táplfelv szabályozás, heterogén rp-populáció, heterogén hatás.

**hatékonysági sorrend:**

* α-receptor: NA > adrenalin > izoprenalin
* β-receptor: izoprenalin > adrenalin > NA
* tüdő, HCSI: nincs szimpatikus beidegzés (nincs adrenalin)

**izoprenalin** (nem szelektív):

β2 → bronchodilatáció → légzés javul

β1 → izgató: tachycardia

**Sy-litikumok:** poz trópot gátol, reninszekr csökk, Szimp tónus csökk, vny csökk, angina, glaucoma, portális hipertónia, arritmia, szívelégtelenség, infarktus után, migrén profilaxis, terotoxikózis, szorongás/lámpaláz

**Mh:** centr vny csökk szerek: szedáció, α2 is gát: éren kívül is preszin neg feedback, α1 is gát: vny csökk, ájulás, szédülés, ortosztatikus hipotónia, aszthmás roham, fáradtság (izomperfúzió csökk), vc csökk, Hideg végtagok, KIR: rémálmok, lipidprofil romlik

**Kontraind:** nem szel β1 aszthmában NEM!

|  |
| --- |
| **Hatás:** 1.adren rp bén (6-OH-Dopamin) gátolja: kokain, TCA nem gátolható: reserpin, benzokinolizin |
| |  | | --- | | 2.NA szint gátlás / hamis út | | 3.NA felszab gátlás (adrenerg neuron bénítás) | |
| **Preszin gátlás (NA felszab csökk)** **1.**Tyr-OH-láz inhibitorok (α-Me-Tyr), **2.**hamis TM (α-Me-Dopa) **3.**DA vezikulába felvétel gátlás (reserpin), MAO bontja. (DA↓: schizophrenia terápia, parkinson-t okozhat, mh: ortostat hipotónia, depresszió) **4.** vez-ból felszab gát (adrenerg neuron bénítók) **5.** α2 autorp-serkentés (clonidin, Me-Dopa) **6.** preszin gátló heterorp-ok aktiválása: M2-ACh, H3, neuropptdY, PG, opioid rp-ok **7.**6-OH-D (míg MAO oxidálja, reakt szabadgyökök képz, ez sejtet pusztít = kémiai denerváció) **8.** aspecif. Preszin gátlás: tetradotoxin, helyi érzéstelenítők (feszfügg Na-csat gát, apØ, Ca-influxØ, degranulØ)   |  | | --- | | **Gyszerek:** nem szel α antagon: Phenoxybenzamin (irrev), Phentolamin mvv daganat diagn | | szel α1 antagon: Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin, Tamsulosin vny csökk | | prosztata/hólyagnyak si lazul mh impotencia | | szel α2 antagon: yohimbin afrodiziákum volt (neg feedback, vny nő) | | nem szel β antag: Propranolol, Pindolol, Bopindolol, Timolol (glaucoma), Levobunolol (glaucoma), | | vny csökk, angina, arritmia | | kardioszel β1 blokk: Metoprolol, Atenolol, Betaxolol (glaucoma), Bisoprolol, Esmolol, Nebivolol | | membránstabilizáló hatású | | szel β2 gátló: Butoxamin nincs haszna | | α/β antagon: Labetalol (Trandate), Carvedilol (Dilatrend, Talliton) járulékos antioxid, lipidprofilt nem ront | |
|  |

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

**I/13** **Általános érzéstelenítők hatásmódja. Folyadék- és gáznarkotikumok**

Eltérő szerek, eltérő hatásmód, nem rp-os

**Anaesthesia:** 1.fájdalomérzés kikapcs, 2.eszméletvesztés, 3.izomtónus csökk, 4.vitális reflexek maradnak, 5.altatás ereje szabályozható

**Elméletek**

Lipid-teória: O/G: hatáserő, Vér/Gáz: gyorsaság, MAC: egyensúly beáll

volumen-expanziós teória: nő a koncentráció

membrán fluiditási elmélet: nő a membránpermeabilitás

fehérjéhez fűződő elmélet (mai)

ioncsat: ACh, 5HT, NMDA gátlás, GABA, Trek-K potencirozás

TM: TM gát, TM képzés gát, -felszab gát, GABA potenc, posztszin érzékenység↓, axonális vezetést kevéssé befolyásol

* eszteráz-enzim; ioncsatorna katalitikus gátlása
* 5-HT-NMDA elérését gátolják, a receptor-érzékenységet csökkentik
* Ingerületvezetésre kevéssé hatnak az axonon
* K+-csatorna gátlása → AP lehetősége csökken

elalvás sebessége: ha gyors, gyors az ébredés is (lassú: ekvilibrium létrehozásához idő kell)

**f.kin.befoly:** tüdő ventilláció, rajta átáramló vér menny, anaesth konc (art – vénás vér konc)

**Anesztézia stádiumai: St. analgetukum** bódulat ( → eszméletvesztésig) **St. excitationis** izgalmi szakasz **St. chirurgicum** sebészi szakasz1.fázis szemmozgások megszűnéséig tart 2.fázis: intercostalis izmok részleges bénulásáig (kivéve: diafragma) 3.fázis: domináns diafragma-légzés 4.fázis: diafragma paralízise, pupilla-reflex kiesik **St. intoxicationis** túlaltatás: keringés összeomlik, teljes légzés-kiesés → halál

**Voletábilis Inhalációs narkotikumok**

Halothan: nem robban, gyorsabb éternél, hatáserő↑ hátrányai: légzési és keringési Ø, vny↓, uterus relax (szüléskorØ), kamrai extrasystole ( NA↑), **Malignus hypertermia** (dantrolene)↑↑ Ca2+-felszabadítás → láz, metab: 30% → 3F-HAc májkárosító (ismételt alkalmazás!)

N2O: O/G↓, V/G↑ nem robban, gyors elalvás / ébredés, analgetikum: korábban csillapítja a fájdalmat, minthogy eszméletvesztést okozna hátrányai: gyenge, B12-vitamin Co-jához köt (tartós használat: altatószemélyzet!) → anémia, leukopénia, koraszülés, magzati ártalmak

Metoxiflurán Ø: erős, lassú elalvás / ébredés hátrány: keringés-légzés gát, aritmia, metaboliz: 50% oxalát (vesekárosítás)

Enflurán: közepes(gyors) elalvás / ébredés, kevéssé metaboliz (5%) hátrány: görcsöket okoz

Isoflurán: nem okoz görcsöket, alig metaboliz, hátránya: koronária-elégtelenséget okoz, drága

Desflurán: gyors, nem robban, hatékony (**1napos sebészet**), ébredés gyors hátrány: légzőtraktust izgat, köhögtet

Sevoflurán: gyors, kevés gátló hatása ismert hátrány**:** malignus hypertermia

**I/14** **Iv narkotikumok, kombinált alkalmazásuk, pre-, intra- és posztoperatív medikáció**

**Anaesthesia:** 1.fájdalomérzés kikapcs, 2.eszméletvesztés, 3.izomtónus csökk, 4.vitális reflexek maradnak, 5.altatás ereje szabályozható

**Követelmények:** 1.gyors, biztonságos bevezetés, 2.keringés, légzés marad, 3.gyors ébredés (hangover ne), 4.kockázatmentesség

**St. analgetukum** bódulat ( → eszméletvesztésig) **St. excitationis** izgalmi szakasz **St. chirurgicum** sebészi szakasz1.fázis szemmozgások megszűnéséig tart 2.fázis: intercostalis izmok részleges bénulásáig (kivéve: diafragma) 3.fázis: domináns diafragma-légzés 4.fázis: diafragma paralízise, pupilla-reflex kiesik **St. intoxicationis** túlaltatás: keringés összeomlik, teljes légzés-kiesés → halál

**Redisztribúció (hangover)-vérellátás:** 1.agy,szív,máj,vese 2.izom,bőr 3.zsírszövet

**Más szerekkel biztosítandó:** izomrelax, fájdalomcsillapítás

**Intravénás narkotikumok**

Thiopental (barbiturát): ↑lipoidold, pH9 (nekrózis. porampulla + oldószer), hatás: gyors (max. 20 msec), tartam: 10-15 perc (tartós altatásra nem jó) agyba, szívbe, májba, vesébe, tüdőbe jut → elalszik → kiürül → felébred, zsírszövet: redisztribúció (órák alatt távozik)

Ethomidat: gyors, ürülése thiopentálnál gyorsabb, mvk: szteroid-szintézist gátolja → életveszélyes mvk betegeknél

Propofol: gyors, nincs hangover, gyorsan metabolizálódik (**egynapos sebészet!)**

Ketamin: lassú, angyalpor-fenciklidinhez hasonló, percek alatt altat el, hallucinációk: gyerekeknél↓(mandulaműtét)

Midazolam: (BDZ) lassú, katéterezés, endoszkópos vizsgálat

**Anaesthesia formái:**

Ballanced: thiopental elaltat, N2O+halothan (inhal) fenntart, opioid (alfentanil, antagon: naloxon), izomrelax

éber szedáció:kis műtét, BDZ (antag: flumazenil), helyi érzéstelenítés

egynapos sebészet:BDZ, propofol (inhal)

totális iv anaest:(csúcs) altatók, izomrelax, opioid (fentanyl), előre progr altatógép

neurolept analgesia:neurolept, opioid (pl agyműtétnél tudatánál van)

**Perioperatív medikáció**

pre: beteg nyutatása, inhal anaest igény↓ hányás, aspir↓

*szedatívumok* (BDZ-ek, antihisztaminok, butirofenonok), *fájdcsill* (ópioidok, NSAID), *hányás, aspiráció↓* (ondansetron), Psy-litikum (atropin, szkopolamin), *gyomortartalom pH befolyásoló szerek* (H2-antagonisták, gasztrokinetikumok)

intra: narkózis, analgézia, izomelernyedés (curare),

post: keringés-támogatás, bélműködés szab, izomfunkciók helyreállítása, fájdalom-csillapítás

**I/15 Morfin farmakológiája**

**Fájdalom:** szövetkárosodással társuló v ilyen károsodásra jell kellemetlen szenzoros és emocionális tapasztalat. szubjektív.

Akut / krónikus (állandó / intermittáló), szomat / visc / neuropátiás

**Fájdalomcsillapítók csoportosítása:**

Elsődleges: ópioid analgetikumok / NSAID Adjuváns: helyi érzéstelenítők, TCA neuropátiás: TCA, egyes antiepileptikumok

**Nocicepció** (ingerület agykéreghez) Fájdalomérzés (+veget, +limbik)

nociceptor, felszálló fájd érző pályák: **C** (vastag, nem mielin, lassabb, diffúz-visc fájd), és **Aδ** (vékony, mielinizált, gyors, éles-somat.fájd) rostok, **1.átkapcs:** substancia gelatinosa – talamusz (tractus spinotalamicus) % kéregben tudatosul, **egyéb elág**: limbikus (érzelmi affektív komp), hipotalamusz (vegetatív komp)

**pályák működésének modulálása:** Gv: rövid GABA-erg interneuronok gyengítik Nucleus raphe magnus, periadqueductalis locus cöruleusz kapupályák opioid, adenozin, szerotonin, NA modulátorokkal gátolja a felszálló pályákat

**kóros fájdalmak:** hyperalgesia: enyhe ingerekre (átkapcsolódás helyein fokozódik az ingerületáttevődés hatékonysága) allodynia (nem károsító inger is pl. érintés spontán fájdalom: inger nélkül is: idegsérülés miatt (KIR megbetegedés, pl. sclerosis multiplex)

**neuropátiás fájdalom:** ingere nem nyilvánvaló, lokalizációja rossz (zsibbad), fájd.jellege: szokatlan, csillapítása: részben lehet

**Ópioid hatások:** PIR (spinális szint): polimodális nociceptorok érzékenységét↓, Gv: rövid GABA-erg interneuronokat segítik, KIR: felszálló fájdalom pályákat gátolják, leszálló gátló pályákat erősítik

**kémiai mediátorai:**

fájdalmat okoz: bradykinin, protonok, K+, ATP, vanilloidok: (kapszaicin, hőinger), tejsav

érzékenyít: PG (szenzitizálnak) → Na+-csatornát foszforilálja → Ca2+ / Na+

KIR-ing áttevők: glutamát, P-anyag

KIR-ing modulálók: opioid pptd, GABA, 5HT, NA, adenozin

Több kém anyag rp-a van egy nociceptoron – több anyag okoz uo fájdalmat (capsicin – hő)

**Endogén ópioid-peptidek**

- Opioid rp-on hatnak, β-endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin, dinorfin

- Pptd mediátorok, nem vezikulában tárolódnak, pro-láncokban több egymás után lehet, ingerre lehasadva válik hatásossá.

**Ópioid-receptorok:** μ, κ, δ (σ nem valódi) G-feh kapcs (metabotrop): adenil-cikláz Ø→ cAMP ↓, K+-csat nyit → neuroTM-felszabadulás ↓ (a működéseket sejtszinten gátolják az ópioidok). funkcionális heterodimerek: Rp-altípusok → eltérő hatás

**ópioid-receptorok által közvetített főbb hatások:**

μ: **analgézia** (suprspin, spin, perif), **légzésdepr**, **eufória**, szedáció, miózis, **obstipáció**, **depend**

κ: analgézia (perif), **diszfória, szedáció**, dependencia (kisebb)

δ: analgézia (spin), légzésdepr (kisebb), obstipáció (kisebb)

σ nem valódi: diszfória

**Morfinok csoportosítása:**

* természetes / szintetikus / félszintetikus
* agonista / antagonista / parciális agonista / kevert K-agon, Mű-antag
* morfinán-, benzomorfán-, fenilpiperidin-...vázas

**Morfin farmakológiai hatásai**

KIR: analgézia, eufória, szedáció, légzésdepr, köhögéscsill, miosis, hányás, dependencia

PIR: obstipáció: tónus ↑, motilitás ↓, szekréció ↓ (spasticus obstipáció), si-tónus ↑ (epe, húgyutak, uterus),

neuroendokrin-rszer: ADH ↑, prolaktin ↑, GH ↑, LH ↓, FSH ↓

egyéb: 5-HT-felszabadulás (viszket: csak morfin), bradycardia, ↓vny, immunszup (tartósan)

**morfin-tolerancia mértéke:** morfin ellen ható adaptív mechanizm kompenzálatlansága

nagy: analg, euf, szed, légzésdepr, köh-csill, emetikus, antidiuretikus

kp: hypotensio, bradycardia

minimális: miozis, obstipáció, konvulzió, antagonista hatás

**Morfin farmakokinetikai hatásai:**

felszívódás: orálisan nem teljes (krónikus alkalmazás), parenterális, i.m. alkalmazás hatékony, jelentős first-pass metabolizmus

metabolizmus: konjugáció, glükuronidáció: 3-as vagy 6-os (aktív) helyzetben, demetiláció a N-en, enterohepaticus körforgás: epe → GIT- dekonjugáció → újra felszívódik

kiürülés: vesén keresztül (veseelégtelenség !), T1/2 = 3-4 óra (közepes hatástartam)

**A morfin (és más erős ópioidok ) terápiás indikációi:**

* fájdalomcsillapítás
* szorongás, félelem oldása életveszélyes állapotokban (shock, szívinfarktus)
* súlyos dyspnoe (a. cardialis) /a. bronchialeban kontraindikált !)
* perioperatív medikáció
* súlyos diarrhoea
* terminális állapotok kezelése

**választandó analgetikum a fájdalom erősségétől függően**

* enyhe: nem-ópioid
* mérsékelt: gyenge ópioid (+ nem-ópioid)
* súlyos: erős ópioid (+ nem-ópioid)
* erős + gyenge opioid együttØ, mert a gyenge kompet gátolja erőset!

**A fájdalomcsillapítás fő szempontja:**

* a fájdalom erősségétől függő
* 3 fő analgetikum: aszpirin, kodein, morfin
* eltérő hatásmódúak kombinálása
* óra szerinti adagolás (preventív)

**I/16 Opioid rp-on ható szintetikus, fészintetikus szerek**

**Fájdalom:** szövetkárosodással társuló v ilyen károsodásra jell kellemetlen szenzoros és emocionális tapasztalat. szubjektív.

Akut / krónikus (állandó / intermittáló), szomat / visc / neuropátiás

**Nocicepció** (ingerület agykéreghez) Fájdalomérzés (+veget, +limbik)

nociceptor, felszálló fájd érző pályák: **C** (vastag, nem mielin, lassabb, diffúz-visc fájd), és **Aδ** (vékony, mielinizált, gyors, éles-somat.fájd) rostok, **1.átkapcs:** substancia gelatinosa – talamusz (tractus spinotalamicus) % kéregben tudatosul, **egyéb elág**: limbikus (érzelmi affektív komp), hipotalamusz (vegetatív komp)

**pályák működésének modulálása:** Gv: rövid GABA-erg interneuronok gyengítik Nucleus raphe magnus, periadqueductalis locus cöruleusz kapupályák opioid, adenozin, szerotonin, NA modulátorokkal gátolja a felszálló pályákat

**kóros fájdalmak:** hyperalgesia: enyhe ingerekre (átkapcsolódás helyein fokozódik az ingerületáttevődés hatékonysága) allodynia (nem károsító inger is pl. érintés spontán fájdalom: inger nélkül is: idegsérülés miatt (KIR megbetegedés, pl. sclerosis multiplex)

**neuropátiás fájdalom:** ingere nem nyilvánvaló, lokalizációja rossz (zsibbad), fájd.jellege: szokatlan, csillapítása: részben lehet

**Ópioid hatások:** PIR (spinális szint): polimodális nociceptorok érzékenységét↓, Gv: rövid GABA-erg interneuronokat segítik, KIR: felszálló fájdalom pályákat gátolják, leszálló gátló pályákat erősítik

**kémiai mediátorai:**

fájdalmat okoz: bradykinin, protonok, K+, ATP, vanilloidok: (kapszaicin, hőinger), tejsav

érzékenyít: PG (szenzitizálnak) → Na+-csatornát foszforilálja → Ca2+ / Na+

KIR-ing áttevők: glutamát, P-anyag

KIR-ing modulálók: opioid pptd, GABA, 5HT, NA, adenozin

Több kém anyag rp-a van egy nociceptoron – több anyag okoz uo fájdalmat (capsicin – hő)

**Endogén ópioid-peptidek**

- Opioid rp-on hatnak, β-endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin, dinorfin

- Pptd mediátorok, nem vezikulában tárolódnak, pro-láncokban több egymás után lehet, ingerre lehasadva válik hatásossá.

**Ópioid-receptorok:** μ, κ, δ (σ nem valódi) G-feh kapcs (metabotrop): adenil-cikláz Ø→ cAMP ↓, K+-csat nyit → neuroTM-felszabadulás ↓ (a működéseket sejtszinten gátolják az ópioidok). funkcionális heterodimerek: Rp-altípusok → eltérő hatás

**ópioid-receptorok által közvetített főbb hatások:**

μ: **analgézia** (suprspin, spin, perif), **légzésdepr**, **eufória**, szedáció, miózis, **obstipáció**, **depend**

κ: analgézia (perif), **diszfória, szedáció**, dependencia (kisebb)

δ: analgézia (spin), légzésdepr (kisebb), obstipáció (kisebb)

σ nem valódi: diszfória

**Morfinok csoportosítása:**

* természetes / szintetikus / félszintetikus
* agonista / antagonista / parciális agonista / kevert K-agon, Mű-antag
* morfinán-, benzomorfán-, fenilpiperidin-...vázas

**Félszintetikus morfin-származékok**

* 3’-OH → éter-észter: fájdcsill↓, köhögéscsill↑
* 6’-OH → éter vagy észterkötés: DIACETIL-MORFIN ( = HEROIN; lipoid-oldékonyabb → KIR: eufórizál)
* 6’oxo, 14’-OH, telítés: erősebb fájdcsill
* demetiláció: hatásvesztés
* N-szubsztituens: parciális agonista hatás (hatáscsökkenés, kevert agonista / antagonista)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| váz | **erős agonista (μ)** | **Gyenge agonista (μ)** | **κ-agon/μ-antagon** | **antagonista** |
| fenantrén | morfin, heroin, hidromorfon, oxikodon | kodein, dihidrokodein, etilmorfin | nalbufin, buprenorfin (p.a.) | naloxon, naltrexon |
| difenil-heptán | methadon | dextropropoxyfen (metadon kodeinje) |  |  |
| fenil-piperidin | petidin, fentanyl, al-, remi-, sufentanyl | difenoxylat (centr+PIR hatás), loperamid (hasfogó) |  |  |
| morfinán | levorphanol | dextrometorphan (köhögéscsill) |  |  |
| benzo-morfán |  |  | pentazocin |  |
| egyéb |  | tramadol |  |  |

Pethidin: rövid T1/2→ akut fájd, mh: ↓szedatív, antimuszk: obstipáció ↓, simaizomtónus ↓, inter: MAO-gát (norpethidin: parkinson tünetek, KIR görcs (súlyos: delírium, hyperpyrexia, konvulzió, légzésdepresszió)

Fentanyl: T1/2 < 1 óra → i.v.: akut fájdcsill

Methadon: hosszú T1/2 → krónikus fájdcsill, addikt-kezelés, Mh: ↓euforizáló, elvonási tünetek gyengébbek, elhúzódóbbak

Nalbufin: erős κ-agon/μ-antagon, fk: parent, mh: légzésdepr plafoneffektus, addikton elvonási tüneteket okoz

Loperamid: vér-agy-gáton nem jut át, PIR hatás, obstipáns

**A morfin (és más erős ópioidok ) terápiás indikációi:** fájdcsill, szorongás, félelemoldás életveszélyes állapotokban (shock, szívinfarktus), súlyos dyspnoe (a. cardialis) /a. bronchialeban kontraindikált !), perioperatív, súlyos diarrhoea, terminális állapotok kezelése

**választandó analgetikum a fájdalom erősségétől függően**

enyhe: nem-ópioid mérsékelt: gyenge ópioid (+ nem-ópioid) súlyos: erős ópioid (+ nem-ópioid)

**A fájdalomcsillapítás fő szempontja:**

a fájdalom erősségétől függő, 3 fő analgetikum: aszpirin, kodein, morfin, eltérő hatásmódúak komb, óra szerinti adagolás (preventív)

Kodein: fájdcsill 1/12 morfinnak (demetil: morfin), mh: székrekedés, hányás, szedáció (kevésbé légzésdepr, depend) felh: köhögéscsillapító

Naloxon: ópioid-rp spec antagonistája (légzésdepressziót felfüggeszti, elvonási tüneteket eliminálja)

Heroin: hatékonyabb, ↑lipidold: KIR gyors, dep-kap↑↑ mh: erősebben eufórizál, kevésbé okoz hányingert, székrekedést, hypotoniát

Buprenorfin: parciális μ-agon, fk: ↑lipoidold, mh: tartós hányás, légzésdepresszió (naloxonra nem reagál)

Pentazocin: κ- és δ-agonista, μ-antagonista mh: (δ-agon): hallucináció, rémálmok, gondolkosádi zavar

**I/17 Nyugtatók, altatók, szorongáscsökkentő szerek**

**Szorongás:** félelemmel, aggódással, feszültséggel, ingerlékenységgel jellemezhető kellemetlen pszichés állapot; panaszkodik, vegetatív és szomatikus tünetek (tachycardia, GIT), életvitelét zavarja.

**zavarok:** pánikbetegség (tachycardia, palpitáció, verejtékezés, halálfélelem), fóbiák, kényszerbetegségek, poszt-traumás szindrómák (háború, nemi erőszak), generalizált szorongás (irreális aggodalom). sok betegség kísérő tünete.

Anxiolitikus hatás: új, nem jutalmazó környezet kiváltotta viselkedési gátlás felfüggesztése.

**nyugtató:** sedativum, **altató:** hypnotikum, **szorongáscsökk:** anxiolitikum (többség sedatohipn is)

**alvás fázisai:** szendergés - felületes – mélybe átmenet – mély (alvajárás, felriadás) – REM (élénk álmok, szerek ezt rövidítik)

REM gyszer elhagyása után↑ (kompenzáció), több ébredés, felületes alvás

BDZ-ek szendergés, felületes alvást segítik, REM-et kevéssé↓ mint más szer

**Anxiolitikumok és hipnotikumok csoportjai:**

* BDZ rp-on ható: anx + hipnot, rövidtávú kezelés (csak altató: zopiclon, zolpidem) (szel-bb anx: buspiron)
* szedatív antihisztamin (5-HTA1-receptor agonisták): hydroxazin, alvás elősegítő
* barbiturátok (nem szorongásoldó, nem korszerű)
* egyéb szedatohipnotikumok (nem korszerű, toxikus): paraldehid, klorálhidrát, meprobamat (andaxin)
* SSRI és TCA antidepr: hosszú távú kezelés
* β-blokkoló: vegetatív tünet↓

**BENZODIAZEPINEK**

**hatás:** anxiolitikus (↓pot: ↑dóz, pánikrohambanØ, ↑pot: ↓dóz, pánikrohamban!) szedatohipnot (tol-dep), retrograd amnézia, antikonvulzív (epil görcsgátló), centr hcs-relax (mozgáskoord↓)

f.kin-ban, hatástartamban különböznek (terápiás alkalmazás)

**hatásmech:** GABA-A rp (ionotrop) – csat nyílik – Cl nyitási frekv↑, beár – hiperpolarizáció

Rp heterogén (alegység αβγ..)→ lehet szelektív befolyásolni: α1 (szed, amnesia, antikonvulz), α2 (anxiol, izomrelax)

GABA-A rp ↔ Cl-ioncsat komplexen van saját BDZ kötőhely→ allosztat modulátorok **agonisták:** BDZ (hiperpolarizálnak), **antagonisták**: flumazenil (anestéziában felfüggesztik a BDZ szedatív hatását), **inverz agonisták:** β-karbolinok (endogén ligand?)

**kétállapot modell:** nyugalom: rp 2 kül konform állapot egyensúly. Agon: egyikhez köt, egyensúly eltol, GABA beköt, Cl-nyit. Inv agon: másikhoz köt, Cl nem nyit. Antagon: mindkét formához köt, egyensúlyt nem változtat, de kompet gátol agon-inv agon kötődését is.

**hosszú hatásúak:** szorongásoldók, **rövid hatásúak**: altatók

**F.kin:** lipidold (gyorsan hat), tartósan zsírszövetben kumulálód→ aktív metabolitok (idős: paradox), metabol: aktív metabolitok (retard)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| biológiai felezési idő | ultrarövid (altató) | Rövid (altató) |  | hosszú  (anxiolitikus) |
|  |  |  |  |  |
| **Nagypotenciálú** | midazolam | alprazolam (antidepi is), lorazepam (alkoholmegvonás) |  | Clonazepam (kényszeres rögeszmés) |
|  |  |  |  |  |
| **Kispotenciálú** |  | brotizolam, cinolazepam, temazepam, nitrazepam |  | Diazepam, Medazepam Chlordiazepoxid,  Clobazam |

**Mellékhatások:**álmosság, zavartság, amnézia, memória-romlás, mozgáskoord zavar, ritkábban: látászavar, hallucináció, paradox izgatottság, hiperaktivitás, GIT-panaszok, vny↓, tolerancia-dependencia (fokozatos elhagyás!), **elvonási tünetek**: rebound insomnia, szorongás, izomgyengeség, tremor, görcsök, **akut tox** kicsi (légzésdepr), de KIR-depr-sal potencírozó (alkohol, lokál aneszt)

van antidotum (flumazenil: antagon)

**felh:** szorongás, alvászavar, műtéti premedikáció, epilepszia, alkoholizmus, izomspazmus

**NEM BDZ SZERKEZETŰ BDZ Rp-ON HATÓ SZEREK:** altatóként használatosak

Zopiclone: REM-fázisát nem↓, gyors hatáskezdet, rövid hatástartam, tol-dep nem jellemző, hosszútávú alkalm nem indokolt, **mh:** keserű, fémes szájíz; GIT-panaszok; fejfájás

Zolpidem: szelektívebb szedatohipn hatás (↓görcsgátló/izomrelax), alvás fázisait kevéssé befolyásolja, gyors hatáskezdet, rövid hatástartam, anterograd amnézia, tol-dep kialakulása minimális, **mh:** álmos, izomgyengeség, GIT-zavarok

Zaleplon: ↓görcs/izomrelax, gyors kezdet, rövid tartam, anterograd amnesia, mh: hasonló, tol-dep kicsi

**5-HT1A-RECEPTOR AGONISTÁK**

Buspiron: parciális agonista (döntően a preszinaptikus gátló receptoron), generalizált szorongásra, szel anxiolitikus (1-2 hét alatt, em sedativ) **előnyök: Ø**szedatohipn, Ømozgáskoord zavar, Øtol-dep, tartósan szedhető, kevéssé veszélyes mint Barbiturát

**f.kin:** intenzív first-pass metabolizmus, aktív metabolitok

**mellékhatás:** fejfájás, szédülés, GIT-zavarok

**interakciók:** MAO-gátlókkal (vérnyomás-emelkedés), egyéb KIR depr Ø(BDZ légzésbén)

**BARBITURÁTOK**

* általános KIR-i depresszív hatás
* túladagolva légzésbénulás
* GABA-mimetikumok (Cl--csatornák nyitott idejét növelik, túladagolva: kiterjedt depresszió (BDZ frekv-t)
* kis terápiás szélesség (anesztézia!)
* nincs antidótum (nem biztonságos), toxikusak
* tolerancia, erős dependencia, interakciók (enziminduktor)

Phenobarbital: antikonvulzív, epilepsziában 2.vonalbeli, ↑enziminduktor (saját maga átalakulását is fokozza)

Thiopental: bázis narkotikum, iv anesztézia (ultrarövid hatás)

**I/18 ANTIPSZICHOTIUS VEGYÜLETEK FARMAKOLÓGIÁJA**

major trankvilláns, neuroleptikum

**megbetegedések:** skizofrénia, affektív pszichózisok: depresszíió, mánia, organikus pszichózisok

**Skizofrénia:** mezolimb dopaminerg rszerben ↑ a dopaminszint, ↑ dop-rp-ok érzékenysége (DA2), dopaminerg-szerotonerg-noradrenerg rszer egyensúlya megbomlik

* + tünetek (tüneti terápiával karbantartható): téveszmék, hallucinációk, gondolkodási zavarok, abnormális viselkedés, agresszió
* - tünetek: érzelmi sivárság, külvilággal való kapcsolat elvesztése, demencia

**kialakulás:** genetikai, korai magzatkori fejl rendell (kannabis, vírus), idiopátiás

dopamin teoria: mezolimb pályán ↑D2Tm: poz tünetek (D2antag) mezokort pályán ↓D1Tm: neg tünetek

glutamát teoria: ↓gluTm: tünetek→ NMDA rp antagonisták: skizofréniás tüneteket vált ki

**szenzoros szabályozó kapu GABA-erg pályákra:** glutamát/dopamin (szelektív figyelem, ez szenved zavart)

glu: excitátoros (aktiv-gátlás: gátlás), dop: gátló hatás (gátlás-gátlás: aktiv) a kapura

szerotonin: gátolja a dopaminerg Tm-t

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | név | hatás | mellékhatás |
| **Dopaminerg pályák** | mezokortikális | negatív tünetek  antipszichotikus (lassú)  antiemetikus | EPS  prolaktin szekréció |
| mezolimbikus |
| nigro-striatalis (mozgásszabály) |
| Ht-Hf: tuberoinfudibuláris |
| kemoszenz trigger zóna |
| **Egyéb receptorok** | 5HT2 antagonista | antipszichotikus, EPS↓ | testsúly↑ |
| H1 agonista | antiemetikus | szedáció |
| mACh antagonista | antiemetikus, EPS↓ | antikolinerg mh |
| α1 antagonista |  | orto vny↓, szex↓ |

**EPS:** akatázia (izeg-mozog), disztónia (izomspazmus, pl. nyelési nehézség) reverz, parkinzonizmus (mozgásszegénység, nyálfolyás, csoszogás); antikolinerg szerekkel enyhíthető, tardív diszkinézia (grimaszok, rágómozgások, végtagjait dobálja); lassan alakul ki, irrev

**Készítmények:** DA2-receptor → G-fehérje → adenil-cikláz ↓

**1.gen típusos szerek:** súlyos EPS, + tünetek kezelhetők; 3-4 hét a hatás, 20-30% rezisztens

* nagy / kp / kispotenciálúak: D2 antag és EPS is csökken

fenotiazinok (kis: chlorpromazin, levomepromazin kp: pipotiazin, nagy: flufenazin,thiethylperazin),

tioxantének (kis: chlorprotixen, nagy: flupenthixol, zuclopentixol)

butirofenonok (haloperidol, droperidol: erős)

**2.gen atípusos szerek:** kevesebb EPS (5HT2), neg tünetre is hat, terápiarezisztensre is, sokféle rp-on hat (mh-ok) Sulpirid, Tiaprid, Amisulprid

Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Sertindol, Ziprazidon

Quetiapin

Aripiprazol

**Farmakokinetika:**

↑lipidold, gyors felszív, orális, ↑first pass, hosszú T1/2, hatás késleltetett, depot (complience), metabolizmus: oxidáció, konjugáció

**Klinikai alkalmazás:**

skizofrénia, mánia, depresszió, agresszió (azonnal hat), agitált állapot, hányás-csill diszkinéziák (kis dózisban), csillapíthatatlan csuklás

**Egyéb mellékhatások:**

májkárosodás (elzáródásos icterus), allergia: kiütések/fotoszenz, arritmia (sertindol) aggranulocitózis, malignus neurolept szindr (ált érz, antidotum:dantrolene), KIR görcsök (epilepsziahajlamosØ!)

**Interakciók:**

saját akut tox kicsi

KIR depresszánsok hatását↑ (alkohol)

levodopa hatását↓ (parkinson)

vny↓, arritmiás szerek hatását↑ (vny↓↓↓)

antikolinerg szerek (maguk is antikol mh-ok)

enziminduktor /-gátlók: hatástartam vált

**I/19 Antidepresszív és antimániás vegyületek farmakológiája**

**Tünet:** apátia, pesszimizmus, bűntudat, önbizalomhiány, döntésképtelenség, motiválatlanság, suicid hajlam

**biol tünet:** gondolkodás, cselekvés gátolt, lassú beszéd, alvászavar, étvágytalanság (v elletét), csökket libido

**Típusok**: unipoláris depresszió: major depressziós epizódok (többször ismétlődik) / dysthymia (nap, mint nap rossz a beteg hangulata; nem túl súlyos) bipoláris depresszió: depressziós / mániás / egészséges epizódok

**Kialakulás:** NA, 5HT Tm funkcionális deficitje az agy eljes területén (mániában Tm fokozott)

bizonyíték: Tm↓ szerek – depi tünet (reserpin, metil-dopa), Tm↑ szerek – hangulatjavítók (MAO gát, uptake gát)

neuroendokrin vált: HT-HF-mvk tengely biogén amin közvetítette műk szab deficitje→ magas CRH és kortizol szint

neuronvesztés a hippokampuszban és prefrontális kéregben

**hatásmód:** NA és/v szerotonin Tm↑

uptake gátlás / MAO-gátlók / α2-preszin rp-antagonista

2-4 hét múlva jelentkezik: akut hatás: preszin α2 rp-hoz kötve további Tm↓, majd: adaptív folyamat az igazi hatás (α2 rp deszenz)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| vegy / hangulatvált |  | gyszer | hatás | mh | f.kin |
| TCA |  | imipramin, clomipramin, trimipramin, desipramin, amtriptylin, nortriptylin, dibenzepin, maprotilin | uptake gát: NA/5HT  **felh:** depi, kényszerbet, pánikbet, krón fájd, enuresis nocturna, migrén profilaxis | **gát:** mACh rp (antikol), H1rp (szedáció-hízás), α (orto vny↓, sex↓) K-ioncsat (kamrai arr)  **tox:** KIR izg, görcs, arritm, szívhalál | lipofil, gyors felszív, ↑pl feh kötés, hosszú T1/2, aktív májmetabolitok  **inter:** MAO-gát, alkohol, ált érz, vny↓, Cyp gát, feh leszorítók (ASA, fenytoin |
| SSRI |  | fluoxetin (prozac), fluvoxamin (Fevarin), paroxetin (Seroxat), sertralin (Zoloft), citalopram (Seropram) | uptake gát: 5HT | antikol azonnal, hányinger, anorexia, insomnia, izgatottság, fejfájás, sex↓  **tox:** akut kisebb TCA-nál | gyors po felsz, ↑pl feh kötés, májmetabolizmus, Cyp2D6 gát, hosszú T1/2  **inter:** MAO-gát, szerotonerg, metab gát (TCA, Propafenon, arritm) |
| Atipusos | SNRI | venlafaxin, duloxetin | uptake gát: NA (↑doz) / 5HT (↓doz)  **felh:** neuropátiás fájd pl diabetes adjuváns | jobb, nincs antikol, antihisz, csat-blokk  insomnia van  ↑doz:+vny↑, sex↓, hízlal | rövidebb T1/2 (retard) |
| Atipusos | NDRI | bupropion | uptake gát: nem szel NA/DA  **felh:** doh leszok is | álmatlanság, izgatottság, görcs  Ø: hízás, antikol, sex↓ | rövid T1/2, Cyp2D6 gát→ interakciók |
| Atipusos | NRI | reboxetin | uptake gát:szel NA | álmatlanság, gyenge antikolinerg |  |
| Atipusos | SARI | trazodon | **uptake gát:** 5HT2, NA, és **rp blokk:** 5HT2, α | szedativ, ortoszt vny↓, elhúzódó merevedés |  |
| Atipusos | NaSSa | mianserin, mirtazapin | preszin rp gát: α2, 5HT1, 2A-C, 3 | szedáció, hízás  Ø: sex↓ |  |
| MAO-gát |  | **irrev:** phenelzin, tranylcypromin, iproniazid, clorgylin, selegilin  **rev:** (RIMA): moclobemid | ↑NA, 5HT, DA szint a végkész cp raktárban  **Adaptív:** rp deszenzitib, down reguláció | tremor, izgatott, insomnia, túladagolva görcsök  hízás, vny ↓ (DA kiszorítja NA-t a végkészülékekből | **inter:** TCA, SSRI, pethidin (norpetidin felé tol, görcsök) |
| egyéb |  | hyperici perforatum | gyenge uptake gátló | erős enziminduktor→ **interakciók!** |  |
| egyéb | SSRE | Tianeptin | ?↑ 5HT neuronális felvét kéregben és hippocampusban  **anxiolitikus** |  |  |

**szel MAO-A gát:** (antidepr) NA/5HT végkész-ben MAO-A van, szintje↑

**szel MAO-B gát:** nem antidepr: Parkinson, D hatást↑, antiox, neuroprotektív

**nem szel A-B:** Antioxidáns, antidepr, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, enyhe tiramin potencírozó (vny↑)

**Sajtreakció:** irrev MAO-A gátlókkal (nem szel is), Tiramingazdag étel, (Ømetab), indirekt Sy-mim, NA felszab, ↑↑vny krízis

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **MAO-A** | **MAO-B** |
| **preferált szubsztrát** | NA, 5HT | feniletilamin |
| **nem szelektív szubsztrát** | DA, Tyr | DA, Tyr |
| **szelektív gátlószer** | clorgylin (irrev), moclobemid (rev) | selegilin (irrev: Parkinson) |
| **nem szel gátószer** | iproniazid, tranylcypromin (irrev) | |

**Hangulatstabilizálók, antimániás szerek BIPOLÁRIS GYÓGYKEZELÉS**

LITHIUM-CARBONAT

**Hatásmód:**

* kis kation, Na trp-er felveszi, Na/K ATPáz Ø kipumpálni, ingerlékeny szövetekben felhalm, nehezebben hagyja el (depolarizáció)
* másodlagos messengerekkel kapcs, IP3, adenilát cikláz gátol, cAMP csökk
* glikogén-szintáz-kináz gát : apoptózis gátlás
* interakció: diuretikumokkal, ACE-gátlókkal, NSAID-kel

**mellékhatás (dózisfüggő):**

* szűk hatásspektrum (napi 1,5 g): alatta hatástalan, felette toxikus
* terápiás adagban: háynás, polidipszia → poliúria, lassú gondolkodás, tremor
* toxikus adagban (KIR): durva tremor, hányás, zavartság, görcsm vérnyomás-csökkenés, kóma, aritmia

**nem dózisfüggő, krónikus toxicitás:** nefrogén diabetes insipidus, inaktív golyva (hypothyreosis), súlygyarapodás, akne, jóindulatú leukocitózis

**akut toxicitás:** konfúzió, motoros zavarok, görcsök, kóma, teratogén

**f.kinetika:** 2fázisú ürülés, 40%: 10h, többi 10-14nap, jelentős része tartósan marad, hatáskialakulás 1-2hét

**interakciók:** Li konc nő (diuret, sóbevitel csökk/növ), NSAID

**indikáció:** bipoláris depr (mánia profilaxis és kezelés), unipol depr (antidepr hatás fokozó adjuváns, skizoaffektív pszichózis, akut mániában NEM, mert 3-4hét alatt hat (itt antipszichot, haloperidol)

**Egyéb antimániás szerek:** Carbamazepin (antiepilept Na-csat gát 1.vonal) Clonazepam (anx BDZ kötőhelyen, ↑) Verapamil (Ca-antag) Valproát (antiepilept Na-csat gát+ GABA gát 1.vonal) Haloperidol (antipszich 1.gen butirofenon) Clozapin (antipszich 2.gen)

**Fóbiák, neurózisok (félelemérzés):**

* gyógyszeresen befolyásolhatók, gyógyíthatók
* antidepresszánsok: hatásbeállás 2-4 hét
* repülőút előtt: BDZ-terápia (Xanax: hamar létrejövő rövid hatástartam)

**I/20** **KÁBÍTÓSZER-ABÚZUS, GYÓGYSZERDEPENDENCIA.**

**Gyógyszer-abúzus:** nem orvosi célú; helytelen; önkezű adagolása. Cél: hangulat, tudat, pszichés státusz befoly. Szerek: illegális élvezeti szerek, legálisan forgalomban: alkohol, nikotin, cannabis.

**Gyszer-depend:** -adagolás fiz-pszichés kényszere, mást háttérbe szorítva; „jólét érzésére (öröm, mámor); elvonási tünetek elkerülésére.

**A drog alkalmazása:** folyamatos vagy periódikus (pl. amfetamin-származékok: „diszkó-drogok”).

**Pszichés dependencia** (legjelentősebb a szer elhagyásakor) drogkereső magatartás, sóvárgás.

**Fizikai dependencia:** elhagyáskor fizikai tünetek (elvonási/absztinencia-tünetek), tolerancia sokszor együtt jár a fizikai dependenciával.

**Pszichotrop szerek:** különleges hajtóerejű, szer folyamatos alkalmazására kényszerít „rebound-elmélet” („jutalompályák”) feltételezett szerepe, agyi DA, ópioid és GABA TM-pályák.

**Abúzus-potenciál:** mennyire képes azonnali eufóriát előidézni, kísérleti állatokon vizsgálható (önmagának adagolja)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Típus |  | dependencia-kapacitás |
|  | Ópiátok | nagyon erős |
| KIR-depresszánsok | barbiturátok, alkohol, BDZ-ek | erős, erős, mérsékelt |
| pszichostimulánsok | kokain, amfetamin | nagyon erős, erős |
| élvezeti szerek | koffein, nikotin, cannabinoidok | gyenge, nagyon erős, gyenge vagy nincs |
| pszichotomimetikumok | LSD, mescalin, phencyclidin | gyenge vagy nincs, gyenge vagy nincs, mérsékelt |
| Inhalánsok | ipari oldószerek, anesztetikumok | erős, mérsékelt |

**Csoportosítás:** ópioidok: szerkezetüktől függetlenül morfinhoz hasonló hatásúak ópiátok: szerkezetük a morfinhoz hasonló (fenantrén-váz)

kemény drogok (heroin, kokain, morfin és analógjaik): tartós használatuk↑ veszélyezteti egyén beillszkedését, Øképességeit, függőség!

lágy drogok (szedatívumok, cannabis): kisebb, pszichés függőségek okoznak.

**Gyszerszedés** akut gyszeres áll: reward (jutalmazás), mezolimb DAerg-jutalompályák→ kr gyszeres áll: (napok, hónapok) toler-dep, adaptív változások (akut gyógyszerhatás ellen hat)

akut absztinencia: elvonási tünetek, kompenzálatlan adaptív változások→ (hónapok, évek) kr absztinencia: craving (sóvárgás), visszaesés !

|  |  |
| --- | --- |
| Hatás | példa |
| elvonási tünetek enyhítése (akut) | METHADON (agonista), BDZ-ek (alkohol-megvonás) |
| hosszútávú helyettesítés | METHADON szubsztrát, NIKOTIN tapasz, rágó |
| akut reward-hatás gátlása | NALTREXON (antagonista), MECAMYLAMIN (dohányzás), immunizáció: kokain ellen |
| hosszútávú pszichés dependencia csökkentése | BUSPIRON, NALTREXON, ACAMPROSAT, CLONIDIN (α2 agon) |
| reverz terápia | DISULFIRAM (toxicitás) |

MORFIN ópioid-rp: adenil-cikláz gátlása → cAMP ↓ adaptív változás: adenil-cikláz aktiválódik → cAMP ↑ (tolerancia), morfin elhagyása → cAMP ↑↑ → elvonási tünet (2-3 nap legsúlyosabb, max8-10 nap) ↑ingerlékenység, nyugtalanság, tremor, fogyás, abnormális viselkedés (sokáig fennáll), agresszió, influenza-szerű tünetek: ásítás, mydriasis, láz, izzadás, libabőr, hasmenés, insomnia, izom- és izületi fájdalmak, tachycardia, vérnyomás-emelkedés dep-kezelés: CLONIDIN, METHADON, NALTREXON

**PSZICHOSTIMULÁNSOK**

AMFETAMIN (metamfetamin, metilfenidát, metiléndioxi-metamfetamin = ecstasy, fenfluramin)

**hatásmód: ↑** DA, NA, (5-HT) release-t, gyenge MAO-bénító és NA-, DA-uptake gátlók **hatás:** CNS: ↑motoros aktivitás, izgatottság, eufória, sztereotip-viselkedés, pszichózis, anorexia, PIR: fokozott Sy-aktivitás, aritmia, tachycardia, vny↑

**toler-depend:** tolerancia gyorsan dependenciakapacitásuk nagy (toxicitásik növelik a dózist) elvonási tünetek: mély alvás, letargia, éhség, depresszió, szorongás) toxicitás: agresszió, mentális és emocionális labilitás, paranoid téveszmék, hallucinációk, hipertónia, stroke, görcsök, hipertermia, veseelégtelenség, aritmia, infarktus **PK:** GIT-ból, orrnyálkahártyáról jól felszívódnak, vér-agy-gáton könnyen átjutnak, nagy része változatlan formában ürül a vizelettel (savas forszírozott diuresis!) **felh:** narcolepsia, enuresis, gyermekkori figyelemhiányos / hiperaktív állapotok, egyes származékai: étvágycsökkentő

KOKAIN **hatás:** NA, DA uptake-gátlás, release↑, CNS: ↑motoros aktivitás, izgatottság, eufória, ↓éhség PIR: ↑Sy-aktivitás

**toler-depend:** egyre emeli a dózist, alhegyáskor komoly elvonási tünetek, depresszió, éhség, dysphinia, bradycardia, motoros teljesítmény és tanult viselkedés romlik, szer utáni sóvárgás, eufórizáló hatás a koncentráció növelésével nő

**PK:** felszívódás gyors (nyálkahártyáról), nekrózist, atrófiát okoz a beadás helyén (sóforma), metab: hidrolízis→ rövid hatástartam, metabolitok a májban akkumulálódnak **mh:** szívritmuszavar, szívelégtelenség, koronária- és agyértrombózis, ↑vny, tremor, görcsök, légző- és vazomotorközpont bénulás, teratogén (agyi retardáció)

CANNABIOIDOK: (THBC, cannabidiol, cannabinol) **hatás:** centr: eufória, relax, kifinom érzék, rövid-memória↓, mozgáskoord↓, katalepszia, analgézia, anti-emetikus, étvágy↑, testhőm↓, PIR: tachycard, értág, szembelnyomás↓, bronchustág **rp-ok:** G-feh cAMP↓, K-csat akt, Ca-csat gát, hiperpol, neuroTM↓ CB1, CB2. endogén ligand: anandamid (prosztanoid lipid-mediátor) **f.kin:** lipidold, euf-bb iv/inh **mh:** álmos, rövid-memória, konfúzió, szorongás, tesztoszteron-sperma↓, **gyszer:** dronabinol(szint THC) CB-agon, antiemetik (kemot), étvágyserk (AIDS) nabilone CB-ag antiemet, mh: euf, álmos rimonabant CB-antag súlycsökkentés, dohányzás leszoktatás

METILXANTINOK (koffein, teofillin) **hatás:** PDE-gátlás, adenozin-antagonista, CNS: fáradtságérzés↓, szellemi teljesítmény↑, insomnia (nem euforizálnak) PIR: diuretikum, (+) inotrop, simaizomrelaxáns (hörgők) **klinikai alkalmazás:** koffein+ASA: fájdcsill, koffein+ergotamin: migrén-ellenes, teofillin: hörgőtágító (súlyos a. bronchialeban)

**ÉTVÁGYCSÖKKENTŐK**(centrális hatású anorektikumok)

MAZINDOL (Teronac) **hatás:** DA-transzmissziót növeli, dependencia, **felh:** elhízás rövid távú kezelése

FENFLURAMIN, DEXFEBFLURAMIN **hatás:** 5-HT-uptake-gátlás, mh súlyosak, **felh:** elhízás: jóllakottság-érzés növelése

SILBUTRAMIN (Reductil) **hatás:** NA és DA visszavétel gátlása, **mh:** Sy, **felh: e**hízás rövid távú kezelése

**NOOTROP SZEREK**

**hatás:** javítják az agyi mikrocirkulációt **felh:** károsodott kognitív funkciók javítása, progresszió lassítása

PIRACETAM (Cerebryl, LUcetam, Memoril, Nootropil, Pirabene), MECLOFENOXAT (Helfergin), NICERGOLIN (Ergotop, Sermion)

Ginkgo biloba származékok (Gingium, Tebofortan, Tebonin), PYRITINOL (Enerbol), VINPOCETIN (Cavinton), CINNARIZIN, PENTOXYPHYLLIN, SELEGILIN

**I/21. Antiepileptikumok**

**Ephilepsia**: KIR Körülírt/diffúz izgalma, ism-dő rohamokban tudat-, érzészavarral, abnorm mozgássorozattal, morbid-2%, Okai: ismeretlen/ trauma-mérg-vérell zavar agy kár/ genetikus val 25%, Agyi neuron izgalom: szinapt gátlófunkc (GABA) csökk, izgató tm nővekedés (glutamát), feszfügg Ca-csat-k nyitása, Nem epil-okon csecsemők ↑láza, vc szint v szabad Ca-ko nc csökk okozhatja. 1.Generalizált roham: Nagy: beteg érzi, 1p-s görcs, izomrángás, (tonus-clonus, apnoe, cyanosis) harapás, utána alvás, Kis r: (abscense, petit mal) pár mp,gyereknél, napi több, eszméletveszt, szemremegés, izomtónus vesztés. 2.Parciális roham: fokuszból indul ki, a,Egyszerű: eszméletben, arc,kéz,láb görcsök, hallucinációk, szagérzés, generalizálttá alakulhat. b,Komplex: pár p-re elveszti a környezeti kapcsolatot, céltalan mozdulatok, 3.Status epilepticus: olyan gyorsrohamok h. a szünetben sem tér magához, Kez: betegnek le kell küzdeni a komplexusát, agyi fókusz sebészi eltáv, daganat, trauma, leküzdése, nyelv kihúzása, phentoin, diazepam

**Gyszer**: adagot fokoz növelik, 1-2 év után néha elhagyható. Vérszint monitorozás!

**Elsővonalbeli:** 1.Na-csat gát: Phenytoin, carbamazepin, ox-, valproat (+GABA gát), lamotrigin (+glutamát felsz gát), topiramat (+GABA serk, AMPA gát) 2.T-Ca csat gát: Ethosuximid 3.egyéb: Levetiracetam **Másodvonalbeli:** 1.GABA-mim: vitabatrin, BDZ:clonazepam, clobazam, diazepam, Tiagabin (GABA uptake gát), phenobarbital, Primidon 2.Karboanhidráz bén: Acetazolamid, Zonisamid, Sultiam 3.egyéb: felbamad (NMDA antag), gabapentin, Pregabalin

**gran-mal:** 1.fenytoin (difenilhydantoin, diphedan), valproat 2.carbamazepin, ox-, lamotrigin adjuv: gabapentin, felbamat, topiramat, tiagabin, vigabatrin

**parciális:** 1.carbamazepin, ox- 2.fenytoin, valproat, lamotrigin, adju: ua

**petitmal:** 1.valproat 2.etosuximid, lamotrigin, kezdeti: chlonazepam, clobazan

**Lennox-gastau szindr:** felbamat

**Fenytoin:** nem álmosít, metabol telíthető, cyp gát-ind, mh: gingiva hyperplasia, szőrösödés, oszteopor, D-vit hiány tox: szedáció, ataxia, nystagmus terat: nyúlajak, farkastorok. Nem epil: antiarritmiás (digoxin okozta)

**Carbamazepin, ox-:** Na-csat gát, más: mániás, trigeminális neuropátia, nincs gingiva hyperplasia, enziminduktor, mh: ataxia, nistagmus, kettős látás, fvs csökk, hypoNa-aemia, enyhén terratogén

**valproat:** mh: GI (ételre szór), kézremegés, hajhullás, hízlal, D-terat, hepatikus kóma, más vegy-ek metabol gát,

**fenobarb:** gyerek lázrohamra, enziminduktor, toler, depend, szedatív, paradox hyperaktivitás

**Ethosuximid:** mh: letargia, fotofóbia, nem altat

**chlonazepam:** GABA nyit frekv nő, tolerancia, mh: paranoid-izgatottság, agresszió

**clobazam:** GABA nyit frekv nő, tolerancia

**tiazepam:** status epil-ban elsődleges

**vigabatrin:** GABA mim, mh: csőlátás

**gabapentin, pregabalin:** leggyengébb, kevés mh: perif neuropathiás fájdcsill

**tiagabin:** GABA uptake gát

**lamotrigin:** Na-csat gát, glutam felsz gát, széles spektr mániában, perif neuropátiában is mh: margaréta kiütés, halálos

**topiramat:** Na-csat gát, AMPA gát, GABA-mim, karboanh bén, mh: nem találja a szavakat, fogyaszt, KIR mh, vesekő, teratogén

**pyracetam:** kevés mh, memóriafokozó

**felbamat:** csak súlyosban (lennox), mh: aplasztikus anaemia, halálos, nincs más

**I/22 Neurodegeneratív kórképben alkalmazott gyógyszerek**

neuron: posztmitotikus sejt, további osztódás-regenerációØ→ zavar végleges, betegség progresszív

patomechanizmus közös, terápia átfed

**beteg:** Alzheimer, Parkinson, HuntingtonChorea (parkinson tükörkép, D-erg sejtet gátló GABA-erg mechØ), Amyothropias lateral sclerosis (ALS: ↑↑↑, gv első szarv motoneuronok degen, 4-5 év: halál, 30-40éves, arc-→ légzőizmok), Creutzfeldt-Jakob disease (CJD: szivacsos agyvelőgyull), Sclerosis multiplex

**Neurodegeneratív mechanizmusok:**

1.excitotoxicitás: glutamát, aspartát excitátoros AS↑→NMDA rp (Ca,Na beáramlás), AMPA rp (Ca,Na), feszfügg Ca (több Ca)→ ic Ca↑→

**a,** mtk acs sérül, légzési lánc reakt gyökei↑ (energiaellátásØ) **b,** fehérjék Ca-függő proteáz aktivitása↑, fehérjék lebomlanak **c,** PLA2 enzimakt↑, prosztaglandin szint→ szabadgyökök **d,** NO szintézis, aktivitás↑↑, peroxid-nitrát gyökök képz

» sejthalál.

2.oxidatív shock: szabadgyökképz (MAO, Fenton, Haber-Weiss, peroxinitrát) és közömbösítő utak (szuperoxid-dizmutáz, kataláz, Fe3, peroxidáz, glutation rszer, antiox: C-,E vit) egyensúlya eltolódik reaktív oxigén species (ROS): szperoxid-anion (.O2-), hidroxil-gyök (.OH), peroxinitrit (.ONOO), hidrogén-peroxid (H2O2): molekula, el tud mozdulni a membránban, belőle lesznek gyökök. A többi töltött gyök a keletkezés helyén hat.

fehérje térszerkezet hiba (misfolding): aggregáció, hibás konform. prot: chaperon, ubiquitin, proteaszóma. Alzheimer: β-amiloid neuronok közt gliában, Tau-fehérje ic tubulusokból képz (gyors axonális trp), Parkinson: α-synucleinből Lövy-testek, P-ilál, kicsapódik, Huntington: Huntingtin fehérje lerakódik (CAG: citozin, adenin, guain repeat), CJD: prion

vérellátási zavar: agyvérzés (stroke), 3órán belül kórház! Ha vérzik, halál. Penumbra neuroprotektív kezelése (kp-tól kifelé befolyásolható sejtek). Prevenció! (vny, statinok, ASA (clopidogrel), Ca-Na blokk (Nifedipin))

**Neurodegeneráció típusai:**

nekrózis: intenzív szövetkár ingerre→ pH↓, ödéma, membrán szakad, ált tünetek: láz, fájdalom

apoptózis: progr sejthalál: kaszpáz3, DNS fragment, mag kondenz, külső membrán marad, Øtünetek

**Alzheimer-kór**

**tünet:** feledékeny, kognitiv ↓, dyslexia (ismétel), mozgászavar

**ok:** kolinerg neuronok a bazális előagy területén pusztulnak, cortex-hipocampus felé beidegzésØ

**patomech:** γ-szekretáz → Aβ 40/42 aggregátumok képz→α-szekretáz APP-ből membránban amyloid plakkokat hasít

**degen gátlás:** szekretázok gátlása (Aβ 40/42 képz megelőz), Aβ prot ellen immunizálás (gyulladást okoz, NSAID gátolja Aβ 40/42 képz-t)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **terápia** |  | **gyszer** |
| kolinerg TM fokoz | ChE-gátlás | tacrin (májkárØ), rivasztigmin, galantamin, donepezil (rev) |
| kolinerg agonista (m/n ACh rp stim) | epibatidin |
| antioxidáns |  | E-, C-vit |
| NMDA antagonista (excitotox ↓) |  | memantin |
| NSAID |  | ibuprofen, indometacin |
| ösztrogén hormon |  | tamoxifen |
| Ca-csat gátló |  | nifedipin |
| Nootropikumok |  | piracetam, vinpocetin, ginkgo, nicergolin |

**Parkinson-kór**

**ok:** D-erg neuronok pusztulnak a substancia nigrában, corpus striatum beidegzéseØ (gátolnák a kolinerg rszert)→ kolinerg túlsúly

**neurotox:** MPTP pretoxin MPP+ toxinná alakul (MAO-B), azt D-erg neuron szel felveszi, önmagát elpusztítja

**tünet:** nyugalmi tremor, rigiditás, hypokinesia, demencia

**terápia:** rég: kolinerg↓ (atropin, mh, toler), ma: D-erg tónus↑ (mh bírhatóbb)

**Dopamin szubsztitució:** hypokinesiát gátol, rigiditásra, tremorra kevéssé hat, nem jut KIR-be

Levodopa (sinemet, madopar): AS-trp, sok hús evés kompet gát, 1-2 évig tünetmentes, sok kellett (8-9g/nap), dekarboxilálódott (1-3% agyba)

+dekarboxiláz gátl: perif mh ↓, adag↓ (10-15mg)

pár év után: hatásszűnés, progresszió, dyskinesia (↓vérszint: végtag dobál), on-off, émelygés-hányinger (domperidon D-antag gát), vny↓ (ortoszt), pszichés mh (hallucinációk)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| szubsztitució | levodopa + carbidopa / benserazid |  |  |
| COMT gát (katekol-oxi-Me-trferáz: D/levoD is metabolizál) | tolcapon (KIR is, súlyos májkár), entacapon (PIR-en gátol) |  |  |
| D-agonista | bromocriptin, pergolid, ropinirol, pramipexol, apomorphin | D-erg sejtek nélkül is hat, ergot-szárm, sok mh: orto vny↓, tüdőfibr, perif vazokonstr |  |
| szel MAO-B gátló | selegilin, rasagilin | D hatást↑, antiox, neuroprotektív |  |
| NMDA-antagonista | Amantadin | D-uptake-et gátol, D-agonista, tolerancia hamar |  |
| Antikolinerg szer | Benztropin. Metixen, Biperiden, Procyclidin | tremor↓, rigiditás↓, antikol mh-ok |  |
| nem szel MAO gát | Deprenyl | Antioxidáns, antidepr, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, enyhe tiramin potencírozó (vny↑) | MAO bénító, neuron apopt gát, amfetamin-szerű metabolit képz, po ↑first pass, sc kevéssé metabol (KIR-be több jut), antidepresszív is |

**szel MAO-A gát:** (antidepr) NA/5HT végkész-ben MAO-A van, szintje↑

**Sajtreakció:** irrev MAO-A gátlókkal (nem szel is), Tiramingazdag étel, (Ømetab), indirekt Sy-mim, NA felszab, ↑↑vny krízis

**stratégia:** 1.deprenyl, 2.deprenyl+amantadin, 3.d+a+D-agonista, 4.d+a+Da+L-dopa szubszt +COMT-gát

súlyos tremorban antikolinerg adható bármely szakaszban.

**I/23** **Migrénben alkalmazott gyógyszerek**

**Migrén:** vaszkuláris eredetű, erős, lüktető fájdalom, féloldali, lüktető fejfájás, fény-hangkerülés, szagoktól undor, hányás, hányinger. Aura előzheti meg (20%: neurológiai tünetek, pl. látászavar)

Havi 1-4x rohamokban tör rá.

provokáló tényezők: trigeminális idegek ingerlése, kialvatlanság, éhség, hirtelen légnyomásváltozás, stressz, koffein

tünet: rohamkor agyi erek tágulata, pulzálása és összehúzódása

ösztrogén szerepe: menzesz idején a fog-gátlót szedőknél a roham gyakorisága nő

szerotonin, hisztamin szerepe is bizonyított

okai:

* agyi hipotézis: terjedő kérgi depresszió (aura idején)
* érzőideg-teória: trigeminális idegvégződések aktiválódnak az agyhártyában és az intracraniális nagyerekben

**szakaszai:** prodromális: aura: fájdalom: lábadozás:

**Szerotonin (5-HT) előfordulása a szervezetben:** biogén amin, GIT: nyh enterokromaffin sejtjeiben (90%), enterális idegek, vérlemezkék (aktív transzporttal jut ide), KIR: 5-HTerg receptorok

**Szintézis:** triptofán5-OH-triptofán5-OH-indol-ecetsav

**Farmakológiai hatásai:**

GIT: motilitás↑ (si: 5-HT2, neuronok: 5-HT3, 5-HT4), szekréció↑, hányinger, hányás (5-HT3, 5-HT4)

erek: agyi- (5-HT1) és nagyerek (5-HT2A) kontrakciója, vazodilat (endotel: NO-release↑, preszin NA-release↓), vérlemezke-aggreg (5-HT2A)

idegvégződések: nociceptíc és vegetatív afferensek stimulálása (5-HT3), Sy efferens: NA-felszabadulás gátlása

**5-HT-receptoron ható gyógyszerek:**

5-HT1A-**agonisták** cAMP ↓ neuronális gát, alvás, szorongás, hőszabály, evés buspiron (p.a.) **anxiolitikum**

5-HT1D-**agonisták** cAMP ↓ agyi érkontrakc, sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, ergotamin (p antag) **migrén rohamra** mh: koronária-szűk

5-HT2A-**antagon** IP3 ↑ DAG↑ neur excitáció, vazokonstr/dil (NO), vérlemezke aggr cyproheptadin, metysergid, pizotifen **migrén profilaxis**

5-HT3-antagonisták *hányáscsillapítók* (ionotrop): kemoterápiás kezelés (ONDANSETRON, GRANISETRON, TROPISETRON)

5-HT4-agonisták cAMP ↑ *prokinetikus* szerek: motilitás ↑ → ürülésfokozás metoclopramid mh: aritmia

antidepresszánsok, antipszichotikumok, hallucinogének

**Profilaxis:** intervallum-terápia, rohammentes időszak megnyújtása

1. 5-HT2A-**antagon** IP3 ↑ DAG↑ neur excitáció, vazokonstr/dil (NO), vérlemezke aggr cyproheptadin (hízás, szedáció), metysergid (veseelégtelenség, hányás, hasmenés), pizotifen (hízás, antikolinerg mh)
2. NSAID (aszpirin, NAPROXEN, IBUPROFEN)
3. nem szel β-blokkoló (propranolol, metoprolol)
4. Ca2+-antagonisták (flunarizin, verapamil) hatás: neurotranszmitter-felszabadulás
5. α-receptor agonista (CLONIDIN)
6. TCA (amitriptyin)
7. valproát (epil: Na-gát 1.vonal +GABA gát)
8. riboflavin

**Akut roham terápia:** fájd teljes intenzitásának kialakulását megakadályozzák

5-HT1D-**agonisták** cAMP ↓ agyi érkontrakció, sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, ergotamin (pa) mh: koronária-kontr, aritmia PK: rossz orális felszívódás, rövid T1/2, vér-agy-gáton nem jut át

**I/24** **HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK**

**lokálanesztet**, lokálisan alkalmazva reverz felfüggesztik az inberlékeny szövetek (idegrost) ingervez kép-gét.

**hatás-szerk:** lipofil Ar gyök - alifás im lánc - hidrofil aminocsop. Gy báz, vízold sóit használjuk. Észterek Ar-gyűrű Hlg-sa haték↑, hatástart↓, tox↓. Alkil a p-amino-ba: haték-tart-tox↑↑ amidok:im lánchoz hosszabb alkil: hatás-tart-tox↑

**hatásmech:** meggát az idegszöv membránján az ingerlékenységhez alapvető fontos ionmozgásokat. Főleg Na-csat műk gát (hozzáköt: akt-inakt, nyugalmihozØ) (nACh rp Na-csat bén-sal neuromusc ingerületátvitelt is gát)

vizes old-ban sók disszoc, ez szövet pufferre báz-sá alakul (lipoidold) így jut el a hatás helyére

**idegrostok érzékenysége:** vastagság – mieliniz fv-e. idő-konc fv-ben: hideg-→ meleg-→ tapintás-→ nyomásérzés→ mozgatóidegek bén

**mh-ok:** KIR izg mind: tremor, nyugtalanság, klónusos görcs. izg→ depresszió (halál: légzésbénulás) szív:gát szívizom ingerlék, ingervez, összehúz erejét ér: vazodilatáció (részben direkt hatás a vaszkuláris simaizomzatra, részben szimpatikus Na+-csatorna gátlás kivétel: kokain → reuptake-gátlás → adrenalin ↑: α1: vazokonstr, szív: frekv↑, acs gyorsul, testhőmérséklet↑, mydriasis

**f.kin:** helyi érszűk-vel (A/NA) együtt felszív lassul, hatás tartósabb, tox↓ (végartériás helyeken, TCA-valØ!, felszívódva vny↑, tachycard, kamrafibr, szívritm zavar.)

**metab:** észter pszeudo-kolin-észteráz (liquorbanØ: spin érzéstelenítés tartósabb), cklorprokain (4) > prokain (1) > tetrakain (0,03)

amid: máj mikrosz enzimei (N-dezalkil, hidrol, oxid): lidokain > mepivakain > bupivakain **lidokain T1/2** = 1,8 óra  6 óra

**Interakciók:** észterszármazékok:

* depolarizáló izomrelaxánsok (deka-, suxamethonium): potencírozzák egymás hatását (pszeudokolinészteráz)
* szulfonamidok bakteriosztatikus hatását csökkentik, i.v. felfüggesztik (folsav-gátlók: metabol → PABA)
* TCA: centrális (zavartság, mánia) és perifériás (aritmia) mellékhatásai fatálisak lehetnek helyi érzéstelenítővel kezelt betegen

**Kontraindikált:**

* Adam-Stokes-szindróma: szív ingervezetés zavara
* Akut kardiális dekompenzáció: (-) inotrop
* AV-blokk: (-) kronotrop
* súlyos hypotensio (perifériás értágító hatás)
* kardiogén sokk
* súlyos májműködési zavarok (amidszármazékok)

**Helyi érzéstelenítés formái:** hová juttatjuk

felületi (nyálkahártya): nyh érzőidegvégz bénít

infiltrációs (beszűréses): szövetek közé, beszúrt ter-en a fájd érző végkész-t bénít. kisebb műtétek: fogászat, szemészet

vezetéses (idegtörzs közé): fogászat (n. mandibularis köré) végtag-sebészet (n. femoralis, n. ischiadian köré)

subcutan regionális (idegingerület vezetését gátolják): ing vez-t érzéstelenítendő területtől proxim adjuk

i.v. regionális: felső végtag sebészet: 5% lidokain i.v. a vértelen felső végtagba

spinális (subarachnoidalis) gerincoszlopba, azonos mennyiségű liquor helyébe. nőgyógyászat, urológiai műtétek

periduralis: peridurális térbe: szülészet, nőgyógyászat, urológia

periduralis és spinális ópioid analgézia: posztoperatív, krónikus fájdalom, mellékhatás: légzészavar

**gyógyszerek:**

Amidok: LIDOKAIN (Aurobin, Doxiproct) BUPIVACAIN (Marcain) ROPIVACAIN PRILOCAIN ARTICAIN (Ultracain)

Észterek: KOKAIN BENZOKAIN PROKAIN (Hemorid, Noditran) TETRACAIN

**I/25 Perifériás és centrális izomrelaxánsok (hcs), simaizom-görcsoldók**

**hcs centrális:**

KIR támadásponttal ↓vázizom kórosan ↑tt nyugalmi tónusát anélkül, hogy befolyásolnák akaratlagos összehúzódását. (Perif: NMJ gátlók, teljes paralysist okoznak)

**indikáció:** spasticitas: vázizomtón szab zavara, gátló motoros pályák károsodása miatt (stroke, trauma, kr gyull, sclerosis multipl) nem/alig gyógyítható akut izomspasmusok: izmot érő trauma, gyull-tól reflexesen alakul ki, v szorongás, fájdalom miatt. Reverz.

**cél:** vázizomzat alaptónus↓ (α-motoneuronok gát) 2mech: **1.**serkentő TM (glutamát) felszab↓ **2.**gátló GABA hatás potenc

**adagolás:** po, tartós kezelés **jell mh:** szedáció, izomgyengeség (nem csak a kórosan↑ tónusra hatnak)

**hatékonyság:**

csak spasticitasban: baclofen (GABA-B-agon)

akut izomspasmusban: chlorzoxazon (poliszin refl gát), guaifenesin (ua)

mindkét formában hatásos: Tolperison, Tizanidin (KIR α2-agon), carisoprodol (poliszin refl gát) diazepam (GABA-A-agon) meprobamat (?)

egyéb tónus↓: dantrolen (spasticitás, malign↑termia, PIR ↓Ca-felszab SER-ből), botulinustoxin (kancsalság, spasticitas, im, ACh felsz gát)

**hcs perifériás:**

támadáspont: NM tm bénítás és SER Ca-felszab gátlás

**1.tm bénítói:** szel gát motoros ideg ing áttev hcs-ra, petyhüdt bénulás anélkül, hogy ideg-ingvez v izom kontraktilitást befoly

prejunkctionalis blokkot okozó: idegimpulzus hatást gátolják (ACh kontr nem) botulinum toxin (ACh felszab gát), Ach-szintézis gátlása: [Mg2+]↑, hemikolin postjunct: idegimpulzus és ACh hatását is felfügg szerek ide. Szerk ACh-val rokon, kvat ammón, KIR-be nem.

**postjunct blokk két mech:** nem depol: membrán érz↓ ACh-ra, véglemez nem depol. depol: véglemez és környéke tartós depol.

**a,nem depol izomrelax:**

(hasi műtétek) tartósabb hatás (depol-t plazma pszeudo-kolin-észteráza hamar bontja)(curare) kis adag ACh kompet antag, NMJ nACh rp-k Na-csat nyílás gát. Kolin-észteráz hatását felfüggeszti (neostigmin, pyridostigmin, edrophonium). nagy adag közvetlen ioncsat gát, ACh-É nem függeszti fel

mh: muszk-rp is gát: tachycardia, NA felszab↑

tartós hatású: d-Tubocurarin 2xerősebb, mint kurare (H ↑↑), gallamin gyengébb, mint kurare (ØH-felszab, nincs bronchus-konstr), mh: tachycardia, pan- (5x erősebb a kurarenál, Ø H-felszab, mh: tachycardia), pipe-curonium

kp hatású: ro-, ve-curonium

rövid hatású: miva-, atra-, cisatra-curonium

mh: vny↓ (H-felszab→ H1-rp → vazodil), Sy ganglion-bén (PROMETHAZINØ), bronchus-konstr (a. bronchialeban kontraind)

inter: inhalációs narkotikumok (en-, metoxi-, izofluran): kurare hatását 60%-kal↓ (NMJØ), aminoglikozid AB-ok: posztszinaptikus N,L-csatorna-gátlás, antiaritmiás, helyi érzéstelenítők

kontraind: myasthenia gravis, a. bronchiale

**b,depol izomrelax:**

ACh-hoz hasonlóan Na-csat nyit, de norm műk-tØ. I.depol fáz: fibrill izomrángások, majd elernyed-bénul. (ACh-É-gátló bénítást fokoz) II.deszenzit fáz: membr repol, de ACh-nal nem depol-ható: deszenzitizációs blokk. (ACh-É-gátló szünteti)

suxamethonium plazma pszeudo-kolin-észteráz gyorsan bontja (nem depol tartósabb hatás)

mh: vny↑ (ganglion-izg), tachycardia (Sy-ganglion-akt) v bradycardia (PSy-ganglion-akt), aritmia (digitalizált szívbetegeken), hiperKalémia (szukcinil-KoA→ nagy K+-kiáramlás→ diasztolés szívmegállás !), glaucoma, malignus hipertermia > 43°C

inter: szívglikozid-terápia (aritmia), helyi érzéstelenítők: elnyújtják egymás hatását

**2.Ca-felszab gát**

dantrolen (KIR: spasticitás, malign↑termia, PIR: ↓Ca-felszab SER-ből)

**Myasthenia gravis:** hcs betegsége mechanizmus: autoimmun-folyamat→ AT-term → nikotinszerű-rp blokk (60%-ban)→ Ach nem tud kötődni→ AP↓→ kontr amplitudója↓→ izom hamar kifárad (általában idős korban) terápia: kolinészteráz-bénítók: neosztigmin, fizosztigmin, piridosztigmin

**Malignus hypertermia:** mechanizmus: izomfibrilláció→ SER: Ca2+-kiáramlás→ láz terápia: dantrolene + Na+ (Dantrium): Ca2+-felszabadulás gátlódik Mellékhatás: szedáció, szédülés, májkárosodás

**SIMAIZOMRELAXÁNSOK.**

mindenfajta si (ér, gyomor, bél, bronchus, prosata, hólyag) kül spasmogenek kiváltotta spazmusait gátolják.

si jobban függ ec Ca-tól mint hcs, mert raktár kisebb. Ca-antag: si relax (Na-csat blokk: alig hat)

ált si relax TM, ami ↑ic cAMP/cGMP, K-csat nyit

**Nemspecifikus (papaverin) ffdiészteráz gát, Ca-csat blokk.**

veg rp-kon hatók: szel β2-ag (terbutalin Gs:adenil-cikl,cAMP↑(+) feedback: si-relax (tüdő, méh, ér, hcs tremor) vny↓, hörgőtág, méhelernyedés, perifériás tremor, hisztamin felszab gátlás) , α-antag (prazosin szel α1: Gq:PLC,IP3↑, DAG↑, [Ca2+] ↑ depol, kontr: ér si-kontr, méh, máj, szem vny↑, mydriázis, méhkontr), Psy-antag

egyéb: szerv nitrátok, PG, opioid (loperamid)

**görcs hatásmech:** Ca2+-L-csatorna: Ca2+-kalmodulin-komplex → foszforilált miozin → vazokonstrikció

ATROPIN, Me-homatropin, Bu-szkopolamin:

kvat (atr terc) Psy-bénítók, GI spasmusra, bronchus tágításra (inhal)

XANTIN-származékok

**felh:** GIT-görcsök, epekőkólika: papaverin / atropin + morfin, ureter-, ulcus, fájdalmas menstruáció, veszélyeztetett terhesség, a. bronchiale, angina pectoris (antihipertenzív szerek), koronária érgörcs (antihipertenzív szerek), migrén (antihipertenzív szerek)

**mh:** emésztési zavarok, hypotonia

**kontraind:** szívelégtelenség: AV-blokk jöhet létre, tropeinek: vizeletürítési zavarok, tachycardia, aritmia, szekréció-csökkenés, akkomodációs zavar, glaucoma, cyclopenia

PAPAVERIN (Bilagit, Meristin, Steralgin, Troparin comb.)

**hatás:** Ca2+ belépésétØ→ értónust↓ (vny, koronária-keringés, agyértág), oldja GIT tónusát: Øspasticus obstipációt, Øhányást, (-) kronotrop

**felh:** agyérgörcs, hipertenziós fejfájás (analgetikus is), asztma: elernyeszti a hörgőket

**mh:** nagy dózisban): szedatív, májkárosító

**fk:** véráramban fehérjékhez kötődik

DROTAVERIN (No-Spa, Bispan, Neotroparin, Paniverin, Triospan)

papaverinnél erősebb, per os is biztonságosan adható, kevésbé kötődik a szérumfehérjékhez

ALVERIN, MEBEVERIN főleg a GIT és az epeutak simaizomgörcsét oldja

BENCYCLAN FUMARAT (Halidor) miogén spazmolitikum, szedatív, kardiotoxikus hatása nincs

PINAVERIN BROMID (Dicetel) Ca2+-antagonista (keringési rendszerre nem hat)

**Készítmények:** Bispan: drotaverin + izopropamid (PSy-litikum) Steralgin, Meristin: nem kábító fájdcsill+spazmolit Troparin, Neotroparin, Triospan

**I/26** **hisztamin, antihisztaminok. A NO rendszerre ható gyszerek**

**Keletk:** Histidin – dekarboxiláz – histamin

**Tárol:** hízósejtek (tüdő, bőr, keringés, GI) bazofil granulociták, KIR (hisztaminerg neuronokban ic granulumokkal

**Okoz:** (vasodil, postkapill venulák permeabil nő, viszket, fáj, bőrpír, ödéma

**RP-ok:** G-feh kapcsolt **H1:** Gq: PLC akt - IP3/DAG - Ca nő – degranuláció, **H2:** Gs: adenil-cikláz akt – cAMP fok – prot kináz A fok – foszforilál **H3:** KIR-ben Ca-csat gátló, Gi (preszin) **H4:** fvs-ek fejlődésében szerep

**Hatásaik:** szíven: gyengén neg dromotróp (H2 poz krono-, inotróp), si: kontrakció (bronchus, uterus, GI (H2: relax), egyéb: H1: idegvégz izgat, fáj, viszket, hiperszenz reakció, H2: HCl elválasztás fok, KIR: ébrenlét, testhőm, vny, hányás, fájdalom (H1-2 is)

**Antihisztaminok:** H1 rp antagonisták

Vena dilat csökk, ödéma csökk, bőrpír-, viszketés csökk

1.generációsok: muszk rp antag is – utazási hányás csill (daed), parkinson tünetet is javíthatja

PHENIRAMIN, CHLOROPYRAMIN, DIMETINDEN: allergiára, antihiszt, kp antimuszk

DIPHENHYDRAMIN, DIMENHYDRINAT: főleg hányásra, erős antihiszt, kp antimuszk

PROMETHAZIN, THIETHYLPERAZIN: α1, D2 antag is (mh) főleg hányásra

CYPROHEPTADIN: serotonin 2A antag, étvágygerjesztő

HYDROXYZIN: erős antihisztamin, szorongásoldó, viszketéscsökkentő

**f.kin / mh:** szedatív (KIR-be bejut, ébrenlét his rp-t gátol), antikolinerg mh-ok, lokálisak: lehet paradox allergia, GI-zavar, nagy dózis: szív vezetési zavar

2.generációsok: nem jut KIR-be (kevés, v. efflux), nem álmosít, nincs antikolinerg mh (volt: Q-T megnyúlás, fatális arritmia: kivonták)

LORATADIN, DESLORATADIN, CETIRIZIN, LEVO-, FEXOFENADIN

Lokális szerek: AZELASTIN, EMEDASTIN, EPINASTIN, OLOPATADIN, KETOTIFEN

Kevert H1-agonista, H3-antag: BETAHISTIN agyi keringésfokozó

N**itrogén-monoxid**

**sajátosságai:** nem raktározódik (szükség szerint képződik), diffúzióval jut a hatás helyére (i.c. támadáspont)

**hatásai:** autokrin és parakrin

**szintézis:** Arg + NADPH + O2  NO + citrodin

konstitutív NOS: Ca2+-kalmodulin-függő aktivitás

* Ach, P-anyag, bradykinin → i.c.[Ca2+] ↑ → Ca2+-kalmodulin-komplex → NO ↑
* cAMP → foszforiláció → enzim-aktivitás fokozódik (inzulin, tirozin-kináz)
* szubsztrát-szupplementáció: kompartmentalizáció, endogén inhibitor, szétkapcsolás)
* ***eNOS***: membránhoz kötött (endotélium, szívizomsejt, vese, vérlemezke, osteoblast, -clast)
* ***nNOS***: szolubilis (NANC-neuronok)

indukálható. ***iNOS***: Ca2+-független

* makrofágok, fibroblasztok, ér-simaizom
* LPS (INFγ) → transzkripciós indukció → iNOS ↑ → NO-szintézis (védekező mechanizmus)

**hatásmód → hatás:** guanli-cikláz-aktiválás → cGMP ↑ → **simaizom-relaxáció**

* kapcsolódás hem-fehérjékhez
*  **citotoxikus hatás** (patogén: gazdaszervezet védelme nem specifikus)
* fehérjék, lipidek, neutrális savak + NO → nitrálódás → **citotoxikus hatás**

parakrin hatás:

* Ach, bradykinin, P-anyag → receptor-aktivitás ↑ → i.c.[Ca2+] ↑ → Ca2+-kalmodulin-komplex → NOS ↑ → NO ↑ → …
* mecanikai nyíróerő (vérkeringés) → NOS → NO → simaizomsejt: cGMP ↑ → simaizom-relaxáció

**inaktiválás:**

* eldiffundál, szuperoxid-anionhoz vagy fehérjéhez kötődik
* I. 
* II. 
* III.  (nagyobb távolságban)

**farmakológiai hatás** cardiovascularis: vny-szabály: endotel- és si-sejt → értágító antitrombogén: vérlemezke adhézió / aggregáció gátlása

túlzott termelődés → hypotensio (szeptikus sokk) /// csökkent termelődés → trombogén (atherosclerosis)

**gazdaszervezet védekezése:** vírusok, baktériumok, gombák ellen: makrofágok, neutrofil granulociták, leukociták (ONOO-)

* túlzott termelődés → krónikus gyulladás

**KIR:** neuroTm-működés plaszticitása: memória, nociceptio

* túlzott termelődés → excitotoxicitás (elhalás: stroke, Huntington-chorea, AIDS-dementia)

**PIR:** GIT, felső légutak: simaizom-relaxáció (támadáspont: guanil-cikláz → cGMP → könnyűlánc-kináz-foszfatáz → dilatáió)

* csökkent működés → hipertrófiás pylorus, erektilis diszfunkció

**terápiás szerek** NO: respiratórikus distressz szindróma (pulmonális hipertónia)

NO-donorok: szerves nitrátok, nitritek, nitroprusszid-Na, glycerin trinitrát, molsidomin → NO (kardiovaszk beteg, epegörcs)

NO-ot potencírozó: ACE-gátlók, antiox (E-vit), β2-agonisták, L-Arg (diabeteses érkárosodás), foszfodiészteráz-gátlók (kardiovaszk megbetegedés, impotencia – sildenafil, tadalafil, vardenafil)

NOS-gátlása: neurodegeneráció,migrén, szepszis

**I/27** **NSAID**

gyull vasculáris fázisaira hatnak: pír, ödéma, vasodil, fájdalom csökk

sejtes fázist nem befolyásol (gyull-os sejtekre, csak 1-1szer)

**hatás:** PG szint gát (COX) leukotrién útra nem hatnak

Cox1: gyomorban konstitutív (homeoszt fenntart, vesekeringés -, véralv (THX) (kül mh-ok)

Cox2: gyull ingerre indukálható, gyull, fájd lázban levő PG szint gát (ennek arányát kell ↑ni)

**Szelektivitás változó:** kis dózis ASA Cox1 gát, hagyományosak terápis dónisban Cox1-2 is gát, specifikusak: coxibok – szel cox2 gát

**Általános hatások:**

Fájd.csill: PG szenzitizálja a fájd.érző nociceptorokat, PG szint↓ – nocicepció↓

Gyull.csökk: PG – bőrpír, ödéma. Hosszútáv szövetelhalást nem befoly, krón fájd-ra nem hat

Lázcsill: IL1 – PGE2 – láz: hipotal hőkp műk-re hat

Thrombocyta aggr gát: ASA (irrev cox1 gát), szívbet, trombózis megelőző (egyedüli javító)

**Mh-ok:** ductus arteriosus idő előtt záródhat, GI: gyomorvérzés, perforáció, fekély (cox1), vesefunkció: keringés romlás (krónikus: nefropátia), allergia: leukotrién út↑), méh si: kontr (szülés elhúzódó), vérképzés: agranulocitózis, aplaszt.anémia, só/vízretenció – ödéma, diuretikum / antihipertenziv szerek hatását rontják, cox2 szel szerek prosztacyclin szint gát – trbx szint↑, trombotikus kórképek (miacard infarktus, stroke), KIR: fülzúgás, hányinger, hányás, konfúzió, májelégtelenség

**Interakciók:** f.dinámiás hatás↓ (varfarin – véralvadás gátló), (minden vérzés fokozó, GI-mh-os, azok mh↑. Vesetox szerek toxicitása↑.

ASA: irrev, cox1, tromboembóliás kockázat↓, ibuprofen: Alzheimer megelőzésre vizsgálják,

**Szalicilátok:** ASA (irrev) 12év alatt Reye-szindróma (májkárosodás, encephalopathia)

**Arilpropionsav-szárm:** IBUPROFEN, DEX-, NAPROXEN,

(krón ízületi gyull-ra) KETOPROFEN, DEX-, FLUBIPROFEN, TIAPROFENSAV

**Arilecetsav-szárm:** INDOMETACIN (akut fájd/gyull-ra, max 2hét, sok mh KIR, vérképz zavar, GI, duct arteriosus zárás), ACEMETACIN, DICLOFENAC, ACECLOFENAC

**Oxicámok:** (sok mh, de jobb mint indometacin) PIROXICAM, TENOXICAM, LORN- (rövidhatás), MEL-

**Fenamatok:** MEFENAMINSAV, NIFLUMINSAV, ETOFENAMAT (akut, rövidtávra, ha más nem jó, sok mh)

**Pyrazolon-szárm:** METAMIZOL, AMINOFENAZON, PROPIFENAZON, FENILBUTAZON (vérképzésre károsak, Mo-n ritka)

**Cox2 szelektív szerek:** NABUMETON, NIMESULID, MELOXICAM, ACECLOFENAC, CELECOXIB, PARECOXIB, ETORICOXIB (szelekt: nagyobb dózisban cox1-re is hathatnak, specif: csak cox2-re hat)

**Anilinek:** FENACETIN, PARACETAMOL (GI kockázata legkedvezőbb, nem gyullgát, vesekárosító, antidótuma: acetylcystein (glutation-raktárat pótolja

**I/28 Glukokortikoidok**

* Gyull↓ hormonok, stresszhelyzetekre készítik fel a szervezetet. **Permisszív hatás:** elősegítik más hormonok hatását
* Mvk-ben term z. fasciculataban, ACTH szabályozza, szh/feh acs + gyull.csökk + immunfolyamat szabályozás
* Párnak van mineralokort hatása, azok rp-ihoz kapcsolódnak, de **11-B-OH-szteroid-deHáz** elbontja – mineralocort tud hatni.
* Újabb generációk: glucoc / mineraloc hatás elválik, de metabol / gyull.csökk hatás nem
* Sok mh
* Edison / cushing kór

**Szintézis:** koleszterin – oldallánc hasítás seb meghat, ACTH-szab – pregnenolon – OH-ciós lépések sora (NADPH, Cyp-450) – glükokort.

**Neg.feedback:** ACTH term-re,

**KIR hatások**, stressz, hideg-meleg is befolyásolja a **képződést**

**Kinetika:** vérben albuminzoz, transzportinhoz (nagy aff, kis kapac) kortikoszter kötő feh-hez köt, 10% szabad = hatás

**Metab:** máj: kettőskötés telít, OH + glükuronsav/szulf konj: vizelet

**Hatás:** génátírás befoly (ic rp), glükokort responziv elemhez köt DNS-en, 1-2 óra alatt hat

**Rövid távú hatás:** Ca beáramlás befoly membránrp-on át

**Hatásai:**

Szh: glükogenolízis, vc nő (mh), glük felv/felh csökk, fehérje cukorrá alakul, máj glikogénraktározás nő (2.lagos inzulinválasz)

Feh: bomlik, neg.N-egyensúly

Zsír: bontás↑, szabad zss konc↑ (cAMP↑, prot kin A↑ – hormonszenz lipáz-P – Tg – zss

**Nagy dózis:** inzulin rezisztenciát okoz

**Elektrolit / vízházt:** Na visszaszív↑, K exkréció↑ – ödéma (mh), ↑vny, hipoKalémia

**Ca** ↓vérben (bélfelszív↓, vesén ürülés↑, neg Ca egyensúly, csontritkulás (mh)

**Gyull-ra kifejtett hatás:**

* Vasc / sejtes fázist is gátol, krón fibroblast/ regeneráció is gátol
* Bazofil, eozinofil↓
* Neutrofil↑
* Th sejt prolif Ø (IL2 rp átírás↓)
* Fibroblaszt prolifØ
* Glükóz, aminoglikán, kollagénszintØ – ↓a gyull, de a gyógyulás is elhúzódik.
* His felszab↓, IG term↓

**Egyéb endokrin hatás:**

* Endogén glükokort szint ↓(neg.feedback), kéreg sorvad
* Tyr-OH-láz szint induk, Me-transzferáz (adrenalin-szint) indukál – NA/A
* TRH szint gátol
* Növ-i hormon gátló
* Reprod funkció, (LH↓) gát
* Szív rizikó↑, (miner) ödéma, plazmaV↑, PTF↑, vazokonstr, ↑vny

**Mh-ok:** (két héten túl) vc↑ (diabetes), glükóztolerancia↓, szívrizikó, csontritkulás, csönttöréskockázat, gyomorfekély (NSAID), ödéma, hipoK, izomgyengeség, zsírraktár redisztr, fertőzésre válasz elhúzódó, immunszupr, sebek rösszul gyógy, glaukóma (áteresztés romlik, viztermelés nő), mvk szupr, KIR: hangulati zavarok, növ-i visszamaradás, cushing szindr

**Lokális:** akne, striák, rossz sebgyógyulás, hajszálerek látszanak

**Adagolás:** iv (előnye: életveszélyben azonnali), po, szuszp (depot, im), lokális (inhal, orrcsepp, kenőcs, szcs, spray, intraartrikuláris)

**Felh:** gyullØ, immun↓ (RA, aszthma, gyull béltet, m.gravis, allergi, ekcé, seborr, psoria, dermatitis, konjunktivitis, rhinitis, transzplantáció)

**Nagy dózisban:** tumor (agy: peritumorális ödéma↓), hányáscsill, shokk (PTF helyreáll)

**Kis dózis:** szubsztitúciós terápia

**Koraszüléskor** anyának (surfactant)

**1. Szisztémás szerek**

* természetes hormonok, szubsztituciós terápia (↑min hatás): hydrocortison, cortison
* mineralokortikoid hatású szer, szubszt terápia (min>gluk): fludrocortison
* prednisolon származékok (↑gyullcsök >min): prednisolon, prednison, methylprednisolon
* leghatásosabb gyull.csökk: triamcinolon, dexamethason, betamethason

2**. Csak lokálisan alkalmazott: rossz felszív / ↑first pass**

* nem Hlg-zett: budesonid, mometason, ciclesonid
* Hlg-zett (tartósabb hatás, több mh): fluocinolon, acetonid, beclomethason, fluticason, clobetasol
* szemészeti szerek: fluorometholon (kevéssé növeli az intraocularis nyomást

**I/29 Immunszupresszív / immunmoduláns szerek**

**Humorális elemek:** citokinek (kommunikációs fehérjék: CSF, interleukin, TNF, interferon, chemokin), immunglobulinok (IgG, IgA, IgM), komplement fehérjék (C1-C9)

**Rp-ok:** kapcsolat a humorális és sejtes elemek közt, Fc rp-ok Ig megkötése (pl IgE molekula szabadítja fel Fc rp-hoz kötve a hisztamint)

**Sejtes elemek:** leukocita = granulocita (Baz, Eoz, Neutr) + mononukl (monocita/makrofág, dentritikus) + limfocita (NK, B, Ts, Th, Tc)

**Immunválaszok:** nem specifikus / specifikus felismerés

**Spec immunválasz:** AT köt idegen AG-hez, MHCI hánya (NK), MHC1-idegen vírusfeérjével (Tc), **MHCII prezentáció APC-n át**

(Th1: citotoxikus válasz, aktiválja makrofágot, Tc-t, gátolja Th2-t

Th2: humorális válasz, B-sejt proliferáció, gátolja Th1-t)

Th + APC – differenciálódik, IL2-t (DNS transzkripció) szekretál. Magát is stimulálja m-toron át, + B és Tc sejteket is.

**Immunrendszer gyszeres befolyásolásának célja:**

1.immunszupresszió ( autoimmun, transzplant, allergia)

2.immunstimuláció (?) (szerzett/öröklött immunhiány, krón.fert, rák)

**kilökődési reakciók:**

1.hiperakut: órákon belül, előre formált AT-ek, komplement aktiválódik, ritka

2.akut: pár hónapon belül, főleg endotél ellen

3.korai akut: 1-4nap, vegyes mech, preformált AT-ek

4.késői akut: 1hét-1hó, sejtmediált vasculitis

5.krónikus: hónapokon, éveken át, gyulladásos folyamat, lassú-fokozatos funkcióvesztés

6.graft vs host: átültetett gazda ellen (gyengített), első 100 napban, hasmenés, bőrkiütés (súlyos), kezelése: mint akut kilökődési reakció

**immunszupresszáns szerek:** adhézió gátló (T-sejt kitapadást gátol), glukokortikoid, citokin gátló (kommunikáció gátlás), antimetabolitok, Th0 választ gátlók (kalcineurin gát, kostimulátor gát), Immunsejt elleni AT

**Immunszupresszív szerek**

1. T-lymphocyta aktivációt gátló szerek

* calcineurin-gátlók: ciclosporin, tacrolimus (FK506), pimecrolimus
* mTOR-gátlók: sirolimus (rapamycin), everolimus
* IL-2R-antitestek: basiliximab, daclizumab

2. Citosztatikus szerek

* azathioprin, mycofenolat (mofetil)

3. Glukokortikoidok

* prednisolon, methylprednisolon, dexamethason

4. T-lymphocyta ellenes antitestek

* poliklonális: anti-lymphocyta globulin, anti-thymocyta globulin
* monoklonális: muromonab-CD3 (OKT3)

CICLOSPORIN: ciklofillin, per os, (RA, I.diabetes) cyp3A4, DNS-hez kötést gátol, nefrotoxikus, diabetes, hiperKalémia, májkár, hiperlipid, magasvny, gingiva hiperplazia, hirsutismus, sok veszélyes interakció (grapefruit)

TACROLIMUS: FK-506, prograf, gomba termék, interakciók hasonlók, diabetes (nagyobb), hiperKalémia, veseelégtelenség (kisebb)

SIROLIMUS: Rapamycin, Cyp3A4, ciclosporinnal komb, kevéssé tox, de kevéssé hatékony is, nincs vesekár, nincs diabetes, de! lipidszint-nő

MYCOFENOLAT MOFETIL: penicillin gomba termék, prodrug: mikofenolsav, T,B sejtek de novo purinszintézisét gátolja.

AZATHIOPRIN: prodrug – 6-mercaptopurin, de novo purinszintézis gát, ráknál pulzatív dozírozás, sok mh.

POLIKLONÁLIS AT-EK: minden T-sejt ellen, akut vesekilökődés gátlása, lóban/nyúlban termeltetik, hatékony, olcsó, nem szelektív, allergia lehet

MONOKLONÁLIS AT-EK: spec T-sejtcsoport (CD3-OKT3) ellen

**Immunmodulátorok:**

1.citokinek (interferonok, interleukinek, kolónia stimuláló faktorok)

2.immunglobulinok

interferonok: vírusfert-re termelőd, tyr-kináz rp-on át hatnak, pegilált IF-ek: hosszabb T1/2

alfa: vírusfert

béta: scler. Multipl

gamma: krón granulómás bet

interleukin: aldesleukin, humán rekom IL2, T-sejt prolif nő, diff nő, makrofág aktiv nő, NK sejt aktiv nő. Daganatokban, potenciális életveszélyes mh-ok: infarktus, tüdőödéma

CSF: vérképzésnél. Hematopoetikus őssejt túlélését fokozza, granulocitává, monocitává fejlődését segíti

IG: passziv immunitás, specif betegségek ellen, aspecif nagy dózisban (autoimmunban AT-eket lefedi), mh: allergia

**Immunmoduláns szerek**

1. Interferonok

* interferon alfa, peginterferon – vírus, tumor
* interferon béta – sclerosis multiplex
* interferon gamma – krónikus granulomás betegségek

2. Interleukinek

* aldesleukin – IL-2, tumor

3. Kolónia stimuláló faktorok

* filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim – G-CSF
* molgramostim, sargramostim – GM-CSF

4. Adjuvánsok

* inosiplex, Echinacea, Lentinan

**I/30** **Légúti betegségek gyógyszerei**

**Asthma:** légúti ellenállás megnő, visszatérő, reverzibilis légúti obstrukció, kilégzés nehezített, progresszív betegség

**Status asthmaticus:** 30percnél továtt, életveszély

**Kiváltja:** léguti gyull-os háttér, bronchiális hiperreaktivitás (hideg, szennyezőanyag, allergén, fiz.aktivitás, stressz, gyszerek: B2-antag, aspirin)

**Akut/korai történések:** hízósejt degranuláció – bronchokonstr (ciszteinil, leukotriének, His mediátorok)

**Késői kemotaktikus mediátorok:** gyulladásos immunválasz (citokinek, monociták, eozinof) kóros anyagokat (kationos feh) termelnek, epithel károsodik, idegvégződések érzékenyebbe, + mediátorok fenntartják a gyulladást.

**Korai szerek:** spazmus oldás (B2-agonista, ciszteinil-leukotrién-antag, theofillin/amino-, muszk szerek

**Késői gyull-ra:** glukokortikoid, Na-kromoglikát (degran gát, egész folyamatot gát)

1. Hörgőtágítók (korai fázis)

* β2-agonisták: (bronchus görcsöt mindig oldják, + hízósejt degran gát + mucociliaris klírensz fokoz, **mh:** tachycard, rp down, ↓K, tremor, izgatottság, adagolás: inhal, peros, súlyosban iv)
  1. rövid hatású szerek: salbutamol, terbutalin, fenoterol
  2. tartós hatású inhalációs szerek: salmeterol, formoterol
  3. tartós hatású szisztémás szerek: clenbuterol
* antimuszkarin szerek: (COPD-ben, kevés antimuszk mh) ipratropium, tiotropium
* xanthin származékok: (foszfodiészteráz gát, adenozin antag, bronchus dilat, mh: kis teráp szélesség, alvászavar, tremor, szívdobog, arritmia, tachyc, vasodil / agy: kontr)

1. theophyllin, aminophyllin

* leukotrién gátlók:
  1. . Cys-LT antagonsiták: zafirlukast, montelukast
  2. . 5-lipoxigenáz gátló: zileuton

2. Légúti gyulladáscsökkentők (késői gyulladásra)

vc növelő, sok mh, immun/gyull befoly, inhal: nem szív fel / nagy 2’pass, mh: légúti betegség, rekedtség, immunszupr, szájgomba, mvk szupr, gyerek lassabban fejlődik

* inhalációs szteroidok: budesonid, ciclesonid, fluticason
* degranuláció gátlók: natrium cromoglycat (cromolyn: stabilizálja a hízósejt membránt, degran gát, axonreflex gát, irritáns rp gát, profilaxisban)
* IgE elleni antitest: omalizumab (sc inj, nagyon drága, súlyosban)

3. Köptetők (secretolitikumok)

gyomornyh izgat – nyákürülési reflex, illóolaj bronchus nyht- is izgat

* guaifenesin, ipecacuanha (emetin), illóolajok, szaponinok

4. Nyákoldók (mucolitikumok) AB-ok hatását csökkentik!

viszk csökk, ambroxol – brómhexin, lizoszómák képz fokoz, serkenti hidrolázok termelését, poliszacch hidroliz + mucociliáris klírensz fokoz, szekr fokoz, fel.fesz csökk

* bromhexin, ambroxol, acetylcystein (SH-csopok), carbocystein, erdostein

5. Köhögéscsillapítók

* centrális hatású: (köhögési kp gát) codein, dihydrocodein, dextrometorphan, butamirat, pentoxyverin
* perifériás hatású: (köh reflexért felelős rp-kat gát, afferens neuronok ingerlékenységét csökk) prenoxdiazin, levodropropizin

6. Secretomotorikumok: szekrétum eltáv fokozók (csillószőr): B2-szimpatomim, illóolaj, brómhexin

**II/31 Digoxin, digitoxin és más poz inotróp szerek**

**Szívelégtelenség (cardiális dekomp):** PTF nem fedezi a szükségleteket. verőtérfogat↓, negatív inotróp hatás alakul ki, Gszeresen poz inotróp kell. progresszív, Letalitás nagy, 5 éven belül több mint 60%, terápia nem túl sikeres. Oka ismeretlen, következményei is.

**tünetek:** fulladás, légszomj, ödéma (bokatáj: álló, tüdő: fekvő), mellkasi fájdalom

**dekompenzáció – circulus vitiosus:** verőtérfogat↓, artériás nyomás↓, vénás nyomás↑ (ödémák – diuretikum), Bain-bridge reflex: Sy-tónia (fr↑, hatásfok↓, mert nem kellő a telődés)– vese vérellátás↓, GF↓, vas afferens, Sy-rostok β rp-on át / disztális tubulus Na-↓ érzékeny / JGA barorp-ok (vny↓re renin szabadul fel – angiotenzin II efferens arteriolát összehúz, GFR átmenetileg↑) ez részben kompenzálja az állapotot, de hosszútávon rontanak (angiotenzin II aldoszteront mobilizál, Na retenció, vízvisszatartás a szívet megterheli, dekompenzáció elmélyül)

**teendő:** Szív verőtérfogat↑-val emelnünk kell az ic Ca-konc-t, hogy poz inotróp hatást érjünk el. (szívizmon L-típusú Ca-csatornát tartalmaz)

**kontraktilitásra ható szerek:** poz inotróp szerek, digoxin (szívglikozidok), inodilátorok (értágító + poz inotróp hatás)

**1.Elektrogén Na-pumpa gátlása (szívglikozidok, cardiotonikumok, digitalis):**

**hatásmech:** ic Na↑, Na-Ca csere révén↑ az ic Ca menny, ezt a SER felveszi. Trigger Ca belépve nagyobb raktárból több Ca-ot tud felszabadítani. Digitalisnak 1rp-a van, a Na-K-ATP-áz, azt mindenhol gátolja.

**A,** Na/K/ATP-áz: 3Na ki - 2K felvét (elektrogén iontranszport). Kialakult Na gradiens (Na/Ca-csere) felelős a Ca kihajtásért. (3Na be, 1Ca ki) Na-ion a pumpát ic aktiválja, K gátolja. Digitalis fokozza a Na pumpához kötődését, ezzel a Na-pumpát gátolja. Befelé irányuló Na-gradiens↓, a normál módon működő (Na-Ca csere) Ca kihajtás↓, a bent maradt felesleges Ca-t a SER felveszi.

**B,** Ic Na↑-re fordított Na/Ca csere is beindul, 3Na ki – 1 Ca be, ezt a Ca-t is felveszi a SER.

**Σ:** Normális akciós potenciálra nagyobb mennyiségű Ca tud felszabadulni = pozitiv inotróp hatás.

neg.dromo-, chronotróp: (szinusz csomó inger képzés, AV-átvezetés↓): vagust aktiválja, Psy beidegzés a kamrákban nincs, ezért érvényesülhet a poz.tróp hatás. (védheti a kamrát pitvarfibrillációtól az átvezetés rontása miatt, de ez mellékhatás is, bradycardia, ektópiás ingerképzésnek is kedvezhet)

vesében is gát a Na/K/ATP, ↑ a Na kiürülése, renin-Ang rszer kevéssé aktiválódik, szívelégtelenség kevéssé progrediál.

**Digitalis toxikus** adaggal is ugyanez a folyamat játszódik le, csak sokkal nagyobb mértékben

Ödéma csökkentésre diuretikum kell, de a legtöbb diuretikum K-ürítő, ettől a digitális toxikusabb lesz. **Toxicitást fokozhatja:** minden ami ↓K-szintet. Mert a K kiürülésre a Na (Na-K kompetició↓) Na kötődés ↑↑↑, ic Ca-szint↑↑↑, arritmiát, extraszisztolét okoz. Ezért a kardiális dekompenzáció miatti ödéma kezelésére adott K-ürítő diuretikum mellé K-pótlás (hogy a digitalis ne váljon toxikussá). (késői utódepolar, tachicardia, kamrafibrilláció (Ca, Mg, K-szintekre ügyelni kell))

**F.kin:** digitoxin felszívódása jobb (lipidoldékonyabb) digoxinnál. Plazmafehérjékhez digitoxin kötődik jobban, metabolizmus: digitoxin májban, epén át ürül, digitoxin (hidrofilebb) változatlan formában vesén át. Felezési idő hosszú (digitoxin 5-7nap, digoxin 36h)

**Adagolása:** telítő – fenntartó dózis. Szűk a terápiás index. Betegek közt különbség van érzékenységben, monitorozni kéne és személyreszabottan beállítani az adagot! Digitalis hatására poz inotróp hatás mellett neg krono- és neg dromotróp hatás van, ez a terápiában előnyös (vagusaktiváció, részleges A-V-blokk)→ csökken a szív frekvenciája, telődés javul, hatásfok nő.

**Mh:** étvágytalanság, hányinger-hányás, szédülés, mentális zavartság, dezorientáció, látási zavarok (sárga, zöld szinezet). Centrális mellékhatásokat megelőzik a mellékhatások, figyelmeztető jel lehet a toxicitásra.

**Szentgyörgyi Albert** szerint a digitalis egy endogén, mvk által termelt anyag, melynek hiánya esetén alakul ki a kardiális dekompenzáció, s mi a terápiával ezt a hiányt exogén úton pótoljuk.

**interakció:** K-ürítő diuretikumok, kinidin növeli a digoxin vérszintjét, verapamil…

**toxicitás orvoslása:** digoxin Ø, arritmiára K, rosszabb esetben antiarritm (kamraira: Na-csat blokk/Ib: direkt kamrára hat (lidocain, fenitoin))

**felhasználás:** szívelégtelenség komb terápia: ACE-gát+βblokk+diuretikum (1.vonal), ha nem javul digoxin, ha ↑ vesekár, digitoxin. ↑fr pitvar fibrillációnál védik a kamrákat (2.vonal)

**2.inodilátorok**

(akut szívelégt-ben (digitalis kr),ereket tág és poz inotrópok), egyesek cAMP szint ↑vel, mások más mechanizmussal is

**2.a β1 agonisták**

dopamin, dobutamin nem szelekt, dózisfüggően D1 rp-on hatva hasi-vese ereket tágítva javítja a perfúziót, β1 rp-on kontraktilitást↑, β2-n ↑bb vazodilatációt okoz, még ↑bb adagban α1-rp-on vny↑ PR fokozásával. Fenyegető shock-ban adható

Közvetlen aktiválható β1 rp (adenil-cikláz akt→ cAMP↑ – L-csatorna aktiváció (foszforiláció), poz inotróp hatásúak, mégis béta1 antagonistát alkalmaznak a terápiában és előnyös a betegnek. ??

Dopamin: iv, inf, béta1 rp aktiváló, PTF nő, vese véráramlás nő (diuretikus), D1 akt: értónus csökken, D2 akt: Na-felszab csökk, szívfrekvenciaø dobutamin: iv, inf, béta1 és béta2 aktiváló, poz inotróp, értágító – utóterhelés csökken, Na-felszabadulás ø

mindkettő a szívizomban és érpályában cAMP aktivációt okoz – L-csatorna aktiváció – trigger Ca belépése fokozódik. cAMP aktiváció közben inaktiválja a miozin könnyűlánc kinázt, ez okozza a relaxációt.

**2.b Ca érzékenyítők**

nem emelik a Ca szintet, hanem a proteinek Ca-érzékenyésgét fokozzák (vesnarinon, levosimenadan, pimobendan): kontraktilis proteinek Ca-érzékenységét↑ (kevéssé proarritmiás), foszfodiészteráz aktivitást↓, ATP-függő K-csatorna aktiváció (hiperpolarizáció)

**2.c foszfodiészteráz gátlás**

(cAMP-t nem tudja lebontani, szintje emelkedik): amrinon, milrinon cAMP szint↑, kontraktilitás↑, ox igényt↓ az oxigenizáció javításával. **probléma:** paradox módon rontják a túlélést, hosszabb felhasználásra nem javasolt. amrinon: thrombocytopenia mh (10%)

**Kr dekomp stádiumai**

I enyhe II középsúlyos: diuretikum (preload csökken) + ACE-gátló (after-load csökken) + β1 gátló (PTF csökken) + carvedilol (α1 gátlás: vasodilatació) III súlyos IV még súlyosabb: diuretikum + ACE-gátló + digoxin + direkt értágítók (dihydralazin: artériás értág, isosorbid dinitrát: coronaria dilatació) oxigénellátás javul + vénás értágulat (nitrát alkalmazás)

újabban diuretikumként aldoszteron antagonistát (spironolaktont) javasolnak (hiperkalémia) és ACE-gátló helyett AT1-rp blokkolót (hiperkalémia)

**II/32 Antiarrhytmiás szerek**

**szív szövetei:** nodális (ingerképző) szövet: AV-His-…. (pacemaker aktivitás) myocardium (nincs pacemaker aktivitás)

**nodális AP:** lassan↑ (depolarizáció): befelé Na-áram (kis K is lehet): spontán diasztolés depolarizáció szakasza, pacemaker potenciál. Az ezért felelős csatornák a „funny” csatornák, hiperpolarizációra nyílnak (többi depolarizációra) küszöbpotenciál, AP: Ca (T-L)-csatornák felelősek ezért, majd repolarizáció: kifelé irányuló K-áram, helyreállítja a membránpotenciált

**myocardiális AP:** (pot/t) nincs spontán depolarizáció, küszöbön túl feszültségfüggő gyors Na-csatornák gyors AP. csúcson túl kicsi csökkenés (Na-csatornák zárása, tranziens K-csatornák nyílása: kifelé) kismértékű repol, plató fázis: Ca-be, K-ki, nagyon kicsi ionmozgások. gyors repolarizációs szakasz: késői K-csatornák nyitnak (Ca-csatornák zárnak) K-kifelé, membránpotenciál visszaáll.

**ingerképzés:** szinuszcsomó diktál, többi ingerképzésre képes hely ritmusát felülírja, az övé a ↑bb. Øszerepét egyéb helyek átvehetik

**szívritmuszavarok:**

ingerképzés:

szinuszcsomó pacemaker aktivitása megváltozhat Sy-Psy stimulációra. Lassulásra a későbbi vezetés felgyorsulhat, vagy pl Av-csomó generálhat ingert. Esetleg a későbbi ingerképző szövetek generálnak ingert, felgyorsítják a ritmust (ektópiás inger). Hajlamosítanak pl katekolaminok, részleges depolarizáció (ischemia), vagy hipokalémia. utódepolarizáció: normális AP után van egy patológiás depolarizáció. Korai- : repolarizáció elnyúlik, közben már új depolarizáció indul (repolarizáció EKG-n a QT szakasz) arritmiás szerek, hipokalémia okozhatja. „Torsade de pointes” (EKG kép) kamrai fibrilláció késői-: AP rendesen lezajlik a miokardiumban, majd utána (két normális között) jön egy új. ↑bb ic Ca-konc miatt. (extra Ca kipumpálására Na-Ca beindul, Na-jön be és az okozza a depolarizációt)

ingervezetés

reentry: Sérült terület, egyirányú vezetési blokknál az ingerület egyik szára megáll, másik oldalról körbemegy, másik irányból lassan átjut, és kőröz körbe a másik szárral együtt. (A visszafelé áramló ingerület lassú kell legyen, hogy ne refrakter periódust találjon)

vezetési blokk: szövet nem ingerelhető (károsodott) pl AV-csomó, extrém helyzetben különválhat a kamra a pitvartól (pacemaker kell)

járulékos kötegek (kent) pitvar-kamra közt, AV-csomón kívül itt is átjuthat az ingerület (Wolf-Parkinson White szindróma)

**arritmia megjelenési formái:**

bradyarritmia: 100 alatt tachiarritmia:100 felett szupraventrikuláris (pitvar, szinusz-csomó, AV-csomó) / ventrikuláris

szinusz tachicardia (100-180) rövid periódus paroxizmális supraventriculáris tachikardia (200-250) pitvar lebegés (280-300) még ez is szabályos ritmus, de veszélye a fibrilláció kialakulása pitvar fibrilláció még magasabb, és kaotikus, de még ez is tolerálható kamrai tachikardia (kamrai extraszisztolék) 100-250. torsade hosszú Q-T szakasz miatt alakul ki, kamrai fibrillációhoz vezet kamrai fibrilláció PTF megszűnése miatt halált okoz

**I.osztály: Na-csatorna gátlók** Na-csatorna: zárt aktiválható, nyitott, zárt refrakter.

Szerek használatfüggő gátlást érnek el, nyitott csatornákra hatnak, de a refrakterhez kötődésük is jó. Kikerülőben vannak a terápiából.

**Ia: quinidin, procainamid, disopyramid, prajmalin**

nyitott csat-hoz köt, kp mértékben gát a Na-csat, myocardium repol elnyújt, K-csat gátolják, ezzel elnyújt a repol.

quinidin: antikolinerg, AV-átvez gyorsul Negativ inotróp is: szívelégtelen betegeknél vigyázni

interakció: digoxin plazmaszintjét ↑, béta-blokk, Ca-antagon nem adjuk (repolarizáció megnyúlás)

procainamid: per os, csoporton belül ez a legkevésbé antikolinerg

mh: hiperszenz reakciókat. Acetilálódik a metabolizmusban, aktív metabolit, de az a III.osztályba tartozik

disopyramid: legantikolinergebb, legnegativabb inotróp hatású. Csak életet veszélyeztető esetben adják.

**Ib: lidocain, mexiletin, phenytoin**

kevésbé gátolja a Na-csatornákat, repolarizációt gyorsítja, nyitott v refrakter csatornákat részesítik előnyben. Csak ischémiás szívre hatnak.

tartósan, nagyon gátolják a Na-csatornákat, repolarizációt nem befolyásolják. Normál szívműködést is gátolhatják. Kamrai tachykardiákra használhatók, miocardiális infarctus utáni kamrai fibrillációra vagy digitális okozta kamrai tachicardiára.

lidocain: sérült myocardiumhoz kötődik, kamrai arritmiákra jó, szinusz-csomóra, pitvarokra nincs hatása. Depolarizációt enyhén gyorsítja.

Iv adják (per os elbomlana first pass miatt, ha romlik a máj perfúzió, ↑lidocain szint)

mh: KIR-ben is vannak Na-csatornák: zavartságot, konfúziót, depressziót, izgató hatást okozhat.

mexiletin: orális lidocain, halálozást fokozza phenytoin: (antiepileptikus I.vonalbeli), Cyp induktor

**Ic: propafenon, flecainid**

**II.osztály: β-blokkolók**

β-rp stim β1 rp-ok a szívben, funny csatornákat↑. Gátoljuk, Ø a pacemaker pot, ↓frekv.

↑ Sy-aktivitás okozta aktivitásokban jó. Neg krono-, dromo-, inotróp. Szívelégtelen páciensekben probléma lehet, mert a megfelelő PTF-et nekik megnövekedett Sy aktivitás tartja fenn.

**mh:** β1-blokk: bradycard, átvez blokk, szívelégt, β2: brkonstr, hideg végtag, fáradtság, impotencia (romlik a perf), KIR: alvászavar, depressz

**III.osztály: repolarizációt gátolja, K-csatorna gátlással**. Reverz használatfüggő gátlás: lassan kisülő szöveteket gátolják. (nem kedvező) Refrakter periódust elnyújtják, többféle arritmiában jók pl reentry, hirtelen szívhalált is okozhat

amiodaron: Ca-Na-αβrp-t is blokk. tox, ↑proarritmia kockázat. Torsade kockázat a csoporton belül ennek a ↓bb, de fennáll.

**Mh:** jódtartalmú vegyület, hiper-hipotireózist okozhat, májkárosító, tüdőfibrózist okozhat, béta-blokkoló mh-ok (bradikardia), neurológiai tünetek, látászavarok, bőrt elszínezi kékes-szürkére. Hosszú a felezési ideje (1hét-100nap). Terápia kezdetekor telítő vérszintet biztosítanak.

Dronedaron: felezési ideje 1nap, nincs benne jód, még nincs forgalomban. Csak életveszélyes állapotban adjuk toxicitása miatt.

Sotalol: repola-t elnyújtja, nem szelektív béta-blokkoló is.

**IV.osztály:** **Ca-antagonisták (L)** szívhatások, de ereket is befoly. Főleg a szinusz, AV-csomó ingerképzési zavarait befoly (L-csat itt fontos AP-hez). Platófázis hosszát, kontrakció erejét is ↓ (neg inotróp)

verapamil, diltiazem

mh: székrekedés, AV-átvezetést csökkentve Av-blokkot okozhatnak

interakció: digoxinnal, leszorítja a plazmafehérje kötődésből és az eliminációt is↑, ↑digoxin vérszintje.

felh: szupraventrikuláris arritmiákban, pitvari fibrillációkban a kamra védelmére.

vny↓, anginában, migrénben, perifériás érszűkületben, mániában.

**egyéb szerek:** adenosin: supraventricularis tachiarritmiákban, digoxin, digitoxin, atropin: szinusz bradikardiában, adrenalin: szívmegállásban, Mg Ca

**egyéb szívre ható szerek:**

ivabradin: szívrekvenciát csökkent, bradycardiát okoz, krónikus stabil angina pectorisban hat

mh: fejfájás, AV-blokk, bradycardia (retinában is vannak ilyen csatornák) erős fényfelvillanásokat okozhat

**szív kontraktilitása:**

összehúzhódás ereje elő-, utóterheléstől, PTF-től függ. PTF-et szívfrekvencia, pulzustérfogat befolyásolja. Béta rep-ok szívfrekvenciát fokozzák (poz kronotróp), pulzustérfogatot (poz inotróp).

Ca: szarkoplazmás retikulumból, L-típusú fesz függő Ca-csatornákon át érkezik, (plató fázis alatt lép be) nyitja a Ca-függő Ca-csatornákat nyitja (trigger Ca) (rianodin rp)…aktin-miozin…kontrakció…Ca-pumpa visszapumpálja szarkoplazmás retikulumba, ki is tudja pumpálni sejten kívülre, és Ca-Na csere folyik.

relaxációhoz, pumpaműködéshez szükség van ATP-re.

foszforilációs mechanizmus kell a Ca-visszavételhet

cAMP szintet növelő szerek fokozzák a kontraktilitást, elősegítik a relaxációt

**II/33 Renin-angiotenzin rszer aktivitásának gátlói**

**Hypertonia:** enyhe 140/90 Hgmm→ elég ↓dózisú diuretikum, mérsékelt 140/90-104→ diuretikum + β-gátló súlyos 210/105-119→ ACE-gátló malignus >210/≥120→ direkt si relax esszenciális >>210/120→ komb + Ca-csat-blokk

* idős korban erek sclerotizáltak, vigyázni kell, mennyire szorítjuk le a vny-t

**oki tényezők:** vesekárosodás, arteriosclerosis, psychés okok (túlterheltség)

**2.Renin-Angiotensin rendszerre ható vny csökkentők**

Erekre ható szerek, **használ:** ha vny III: 119

vaszkuláris si-tónust, folyadék-elektrolit háztartást szabályozza

**renin-felszabadulást eredményezi: 1.**vese JGA-ból perfúziós P↓-re (vaz aff, barorp) **2.**diszt tub Na-konc ↓ **3.**β-rp stim↑

Angiotenzinogén (májban term) renin hasítja angiotenzin I-é (dekapeptid). Angiotenzin I - II-vé hasad (oktapptd), ACE hatására (endoteliális enzim, legtöbb a tüdőben). ACE bradykinint is bont, Ang I-II-t más enzim is végezheti, nem csak ACE.

**AT1 rp:** AngII itt hat (G-feh kapcsolt, Ca-mobilizáló, pre- postszin ↑ a NA felszabadulását) – vazokonstriktor, aldoszteron felszabadító (Na-folyadék visszaszívás), Szívizomsejtekben is van ilyen rp (fr↑), érfalban (si összehúzódás)

**RAS rszer megtámadható:** 5helyen: renin-gát, ACE gát, AT1 rp antagon, aldoszteron antagonista, béta-blokád (felszabadulásnál)

Renin felszab gátlás / ACE gátlás / Rp gátlás = vny csökkenés

**2.a, ACE gátlók**

prodrugok, észter típusúak, máj észteráz hatására szabadul fel az aktív (kivéve lisinopril nem prodrug)

vny csökkentők (vénákat, artériákat is tágítják: after-, preload is csökken, oxigén igény is)

fokozzák a plazma renin aktivitását (nem jó, mert az angI más úton is átalakulhat II-vé nem csak ACE-vel, rontja a szerek hatását)

vazodilatációt fokozza még a bradikinin nem elbontódása, NO-felszabadulást, vazodilatációt okoz

aldoszteron nem alakul ki olyan mennyiségben

poz befolyásolja a szív-, si izom hipertrófiát

lipidprofilt nem rontja

szerek közt f.kin különbségek

mh: bradykinin nem elbontása miatt száraz kínzó köhögés, angioödéma, angiotenzinII átalakulás gátlás miatt hiperkalémia, első dózisnál fokozott vny csökkenés (ájulás) kis dózissal kell kezdeni, vese perfúzió (GF) romlása (veseelégtelenség: probléma, ha károsodott eleve a vesefunkció). Terhességben teratogén. Captopril: ízérzési zavarok…

felhasználás: magas vny (1.), krónikus szívelégtelenségben is kezdő terápia része (túlélést javít), infarktus után…

szisztolés diasztolés vny-t is ↓, szívelégtelenségben előnyös, terhelést↓

Na-ürítés van, diurézist okoz, ez is ↓ a vny-t

**csoportosításuk:**

SH-csoportos: captopril (tensiomin), pivalopril, zofenopril, fentiapril

mind prodrug (kiv captopril), máj eszteráza aktiválja. captopril felszívódását étel gátolja

COOH-csoportos: 1kivételével mind prodrug Enalapril (Ednyt, Renitec, Enap), Lisinopril (Lisopress), Benazepril (Lotensin), Perindopril (Coverex), Cilazapril (Inhibace), Quinapril (Accupro), Ramipril (Tritace), Trandolapril (Gopten), Fosinapril, spirapril

**Hatás:** ACE bradikinint is bont (nonapeptid), foszfolipáz A2-t aktivációt gátol

**Mh:** száraz, kínzó köhögés (bradikinin, prosztaglandinok bronchospazmust okoznak) 10-15%. Nifedipint adnak rá, organikus Ca-csatorna blokkoló, gátolja a mh-t. Nifedipin maga is vny↓, ezért leeshet a vny, ACE-gátló dózisát ↓kell.

HiperKalémia, GI si is összehúzódik (diarrhoea), uterus is kontrahál (fejlődési rendellenesség, koraszülés)

**2.b, AT1-rp gátlók**

nincs száraz köhögés, mert nincs bradikinin

**Gyógyszerek:** Eprosartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan, Losartan (Cozaar) Valsartan (Diovan)

**mh:** ↓tónia, hiperKalémia diurézis, plazma K-konc nő

**2.c, renin gátló:**

aliskiren angiotenzinogén analóg, renin aktivitását gátolja

hipertónia kezelésre (nem 100% a siker)

**2.d, aldoszteron antagonista**

spironolakton, eplerenon

K-spóroló diuretikumok, szívelégtelenség kezelésében használják (aldoszteron szívizomra gyakorolt kedvezőtlen hatásai ellen)

túlélést fokozza krónikus szívelégtelenségben

epnerelon jobb, mert a szteroid acs-be nem avatkozik be (spironolakton igen: ginecomastia, menstruációszavarok, impotencia mh-ok)

**III/34 Ca-csatorna gátló gyszerek és értágítók**

**értónusra hatnak:** Sy idegrendszer: α1 rp vazokonstr, β2 vazodil RAS-rszer, keringő katekolaminok (NA, A), natriuretikus pptd (pitvar választja el) (Mo-n nincs ilyen szer)vazopresszin: V1 vazokonstriktor V2 vízvisszaszívás fokozó, érendotél: NO vazodil (Ca-jelre termelődik, si sejtbe diffundál, guanil-ciklázt aktivál, cGMP szint↑ relaxálja ereket). Endotelin (IP3-Dag-vazokonstr) lokális mediátorok: adenozin, K, tejsav, H+, CO2, Oxigén (döntően vazodilatatorok), nagyobb konc-ban fájdalomkeltőek (anginás fájdalom) autoregulációs mechanizmusok

**Közvetlen érre ható szerek**

RAS gátlók (renin gát, aldoszteron antag, AT1 rp antag, ACE gát)

Anti-adrenergek (centr: *α2agon, I1agon,* perif: α-β blokk)

Direkt értágítók (V: szerves nitrátok, AV: Nitroprusszid-Na, A: Ca-csat blokk, K-csat akt, endotelin antag, egyéb)

**alkalm:** ha ↑vny IV: 210/>120, Ca-blokk + si relax

**Ca-belépés (influx)** feszfüggő (L-) Ca-csat (döntően), ford Na/Ca csere, Rp függő Ca-csat, tranziens rp potenc csat (Ca-raktárak feltöltésére)

**Ca-csatornák típusai:** T (tranziens) alacsony potenciálnál (-40) aktiválódik: szinusz-, AV csomóban L (long duration of opening: hosszú ideig nyitott: szív, hcs, si, centrálisan neuronokban is (szómán) N (neuronális), P-Q-R centrális neuronokban (periférián is, de kevesebb)

gyógyszereink: L-típusra hatnak

**csatornák állapotformái:** zero: nem nyílik depolarizációra I-állapotforma: nyílik, rövid ideig, kis frekv (leginkább) II-állapotforma: nyílik, hosszú ideig, nagy frekv szunnyadó Ca-csatornák: fiziológiás depolarizációra nem nyílnak, csak magas depolarizációra

**csatorna felépítése:** α-1,2,β… α alegység: Ca-belépésért felelős

**anorganikus Ca-csatorna gátlók:** ritka földfémek (Mn, Cd, Co, Ni, La). Nem tesznek különbséget a Ca-csatorna és a Na-Ca csere között.

**L-Ca-csatorna gátlók:** fenilalkilaminok, benzothiazepinek (dilthiazem), dihidropiridin antagonisták, antihypertenzív, - arritmiás, -anginás hatásúak, ioncsatornának nyitott állapotban kell lenni, hogy a szerek bejussanak

**terápiás indikációik:** arritmiák (verapamil) hypertonia (vasc si elernyesztés) angina, perifériás érszűk (Raynaud-kór) arteriosclerosishoz kapcsolódó cardiovasculáris betegségek, migrain, asthma, uterus relax

**szívhatásúak is:** verapamil: szinusz -somó ingerképzés↓, diltiazem: AV-csomó ingervezetés↓

**dihydropyridinek:** nincs szívhatás, erős érhatás, erős artériás, gyengébb vénás értágulat

Kontraindikáltak szívelégtelenségben.

F.kinetika: per os, szükség esetén iv adhatók, first-pass kifejezett, aktív metabolitjuk lehet

dipinek közt van érszelektivitás: nimlodipin: agy (subarachnoidális stroke után adják vasospasticus tünetek enyhítésére, túlélés javítására), nizoldipin: koronária, isradipin: lipidprofilt kedvezően befolyásolja

kontraind: vetélést okozhat, 1.trimeszterben nem!

rövid hatásúak: (nifedipin: adalat, corinfar, cordaflex, enyhe diuretikum is) (nicardipin: lincil), (nimodipin: nimotop, migrénes fejfájásokban) közepes hatásúak: isradipin (lomir), felodipin (plendil) nislodipin (baymicard) nitrendipin (baypress, unipress)

hosszú hatásúak: amlodipin (norvasc), lacidipin (lacipil)

felhasználás: migrén (verapamil), hipertónia (mindkettő), arritmia (verapamil-diltiazem), angina (stabilban vagy vazospasztikusban, tüneteket csökkenti, mortalitást nem: mindkettő), agyi keringési zavarok (nimlodipin), perifériás keringési (Raynau-kór) zavarban (mindkettő)

**mh:** vny hirtelen↓, reflex tachycardia (βgát/ACE-gát kombinálni) kipirulás, szédülés, fejfájás, fáradtság, látásromlás, depresszió, hypotonia, ízérzés zavar, gingiva hiperplasia, has-, vizeletretenció **mh-ok kiküszöbölése:** kombinációk alkalmazása

**K-csat aktiv:** minoxidil, diazoxid: közvetlen si-ra hat, ATP-függő K-csat aktiválással hiperpolarizációra értágulat (tónuscsökkenés). Felhasználásuk: jelentőségük csökken, főleg hipertóniás krízisben adják, hosszútávon maximum kombinációban. Diazoxid hiperglikémiát is okoz, minoxidil: hirsutismust.

**endotelin rp antagonista**

losentan: pulmonális ↑vny-ban adják. ((endotelin: endotel eredetű vasoconstrictor) adagolás: májenzim értékeket emeli, monitorozni kell.

**egyéb:** dihidralazin: hatásmód nem ismert, K-csat aktiválás, NO-felszabadítás feltételezett, csak refrakter esetben, súlyos hipertenzív állapotban használják

**egyéb erekre ható szerek**

**adrenerg rendszer:** alfa 1 antagonista, béta 2 blokkolók

β-blokkolók: β1szel: antiarrytm (metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol nebivolol, esmolol), nem szelektív (propranolol, pindolol, bo-)

negatív tróphatás, RAS- rszer aktivációja csökken, ↑ a PR (hátrány), hosszútávon PTF↓ miatt jó vny↓

lipidprofilt rontják (nem szel nem vált)

alfa-béta blokkolók labetalol, carvedilol

α is hat: PR↑Ø (mint előbbi), antianginás, antiisémiás, szívelégtelenségben javítja a túlélést, és lassítja a progressziót, lipidprofilt Ø rontja

alfa blokkolók phentolamin, phenoxíbenzamin

(szelektív α1, mert fokoznák a NA felszabadulását, ami az alfa rp blokkolásával a béta1-en hatva tachicardizálna) prazozin, doxazosin, terazosin

reflex tachicardia, artéria és véna is tágít, véna tágítás pangás: ortosztat hypoton, lipidprofil javít

benignus prosztata hipertrófiában

centrálisan ható antihipertenziv szerek

alfa2 agonista (metildopa: terhességi hipertónia), clonidin, guanfacin)

mh: szedáció, orrdugulás, szájszárazság, impotencia, ortosztatikus hipotónia

kompenzációs hatások miatt egy idő után só-vízretenció, ödéma, hosszútávon ezért kombinálni kell

imidazolin1 rp agonista: Sy-szabályozó szerep moxonidin, rilmenidin

urapidil: centr: 5HT1A rp-on akt, PIR: α2 agonista

**II/35 szerves nitrátok**

**Közvetlen érre ható szerek**

RAS gátlók (renin gát, aldoszteron antag, AT1 rp antag, ACE gát)

Anti-adrenergek (centr: *α2agon, I1agon,* perif: α-β blokk)

Direkt értágítók (V: szerves nitrátok, AV: Nitroprusszid-Na, A: Ca-csat blokk, K-csat akt, endotelin antag, egyéb)

**alkalm:** ha ↑vny IV: 210/>120, Ca-blokk + si relax

**Angina pectoris**

**jellemzői:** koronáriák görcse v sclerozisa, szívizom ischaemiája, heves mellkasi fájdalom, EKG: S-T szakasz deprimálódik, izoelektromos vonala 1-2mm-el lecsúszik

**circulus vitiosus:**

* szívizom oxigénellátása lecsökken, hiánya lesz→ előterhelés nő→ diaszt térfogat nő→ diaszt nyomás nő→ kamrafal feszül→ oxigénfelhasználás tovább fokozódik…

**3 forma:**

stabil-: stresszre, fizikai terhelésre alakul ki, kiszámítható

instabil-: infarktust megelőző állapot, oka ua mint az infarktusnak (roham oldás mellett trombocita aggr gátló és véralvadásgátló)

princ-metál anginák: koronáriák görcse (háttérben lehet atero plakk, kezelésben koronária tágító kell, béta blokkoló nem adható)

**terápiás teendő:**

oxigénkínálat növelése (koronária relax), vagy oxigénigény csökkentése, vagy mindkettő

1. **nitritek,nitrátok:**

koronária dilatátorok, oxigénkínálat↑, szív oxigénigénye↓, vénás értágulat, kollaterális keringésfokozódás

vénás értágulat – előterhelés↓ – jp nyomás↓ – pulm vénás nyomás↓ – bk diaszt nyomás↓, - kamrafal feszülés↓ – szívmunka↓ – ox igény↓ – oxigén kínálat↑ – ox igény↓

**hatás:** erős si ernyesztő, szelektív értágító. Molekuláról enzimatiusan lehasadó NO hat az ér si sejteken és a myocardiumsejteken

NO sejtekben 1.fokozza az ATP-függő K-csat aktivitást 2.SH-csop-hoz kapcs a szolub guanilát-cikláz aktiválással az ic cGMP felhalm. cGMP si-ben Ca-beáramlás gát, myocard-ban SER-ből Ca-felszab gát (véd isémiában Ca-túlterheléstől)

**f.kin:** ebben térnek el

**gyógyszerek:** Amyl nitrit párna, nitroglycerin (nitromint, nitrolingual, nitroderm), isosorbid dinitrát (sorbonit) isosorbid mononitrát (ISMN, olicard) pentaerythrol tetranitrát (nitropenton), nicotinamid-nitrát (nicorandil) molsidomin (corvaton, moldihexal, molsihexal)

**tolerancia** alakul ki, mert a 1.cystein raktárak kiürülnek, vagy 2.a vénás értágulat miatt a renin-ang rszer / szimp aktiválódik, ezért érszűkület lesz vagy 3.rp down regulátió **megold:** nitrátmentes periodus: napi 2x adagolás (R-D)

**mh:** jelentős értágulat miatt kipirulás, szédülés, fejfájás, hypotonia, ájulás, reflextachycardia

**kontraindikáció:** hypotonia

**kombinációk:** Ca-antagonistákkal, béta-gátlókkal (nincs negatív trophatásuk)

**II/36 antihyperlipidaemiás szerek**

↑lipidémia (LDL/koleszt) – **atherosclerosis** – thrombosis – szívinfarktus, stroke

**rizikófakt:** elhízás, ↑vny, dohányzás, idős kor, ↑koleszterin, ↑TG, fiz inakt, glükóz intol. MetabXszindr: ↑vny, elhízás, inz rez, atheroscl.

**kialakulás:** lipid- +gyulladás teória **arteriosclerotikus plakk:** ↓prostacyclin (PGI2) és NO szint – endothel diszfunkció. ↑koleszt: diMeArginin (NOS inhibitor) fiziol Arg-nel vetélked, ↓NO term, szuperoxid↑ NO-val→ citotox peroxinitrit.

**endot↓:** monoc/makrof kitapad, szabadgyök, ox LDL-t, makrofágok felveszik (habsejt) + Tly: zsíros réteg. citokin, növ fakt felszab: si prolif, ktsz lerak, gyull→ tok fibroticus sapka megrepedése, Thrombo-emboliás események, Plakk bevérzés, érfali bevérzés

**Lipoproteinek:** hidrofil burok (fflp, szabKol, apoprot), benne apol lipidek (TG, kolÉ), típus: denzitás (↑fehérjetart= ↑denzitás) apoprotein: LP-ben szerk.alkotó **exogén trp:** Kol/TG GI felszív, nyirok-vér. **KM** (bél epith term) szállít izom/zsszöv-hez, TG: lipoprot-lipáz (heparin aktiválja)**. KM maradék** máj endocit, Koleszt: tárol, epébe, v epesavvá. (kol beléphet VLDL-be) **endogén trp:** Kol/új szab zssav (TG) VLDL perifériára és vissza. Izom/zsszöv lip-lip: zss↓. → **IDL**→ **LDL**: kol sejtmembránba v szteroid- epesavvá. **HDL:** máj term, fflp+KÉ tart, funkc: szöveti kol megköt, száll VLDL és LDL-hez.

**atheroscler megelőz:** ACEgát (endot funkc↑), statin (ua), edzés (HDL↑), Omega3 (TG↓), kis alkoh (HDL↑, TG↑), folsav/B6-12 (homoCys↓), antiox (endot funkc↑), ösztr (antiox, endot sejtnöv)

**betegségek:**

megelőz:ttlen zss, kol↓, statinok→ máj LDL rp expr↑→ LDL-kol sejtek felvesz→ onnan HDL plazmába, VLDL, LDL-be.

LDL↑ – hiperkoleszterinémia (atherosclerosis kockázat), TG szint↑ (pankreatitis kockázat), kevert diszlipidémia: mindkettő nő

primer dysLipid: gen determ, mely lprot konc↑-kül típ. sec: egyéb bet-től lesz (cukor, alkoh, veseelégt, májbet, gyszer: proteázinh)

**kezelés:** életmód!!!

**Statinok**

**hatásmód:** sebességmeghat (HMG\_CoA-reduktáz) lépést a májban gátolják (csökken az endogén koleszterin szintézis)

több rp expressálódik, több LDL-t von ki a vérből, TG szint is csökken, HDL valamelyest nő (10-15%)

**szerek:**

simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin

atorvastatin, rosuvastatin: legújabbak, felezési idejük jóval hosszabb

kardiovaszkuláris kockázat↓, aterosclerotikus plakkot stabilizálják (nem reped meg), javítják az endotél funkciót, endoteliális NO-szintázt aktiválják, erek gyulladásos reakcióit↓, thrombocyta aggregációt↓osteoclastokatØ, osteoblastokat stimulálják

immunszuppresszió? csírasejtek migrációját gátolják

**adagolás:** per os, **felszívódás:** jó, first pass nagy %

**mh:** májenzimszintek emelkedhetnek enyhe esetben, súlyosabb a májkárosodás. Enyhébb: izomfájdalmak, súlyosabb: rhabdomiolízis (fibrátokkal nő a kockázat), felszabaduló mioglobin eltömi a vese csatornáit, veseelégtelenség. Angioödéma.

**interakciók:** Cyp3A4 gátló............

**Fibrátok**

fenofibrat, gemfibrozil, bezafibrat, ciprofibrat

peroxiszóma proliferálta aktiválta receptor alfára hatnak (PPARα: ic rp), génexpresszió megváltoztatásával

lipoprotein lipáz mennyiségét fokozzák, az elhasználja a KM és VLDL TG-eit

apolipoproteinek közül a1, a5 szintézisét fokozzák (HDL),

HDL mennyiségét leginkább fokozzák

csökken a VLDL szintje, csökken következményesen az LDL szint

javul a glükóztolerancia

erek gyulladását csökkentik gyulladásos faktorok expressziójának csökkentésével

**mh:** izomfájdalom, ritkán súlyos esetben rhabdomiolízis (alkohol, statin fokozza).

**alkalmazás:** magas TG-szintben, kombinációban kevert diszlipidémiában, magas aterosclerotikus kockázatú betegeknél

**epesavkötő gyanták**

Mo-n nincs forgalomban

epesav megkötésével sok epesav és koleszterin ürül (de sok vissza is szívódna, ami a megkötöttre nem jellemző)

cholesztiramin per os, LDL szint↓, HDL-t nem befolyásolja, TG-szint néha kicsit nő

**mh:** nem szívódnak fel, főleg GI zavarokat okoznak: puffadás, székrekedés, görcsök, hányinger

**interakció:** sok más együtt szedett szert is megkötnek (idő!)

**Nikotinsav**

nikotinsav és származéka: acipimox

NAD-ok prekurzora (lipidcsökk-ben nem ez a szerepe)

nagy dózisban kell adni

adipocitákra hatnak, hormonszenzitív lipáz működését gátolják, VLDL szintézise gátlódik (májban szabad zss-ból), következményesen csökken az LDL szint, HDL szint valaemelyest nő

**mh:** fejfájás, pirulás (mellkason, PG-szintézis miatt, aszpirin kivédi), tachycardia, ritkán köszvényes roham, ronthatja a glükóztoleranciát, májfunkciózavar

**koleszterin felszívódását gátoló**

Ezetimib (a bélhámsejtek koleszterin trp-erének gátlásával)

Epesavakkal történő kiválasztott koleszterin mennyiségének visszaszívódása is↓

LDL rp-ok kihelyeződnek, keringés LDL-jét kell felhasználni, kicsit ↓ a máj VLDL-szintézise is

van fix kombináció statinokkal

**mh:** GI, fejfájás, májenzimemelkedés, izomfájdalom, extrém esetben rhabdomiolízis, ritka

**omega-3 zsírsavak**

halolajból, TG szintet↓, telített zsírsavakkal kompetálnak

véralvadást, thrombocytafunkciót kedvezően befolyásolják, koleszterin szintet ↑hatják

antiarritmiás hatásúak

**mh:** akne, ekcéma, halszag, halízű reflux

**II/37 diuretikumok**

Ödémák eltávolítására. Legtöbb diuretikum K-ot ürít, pótolni kell. Pl digitalis terápiában a digitalis toxikussá válhat hiányában.

Egyes diuretikumok refrakter periódust hoznak létre, megváltoztatják a pH-t, vizelet pH eltolásával a vér pH is változik. Refrakter periodus: diuretikum kezdetben jól hat, 1-2 hét után kevéssé. Ilyenkor vagy diuretikumot váltunk, vagy visszatoljuk a pH-t.

**Na-reabszorpció** a nephron különböző részein eltérő mechanizmusokkal jön létre. PT: Na+ / H+ - csere, Na+ - glükóz, Na+ - aminosav és Na+ - foszfát-kotranszporterek működnek. H-kacs: Na+/K+/2Cl-, disztális kanyarulatos: Na+/Cl- kotranszporter működik, a gyüjtőcsatornában: elektrogén Na+-transzport. PT-ben filt Na 67-70% vissza, H-kacs vast felsz-ban +20%, diszt kany/ összekötő szegm-ban 5%, corticalis és belső velő gyűjtőcsat-ban változó, <4%.

**Glomerulotubularis egyensúly:** GFR vált-sa automatikusan változtatja a tubularis Na-reabszorpciót.

**Hormonális szabályozás:** ANP: Na ürítés, GFR nő, PT: Na/vízreabsz csökk, gycsat: mineralokort hatás csökk, Na-reabsz közvetlen csökk. Mineralokort (aldoszteron): Na visszatart, K-ürít. Na-perm fokoz gycsat-ban, Na-K-pumpa és Na-csat szintézis fokozódás. (Vazopresszin: vízkonzerválás, gycsat aquaporin2, belső verő ureapermeab nő. Parathormon: foszfátürítés, Ca-reabsz. Na-foszfát kotranszp PT-ben akt, Ca transzcell feh-jék szint diszt.kany-ban fok). ANGII: Na konzerv. Na/H kicserélő műk PT-ben fokozódik.

**Diuretikumok**

Szinte összes szer Na-kiválasztásra hat, ezt passzív követi a víz.

**Higanyos diuretikumok** PT-ban Na-Cl reabsz gátolta, ezért Na és Cl is több ürült, sajnos kialakult a refrakter periodus, vizelet-vér pH-megváltozott, egy idő után megszűnt a diuretikum hatása. Ammónium-kloriddal állították vissza. ma már toxikussága miatt nem használják

**Karboanhidráz bénítók** acetazolamid

gátolják az enzimet, ami a szénsav létrejöttéért felel mind proximálisan, mind disztálisan, nem lesz proton a Na-H cseréhez, a Na a lumenben marad, viszi a vizet. Követi a bikarbonát és K-ürítés. (lúgos vizelet lesz), vérben visszamarad a H+, metabolikus acidózist okozhat. Refrakter periodus lesz, K-ot pótolni kell, vér pH növelésre bikarbonátot.

egyéb indikációk: glaukóma (csarnokvíz elválasztást csökkenti, származéka: dorzolamid csak glaukómában használt), epilepszia (görcsöt gátolja), hegyibetegségben preventív (metabolikus acidózis okozta hiperventiláció segíti az alkalmazkodást)

**Tiazidok**

hydrochlorothiazid (hypothyazid), chlortalidon (hygroton, huma-talidone), clopamidum (brinaldix, viskaldix)

DT: gátolják a Na-Cl reabszorpcióját, Na/Cl kotrp-er gátlással. (Csúcshatásúaknál kisebb hatást érnek el)

K is ürül (gyűjtőtubulusban Na egy része reabszorpciója miatt helyére K kerül) pótolni kell.

nincs refrakter periódus, vizelet-vér pH nem változik

per os felszívódás jó, hatáskialakulás gyors (1-2óra), hatástartam hosszú (25-72h),

mh: K-vesztés, diabetogén hatás, látens diabetest súlyosbítja, folyadékvesztés, ionháztartás felborulása, húgysav-kiválasztást gátolva köszvényes rohamot okozhatnak, lipidprofilt rontják, impotenciát okozhatnak.

felhasználás: magasvny kezelésben kombinálják. (Keringő térfogat csökken, hosszú távon erek tónusát csökkentik) szívelégtelenség kezelésében (béta-gátló, ACE blokkoló mellett) standard terápia része. Vese eredetű diabetes insipidusban (paradox módon csökkentik a vizelet kiválasztást)

**egyéb vegyületek** chlorothiazid, indapamid, clorexolon, quinethazon, xipamid

szintén K-ürítők, nincs refrakter periodus Erposid: reserpin + hypothyazid, már nem használják, KIR-ben is hatva depressziót okoz (reserpin), ic Na konc csökkentés miatt érfal si elernyedés

**Csúcshatású diuretikumok**

Legerősebb hatásúak. Furosemid(Furon, -), acidum etacrynicum (uregyt), Torsemid, **Egyéb:** Bumetanid, Muzolimin, Piretanid

HK↑ kiszélesedő részén Na/K/2Cl szinportert gátolják, Na, Cl reabsz↓, K is ürül. Jelentős Na-vesztést okoznak (15-25%), vese koncentráló képességét is gátoljuk. Direkt értágító hatás is, vénás rszer kapacitását↑, akut szívelégtelenségben, tüdőödémában állapotot rendezheti.

hatások: Na-kiválasztás fokozódik, indirekt vazodilatáció, K-vesztés (Mg, Ca is)

F.kin: per os, iv, hatás helye: vesetubulus, oda aktív szekrécióval kerül, mert erősen fehérjéhez kötődnek (nem filtrálódnak). Furosemid hatása rövid, etacrynsavé hosszabb.

Furosemid mh: szédülés, fülzúgás, süketség (hallóideget károsítják, más halláskárosítóval ez a hatás erősödik, potencírozzák az aminoglikozidok hatását), folyadékhiány: vérnyomásesés, ionháztartás felbomlása, dehidratáció

interakció: digoxinnal (fokozzák a toxicitását, mert a hipokalémia fokozza a digoxin toxicitását)

felhasználás: ödémák lecsapolása (szívelégtelenség, tüdőödéma, májcirrhozis hasvíz felgyülemlés: ascites) magas vny csökkentésre

mh: szh toleranciát rontják : vc szint nő, köszvényes rohamot okozhatnak.

**K-spóroló diuretikumok** K-canreonat, spironolacton (verospiro), amilorid (amilozid-B), triamteren

K plazmában marad. Aldoszteron függő mechanizmusra hatunk terápiásan. Na lumenben marad, vizet visz magával. Hiperkalémia jön létre,

Nincs refrakter periodus

hatás: Aldoszteron antagonisták: gyűjtőcsatornákban hatnak, aldoszteron szabályozta Na-csatornákra. Csatorna mennyiségét mineralocorticoid rp-on hatva (ezt gátoljuk) fokozza (ná) az apikális membránba, és az expressziót is fokozza. spironolacton,

mh: hiperKalémiát okozhatnak, szteroid bioszintézist megzavarva ginecomastiát, menstruációs zavarokat okoz, libidó csökkenést.

felhasználás: K-vesztőkkel együtt K-vesztés mérséklésére, hiperaldoszterinizmusban, szívelégtelenségben mortalitást csökkenti, túlélést fokozza (aldoszteronnak is vannak kedvezőtlen hatásai a miocardiumra, kamrákra, ezt csökkenti)

triamteren, amilorid: Na-csatornákat közvetlenül gátolják (aminek az expressiójára hatott a spironolacton), ezért hatásuk hasonló, kombinációkban adják K-vesztőkkel együtt K-vesztés csökkentésére, bizonyított hatásuk másra nincs. Mh: hiperKalémia

**Xantinok**

teofillin (egifilin, diafilin, aminofilin, retafilin, euphylong, solvasthma, theophtard, theospirex), teobromin, koffein

koffein: KIR-izgató, ADH: nő

hatásuk: vese vérellátás nő, GF nő, NaCl, víz vérbe jutása nő, koll ozm nyomás csökken, GF nő, ADH-vérbejutás csökken, Na, Cl tub reabsz csökken

**Na-szekréció és –reabszorpció**

**fiziológiásan:** 99% reabszorpció, 1%szekréció

**thiazidok:** filtrált Na 5-10% szekretálódik

**csúcshatásúak:** 15-20% szekréció

**K-spórolók**: (legkevésbé hatnak, mert már a gyűjtőcsatornában hatnak, ahová jutva már a Na-jelentős része reabszorbeálódott) 5% szekretált

**indirekt ható ozmotikus diuretikumok**

filtrációval ürülnek, vizet visznek magukkal. Na-szekréció másodlagos és nagyon kicsi. Iv adhatók, érpályán belül is vizet szívnak, ic-ből ec-be növelik a víz mennyiségét, szívelégtelen betegekben dekompenzációt válthatnak ki. Agyödémában, intraoculáris, intracraniális nyomásfokozódásban használják.

**II/38 thrombocyta aggregáció-gátlók, trombolitikumok, antifibrinolitikumok**

**hemosztázis** fiziológiás szerepe: a sérült érpályából a vérvesztés megállítása fő komponensei: vérlemezke (thrombocyta) agrregáció, véralvadási kaszkád (fibrin háló képződés), véralvadást csökkenti (fék): fibrinolitikus rendszer

**az ér endothelium kettős szerepe:** véralvadási / antikoaguláns faktorok termelése

**thrombosis:** a véralvadás kóros formája, ép érpálya esetén aktiválódott thrombocyták és véralvadási kaszkád = vérrög = ereket elzárja, előtte ischémia, mögötte lassul a keringés és felhalmozódnak a faktorok

thrombosis→ szívinfarktus, stroke, vénás thrombosis, tüdő embolia

**prediszponáló tényezők:** az érfal károsodása (ateroscleroticus elváltozás is), a véráramlás megváltozása (vénás szárban lelassul a keringés, sok ülés), a véralvadási faktorok mennyiségének növekedése (terhesség, fogamzásgátlók: ösztrogén)

artériás (fehér) thrombus / vénás (piros) thrombus

**artériás thrombus megakadályozása:** vérlemezke-gátlók / fibrinolitikumok

**vénás thrombus meggátlása:** orális antikoagulánsok, heparinok

**vérlemezke aggregáció ↔ véralvadási kaszkád**

párhuzamosan indul, egymást erősíti, alvadási faktorok aktiválódása, Xa faktor, Trombin (IIa), Fibrinogén→ fibrin (polimerizáció) + vérlemezke aggregátum → thrombus. antikoaguláns faktorok szintén a keringésben, protein C (faktorok működését gátolja), antitrombin III (Xafaktor és Trombin működését gátolja)

**3. Trombocyta aggragáció gátlók**

vérlemezke aggregáció – aktiváció, adhézió, alakváltozás – ADP szekréció, TXA szintézis

ADP, TXA: ha kötődnek a trombociták rp-ihoz, felületükön glikoprotein rp-ok expressziója fokozódik (GPIIb/IIIa), ezekhez kötődik a fibrin, és összekapcsolja a szomszédos vérlemezkéket aggregátummá

ASA mediátorok (TXA) szintézis gátlása

**hatásmód:** irreverzibilis COX-1 gátló

megválltoztatja a TXA2 – PGI2 arányt (↓/↑) TXA segíti, PGI gátolja az aggregációt = csökken az aggregáció

vérlemezkében nincs új enzimszintézis, az enzim gátlásával a vérlemezke egész élettartamára gátlódott

**alkalmazás:** kis dózisban, intermittálva (2naponta) **mellékhatás:** vérzés (GI-nyh), vesekárosodás, allergia

**alkalmazás:** akut és fenyegető szívinfarktus, koronaria bypass, angioplasztika után, akut thrombotikus stroke, pitvarfibrilláció (ha orális antikoaguláns nem adható)

Tienopiridinek: ticlopidin, clopidogrel (potensebb, kedvezőbb mh)

hatásmód: ADP szintézis gátlása ADP-függő vérlemezke-aktiválás gátlása, a P2Y12 rp irreverzibilis antagonistái

**F.kinetika:** felszívódásuk jó, aktív metaboliton át hatnak, aggregácigátló hatás kialakulása késleltetett (2-3nap)

**Mh:** bőrkiütés, hasmenés, hányás, ticlopidin: neutropenia (fvs-ek száma csökken)

**alkalmazás:** stroke prevenció, nem stabil angina, angioplasztika

kombinálhatók ASA-val (de akkor még nagyobb a vérzés veszélye)

dipyridamol **hatásmód:** PDE-gtló (ciklikus Nu-tidok szintjét emelve gátolják az aggregációt, adenozin visszavételét is gátolják, ez is antiaggregációs hatású) **klinikai alkalmazás:** TIA (átmeneti agyi ischémia) szekunder prevenció

ASA-val kombinációban alkalmazzák (jelentősebb hatás)

abciximab (antitest)

eptifibatid, tirofiban (ciklikus peptidek)

**hatásmód:** GPIIb/IIIa rp gátló, vérlemezkék összekapcsolódását gát

**Mh:** vérzés

**alkalmazás:** csak parenterális, kórházban, fenyegető infarktusban

prostacyclinek – epoprostenol, iloprost (prostacyclin analógok)

prostacyclinek felezési ideje pár mp lenne, ezeké pár perc

**hatásmód:** trombocita aggregációt minden úton gátolja

**f.kinetika:** rövid felezési idő, parenterális alk, stabil származék

**mh:** értágulat – fejfájás, kipirulás

**alkalmazás:** korlátozott, súlyos perifériás érelzáródás

**Fibrinolitikumok**

inaktív plazminogén kering a vérben, aktivátorok (tPA, uPA) szövetekből ha kiáramlanak, plazminogénből plazmin keletkezik, az degradálja fibrinné és fibrinogénné a trombust fibrinolitikumok: plazminogén plazmin átalakulást segítik

régebbiek: streptokinase, urokinase: nem szelektív, nem csak a vérrögöt, hanem a vérben lévő fibrint is bontja (véralvadás folyamatába is beavatkozik (anafilaxiás sokkot is okozhatnak) újabbak: alteplase, tenecteplase: szelektív a vérrögre

**hatásmód:** fokozzák a plazmin képződését

**Mh**: vérzés (GI, agy), allergia, anaphylaxiás shock

**alkalmazás** (ha gyorsan alkalmazzák): akut szívinfarktus, akut thrombolitikus stroke, akut artériás/vénás thromboembolia, perifériás érelzáródás

**II/39antikoagulánsok, vérzéscsillapítók**

**orális antikoagulánsok: kumarin származékok**

(K-vitamin antagonisták – (alvadási faktorok gátlása)

acenocoumarol, warfarin

véralvadási faktoroknak aktivitásához Glutaminsav-maradék gamma-karboxilációja a poszttranszlációs módosulás, ennek a kofaktora a K-vitamin. ha nincs elég K-vitamin, a véralvadási kaszkád működése gátolt.

**hatásmód:**

gátolják a K-vitamin redukcióját→ gátolják a véralvadási faktorok poszt-transzlációs módosulását,

II, VII, IX, X faktor és proteinC antikoaguláns faktor nem lesz aktív

csak in vivo hatékonyak, hatás kialakulása lassú (beadáskor még vannak a vérben előbb készült, poszttranszlációsan módosult faktorok, felezési időtől függően alakul ki a hatás)

**Farmakokinetika:**

per os felszívódás gyors, teljes

erős a plazma albumin kötődés (98%)

kis megoszlási térfogat (döntő többség a plazmában albuminhoz kötött)

plazma csúcskoncentráció és a f.hatás kialakulása között eltérés (vérszintmonitorozás nem ad felvilágosítást az aktuális vérszintről, hatás monitorozás szükséges, prozrombin idő mérése)

metabolizáció – Cyp 450 (sok interakció)

átjut a placentán, bekerül az anyatejbe

**Mellékhatások:** vérzés – GI traktus, agy (kicsit túladagolva is), teratogén (1.trimeszterben), szöveti nekrózis (kezdeti thrombogén hatás)

**interakciók:**

A, antikoaguláns hatást fokozzák (vérzések lesznek): májbetegség, láz, thireotoxicosis, Cyp enzimgátlók (erythromycin, clarithromycin, imipramin, ciprofloxacin, metronidazol, antifungális azolok, alkohol, grapefruit), thrombocyta aggregációt gátlók (NSAID, clopidogrel) (hatásuk összeadódik, f.dinámiás kölcsönhatás), fehérjekötésből leszorító szerek (NSAID), K-vitamin redukálását gátlók (cephalosporinok), K-vitamin szintézisét gátlók (széles spektrumú AB-ok elpusztítják a bélflórát)

B, antikoaguláns hatást csökkentik: terhesség, hipothireosis, metabolizmust indukáló szerek (rifampicin, carbamazepin, alkohol), felszívódást gátlók (sucralfat, epesavkötő gyanták), K-vitamin (zöldségek)

**1.antitrombin III aktivátorok**

**hatásmód:** (antitrombin III aktivitását fokozza) antitrombin III-hoz kötődnek (trombin: IIa faktor gátlása és/vagy X faktor gátlása), egyre szelektívebb a hatásuk a Xfaktor felé.

**1a, nem frakcionált** heparin

antitrombin III aktivátor, gátolja a trombint és a Xa alvadási faktort

antikoaguláns hatását befolyásolják a vérlemezkék (heparint neutralizáló fehérjét termelnek)

**F.kinetika:** iv, sc injekció, két fázisú elimináció – dozírozás!, nem lineáris kinetika, a fehérje kötőhelyek telítésével megugrik a vérszint. hatás monitorozása!

**Mellékhatások:** vérzés, thrombosis, heparin indukálta thrombocytopenia (HIT: allergiás típusú reakció), egyéb allergia, osteoporosis, aldoszteron termelése csökken (hiperkalémia)

**Antidótum**: protamin-szulfát

**Alkalmazás:** vénás thromboembolia kezelés, instabil angina (fenyegető szívinfarktus), trombolisis után, tüdőembolia

**1b,Kis molekula tömegű heparinok (LMWH)**

dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, bemiparin

hatásmód: az antotrombin III hatását fokozzák a Xa faktoron

**F.kinetika:** sc alkalmazás, hosszabb felezési idő, jobb biológiai hasznosulás, kiszámíthatóbb hatás, mint heparin esetében, ürülés a vesén kersztül.

**Mellékhatás:** hasonló heparinhoz, de ritkábban: thrombocytopenia és thrombosis veszély, vérzés

**LMwh előnyei a heparinnal szemben:**

antikoaguláns hatás a dózissal arányos, jobb a f.kinetikája, napi 1-2x sc, thrombocytopenia gyakorisága kisebb, antikoaguláns hatás monitorozása nem szükséges, beteg otthon magának adhatja sc műtét után

**indikáció:** vénás thromboemboliás szövődmények megelőzése, mélyvánás thrombosis/thromboembolia kezelése, instabil angina és myocardialis infarctus kezelés, thrombus képződés megelőzése extracorporalis keringésben hemodialysis során

**1c**,fondaparinux

szelektíven gátolja a Xa faktort

**f.kinetika:** sc. inj (max hatás 2-3 óra), hosszú hatás, változatlanul ürül a vesén át

**Mh:** vérzés, kisebb gyakoriság

**2.Trombin inhibitorok**

(hirudin), bivalirudin, lepirudin (parenterális), dabigatran (orális)

**hatásmód:** közvetlen kötődés a trombinhoz, ezáltal meggátolja a fibrinogénből fibrin képződését

**mellékhatás:** vérzés (kisebb gyakorisággal), allergiás reakciók

**alkalmazás:** HIT esetében tromboembolia kezelése

**Vérzéscsillapítók (véralvadást fokozó készítmények)**

friss fagyasztott plazma vagy faktor-koncentrátum→ hatás: azonnali vérzéscsillapítás

faktor koncentrátum hemophilia kezelése ()

thrombocyta koncentrátumok

K-vitamin, menadiol→ hatás: alvadási faktorok poszt-transzlációs módosítása

alkalmazása: antikoaguláns túladagolása miatti vérzés, újszülöttek vérzéssel járó betegsége, K-vitamin hiány

desmopressin acetát (vasopressin analóg)

**hatásmód:** emeli a VIII faktor aktivitást, vW faktor szintjét, de a plazminogén aktivátor felszabadulást is fokozza

alkalmazás: vérzés megszüntetése, profilaxis

ethamsylat – nyh vérzések

zselatinszivacs – lokális vérzéscsillapítás

**Fibrinolízis gátlók**

ε-aminocapronsav, tranexamsav

**hatásmód:** lizin analógok, a fibrinnel versegenek a plazmin és plazminogén lizin-kötő helyeiért

**F.kinetika:** gyors felszívódás és kiválasztás

**II/40 inzulin**

raktározó hormon. Ha nem termelődik, a megevett cukor nem hasznosul, bár a vérben magas a glükóz szint, a sejtek mégis éheznek, a máj erre glükózt termel, így már két helyről jön a cukor, mégjobban emelkedik a vércukor szint.

A cukor reaktív, tönkretesz mindent. Nagyereket, kisereket, idegeket… (vakság, amputáció)

**Termelődés:** hasnyálmirigy, langerhans szk β-sejtjeiben, (α-sejtek: glukagon- cukor felszabadítás, δ-sejtek: szomatosztatin) Pre-pro - proinzulinból – proinzulin (A-B-C lánc) - majd inzulin lesz (51As, A-B lánc, diszulfid hidak, kihasad C-peptid érés közben). β-sejtek granulomákban tartalmazzák az inzulint Zn-hez kötve (2Zn-hez 6inzulin)

**inzulin felszabadulás**

Inzulinszekréció ingere: vér glukózkonc változása. A glükóz GLUT-2 trp-eren belép a β-sejtbe, ott ATP keletkezik belőle, ami zárja az ATP-függő K-csatornákat, ezáltal gátolja a kifelé menő K-áramot, felhalmozódik a K. Ez depolarizálja a sejtet, amire megindul az inzulin szekréció (inzulin és Cpeptid 1:1 arányban)

felszabadult inzulin a májba kerül (direkt, ahol 50% lebomlik, maradék a vesében

Alacsony szintű alapszekréció van, vc szint változás hatására előbb raktározott inzulin felszabadulása, majd az újonnan szintetizált felszabadulása történik.

Más GI peptidek, hormonok is befolyásolják az inzulin-szekréciót: gastrin , kolecisztokinin, intrekinin hormonok. Ezért a valódi táplálék elfogyasztása nagyobb inzulinfelszabadulást eredményez, mint a beadott inzulin. (Csökkenti/gátolja a szomatosztatin, sy-beidegzés)

**molekuláris hatásmechanizmus**

rp-a: tirozin-kináz enzimkapcsolt membránrp, dimer, tirozin-foszforilációs kaszkáddal indul, génexpressziós változások

struktúra: ab dimerből áll a receptor de a tetramer…..

sokkal nagyobb affinitással….

b egység tirozint foszforilálja fehérjéknek

fehérjék a „szekunder” rendszer

direkt foszforilálnak

**inzulin fiziológiai hatásai:**

máj: energiatárolás. Cukor glikogénként raktározódik, glikogén szintézis fokozódik (glikogén foszforilálás gátl, glikogén szintetáz aktiválódik) glukoneogenezis gátlódik, glikolízis csökken

izom: izom kivonja a szervezetből a cukrot, felveszi, glikogénként raktározza (GLUT-4 trp)

zsírszövet: zsírsavakat (FFA) felveszi (GLUT-4 trp, zsírbontás csökken (lipoprotein lipáz aktiválás csökken, lipolízis csökken) gátolja a zsír (FFA) felszabadulást

egyéb:

AS felvétel a sejtbe nő, fehérjeszintézist fokozza

ionok (K, foszfát, adenozin, Nu-zidok) felvételét is segíti (beviszi őket az inzulin a sejtbe) (iv glukóz + inzulin: jobban bejut)

hosszútávon: sejtproliferációt, növekedést, fejlődést fokozza

**cukoregyensúly szabályozás - inzulin-glukagon rendszer**

glukagon: cukrot mobilizál, inzulin: raktároz. Vércukorérték emelkedésével emelkedik az inzulin-szint.

**Diabetes**

**acs betegség:** főleg szh acs érintI, követkeményesen: fehérje-zsír acs-ét is

**háttér:** vagy inzulin hiány, vagy inzulin rezisztencia

**típusai:**

1. fiatalkori diabetes

ok: autoimmun:

inzulin nem termelődik, mert hasnyálmirigy béta-sejtek pusztulnak, (80% pusztulásakor tünetek),

nem öröklődő

sovány

fiatal korban, hirtelen kezdődik 75%

polyuria, poliphagia, polidipsia (sokat eszik, -iszik, -pisil)

terápia: csak inzulin pótlás

1. idős kori diabetes

inzulin rezisztencia, vagy sejtek lassú pusztulása, relatív inzulin hiány. nem veszi fel az izom a cukrot, majd a béta sejtek sem jól termelnek

genetikai hajlam, öröklődik (1szülő: 33%)

sovány (ritkább)

elhízott (domináns)

metabolikus X-szindróma (magas TG szint, hipertónia, magas koleszterin) még nincsenek a béta sejtek tönkremenve

gyakran tünetmentes

lassan progrediál

lassan tünetek nélkül alakul ki,

tünetek előtt kb 10 évvel van megbetegedés: szövetek az inzulinérzékenységet elvesztik. Erre fokozódik az inzulintermelés. Béta sejtek kimerülésével jelentkeznek a tünetek.

1. időskori diabetesz fiatalkorban
2. terhességi cukorbetegség: egy részük később diabeteses lesz
3. policisztás ovárium

**elhízás a 2.típusú diabetesben:** zsírszövet termel egy hormont, ami tönkreteszi a béta sejteket, vagy antagonizálja az inzulint (?)

**akut szövődmények:** eszméletvesztés,

kezeletlen cukorbetegség: hiperozmolaritás, polyuria, vizet von el az ic térből, K+ vele együtt áramlik ki, shock

I.típ: ketoacidózis, kóma (csak I.típ!) (gl hiány miatt fokozott zsírlebontás, ketontestek felhalmozása, elektrolitzavar, s-b zavar, kiszáradás)

II.típ: hiperozmoláris kóma (magas gl miatt) dehidrációval.

Mindkét állapot életveszélyes.

**krónikus szövődmények:**

2.típusú hosszú távú komplikációi:

1. neuropátia (demyelinizáció történik) először a hosszú idegek mennek tönkre, hideg-meleg érzés fájdalomérzés elvesztése, lábszárfekély, impotencia
2. mikrovaszkuláris komplikációk

vakság, retinopátia, nefropátia)

1. makrovaszkuláris komplikációk

nagyerek: infarktus, agyvérzés, gangréna a lábon

hipertónia

Kapillárisok törékenyebbek.

**ellenőrzés:** vc mérés (akut), hemoglobin A1C szint (krónikus, visszamenőleg)

**kezelés:** életmódvált, diéta, mozgás, fogyás, orális antidiabetikumok, inzulinpótlás

**diabetes kezelésének céljai:**

cukorszint normálértékre csökkentése

normálértékek:

éhgyomri plazma glukóz 6,0mmol/l alatt

étkezés utáni glukóz 7,5mmol/l alatt

glukolizált hemoglobin HbAlc: 6,5% alatt

növekedésre exponenciálisan emelkednek a komplikációk esélyei

**I.inzulin**

ma csak humán rekombináns eredetűt forgalmaznak

**f.kin:** parenterálisan, sc, Zn-komplex, beadás helyén raktárat képez, onnan szabadul fel. Sürgősségben lehet iv. Felezési ideje rövid (10perc), májban metabolizál, vesével ürül. Hatáshossz a készítmény és technológia függvénye.

besorolás hatástartam szerint: ultragyors, gyors, intermedier, hosszú

**ultragyors inzulin analógok:** gyorsan felszívódnak, nem képeznek stabil hexamereket, dimereket a sc szövetben, ezért gyorsan fel tudnak szívódni

aspart, lispro, glulisin.

inzulintól különbség: aminosavakkal machináltak benne.

lispro: lizin-prolin csere, aspart: prolin helyett aspartat

hatáskialakulás 10-20 perc, közvetlen evés előtt adható be. Max hatás 1-2 óra alatt alakul, egész hatás 2-5 óra alatt lecseng.

**gyors (**reguláris**)hatású inzulinok:**

30-60perc alatt kezd hatni, 1-3 óra max hatás, 5-7 óra lecseng

humán inzulin Zn-hez kötve

**intermedier hatásúak:**

inzulint komplexbe viszik, hogy lassabban szívódjon fel: NPH, Lente

Zn-protamin-komplexben levő inzulin, ebből lassabban szabadul fel, hatás 1-2 óra alatt, 5-7 óra alatt maximum, 13-18 óráig tart. Eddigiek jók voltak sürgősségi ellátásra, ez már nem

**hosszú hatásúak**

humán inzulin AS-jai kicserélve, de most a lassú felszívódás a cél: hatáskezdet 8, hatástartam 22h

glargin, detemir

savas pH-n glargin módosítások miatt oldható, szövetben kicsapódik, onnan fokozatosan egyenletesen lassan szabadul fel.

detemir: AS-kal variált, és zsírsav láncot is kapcsoltak rá, kinetikája olyan mint a glargin, bázis szekréciót biztosítják

**premixek**

farmakokinetikát változtatják, nem kell az inzulin beadás és étkezés között várni

bifázisos: NPH – protaminnal kombinálják, pisztráng sperma, komplexképződés, lassabb felszívódás

leggyakrabban használt premix : 30% gyors és 70% kp hatású inzulin keveréke

**Mh-ok inzulin kezelés során:** hipoglikémia**,** hipoglikémiás kóma (ha nem tud rá enni, leviszi a normál inzulin szintjét is) tünetek: éhség, tenyere izzad, zavart beszéd, gondolkodás (kockacukor!) hízás (2.típus) (só-víz retenció, ödémák) régen: immunreakciók (sertés-inzulin), K-szint csökken (Na-K pumpa aktivitás nő) K-ot ic-an beviszi glukózzal, lypodystrophia (zsírszövetet stimulálja az inzulin, zsírdaganat az injekció helyén) Somogyi effektus: rebound hiperglikémia,

**általános tudnivalók**

1mg 28NE

marha, disznó, MC inzulin

adagolás sc felszívódás sebessége legjobb: has – comb – láb. váltani célszerű

ma patronos „pen” adagolás

alternatív: pumpa, aerosol, tapasz

**legújabb gyógyszer: pramlintid**

β-sejtekből másik fehérje is (inzulin mellett) felszabadul: amylin, segíti az inzulint (lassítja a gyomor ürülést, jóllakottság érzést kelt, glucagon szekréciót gátolja.

Patkány amylint humán-szerűvé módosították, kisegítő terápiaként használják

**II/41 orális antidiabetikumok**

**2.típusú diabéteszben adott készítmények**

inzulin szekréció fokozó (szekretagóg), K-csatorna blokkoló vegyületek: szulfanylureák (I, II generáció) (már nincs), meglitinidek

inzulin érzékenyítők: biguanidok (metformin), peroxysoma proliferátor

szh felszívódást gátlók (elhúzódóvá tesz): alfa-glucosidase gátlók

incretin rendszerre ható készítmények (inzulin szekréciót növelik: szekretagógok): incretinmimetikumok, DPP4-gátlók (gliptinek)

inzulin

**2.típusú diabetes orálisan adott gyszereinek célszervei:** bél: glucose felszívódás csökken (alfa-glucosidase gátlók), izom-, zsírszövet: cukor felvétel nő (thiazolidinediones), máj: endogén cukor termelés csökken (metformin: biguanide), pancreas: insulin szekréció (szulfonylurea, meglitinide, increntinmimetikum)

**II.a, szulfanil-ureák**

**inzulin szekréció fokozó (szekretagóg), K-csatorna blokkoló vegyületek**

(SUR-kötőhelyhez kapcsolódnak) ATP függő K-csatornát gátolva depolarizálnak és inzulin felszabadulást okoznak (ugyanúgy hat, mint a cukor, csak nem cukor)

ha inzulin szekréció fokozódik, akkor gátolja a glucagon elválasztását is, más egyéb hatás nem igazolt

K-csatorna 8 alegység: 4 külső-4 belső

szulfonilureák külsőhöz kötnek

I.generáció nincs

II.generációs sulfanylurea vegyületek

a betegek 80-90% reagál rá (még van béta sejtje), később kb 20% elveszti a hatását

célértéket kevésnél lehet elérni

tartós hatású: glibenclamide, glimepride

kp tartós hatású: gliclazid

rövid hatású: glipizide

glibenclamide nem mikronizált és mikronizált formában, az utóbbi jobban, gyorsabban és megbízhatóbban szívódik fel

étkezés (reggeli) előtt 30 perccel beszedni (néha este)

**mh:** hypoglikémia (titrálják felfele), hízlalnak (némi ödéma is): cukor raktározódik és nem ürül

idősebb, máj, és vesebeteg, struktúra miatt allergia, izomgyengeség, mozgáskoordinációs zavar, alkohol-intolerancia, terhességben nem adható

**inerakció:** Cyp 2C9, aktív vese transzport

SUR 2A kötés, fehérjekötődés, intenziv máj-metabolizmus miatt sok interakció!

**II.b, meglitinidek - étkezési vc szabályozók**

étkezési vc ingadozást küszöbölik ki, hatásuk gyorsan alakul ki és szűnik meg. Rp-hoz gyengébben kötődnek

**mh:** hízás, hipoglikémia, de nem kötődik annyira és gyorsan lecseng, ezért kisebb valószínűséggel, terhességben nem!

vegyület: repaglimide, nateglimide

hasonló, de nem teljesen azonos hatásmód

előny: nagyon gyors hatás (étkezés előtt közvetlen lehet bevenni)

rövid ideig tartó hatás (intenziv adagolás)

annak is aki allergiás a sulfanyl struktúrára

**II.c, biguanidok**

buformin, metformin

**hatásmód** inzulintól független, ismeretlen, májból glükóz felszabadulást csökkentik, termelést is, LDL-VLDL-t csökkentik

**mh:** GI, evés közben bevéve csökken, hasmenés, teltségérzés (pár hét után tolerancia), étkezés alatt vagy utána bevéve kevesebb a GI probléma, nem adható, ha vese működése rossz, tejsavas acidózis (ritka, genetikai zavar, mtk károsodás, dózisfüggő)

**előny:** nem okoz hipoglikémiát (euglikemizáló szer), nem hízlal. terhességben nem!

nem függ a meglévő inzulin szintézistől

felhasználás: kövér betegeknél kezdő terápia (nem hízlal, SU-k hízlaltak)

akkor is hat ha cukor nagyon magas (SU-k ekkor már nem hatnak)

**II.d, tiazolidin-dionok - inzulin érzékenyítők**

ppar-gamma rp-ra hatnak (amire a fibrátok) zsszövetben expresszálódik, ott van szerepe: zsacs-vel kapcsolatos gének átírását szabályozza, és a GLUT-4 trp-ét, glikoprotein lipáz... zsírszövet átrendeződése történik

**mh:** kismértékű hízás, vízretenció, ödéma, euglikemizálók, ritkán van hipoglikémia, terhességben nem. Max hatás hónapokkal később

**glitazonok**

PPAR receptorokat aktiválják

roziglitazon, pioglitazon

zsírszövet: PPR-gamma rp-on át fokozzák a GLUT4 trp-er szintéziség, lipoprotein lipáz enzim szintézisét

csökken a rossz zsírszövet (nem fogyasztószer), jobban felveszik a zsírt, jobban kezdenek el raktározódni

kevéssé adják le a zsírt, izmot cukorfelvételre kényszerítik

éretlen adipocitákból érett lesz – jobban felveszik az FFA-t preadipocyták keletkeznek, csökken a viscerális szövet mennyisége

**indikáció:** kombinációban szulfonamiddal v metforminnal, inzulinnal nem adható

profilaxis??

étkezéstől függetlenül bevehető

nem adhatók kardiális dekompenzációban (volumenretenció, ödéma)

májfunkciót ellenőrzik

hízlal (folyadékvisszatartás is)

felszívódást gátló vegyületek

**II.e, alfa-glükozidáz gátlók**

akarbóz, miglitol

keményítő lebomlását gátolják a bélben – később lassabban szívódik fel a cukor

kisebb elnyújtott vércukorszint

acarbose nem szívódik fel míg miglitol igen

alfa-glucosidáz enzim a bélhámsejtek felszínén

acarbose –a alfa amiláz……………..

felhaszn: önállóan (kezdeti stádium) vagy sulfanylureával kombinálva, postpraniál szint karbantartására

mh: alhasi görcs, flatulencia (szellentés), főleg kezdetben

fontos: hipoglikémiát csak iv glukózzal lehet korrigálni, hipoglikémia kombinációban fordul elő

étkezéskor kell bevenni

**II.f, incretinek**

vc szint emelkedés előtt stimulálják az inzulit, dipeptidil-pptdáz enzim bontja őket, azt gátolva az incretininek hatása hosszabb

exenatid: GLP1 analóg

gramlintid: amilin analóg mh: hipoglikémia, GI

**Összefoglalás**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| csoport | hatásmód | inzulin | hypoglikémia |
| sulfanylurea | insulin szekr fokoz | nő | van |
| glimidek | ins szekr fokoz | nő | van |
| metformin | ismeretlen | csökken | nincs |
| glitazone | PPAR rp | csökken | nincs |
| alfa -glucosidase | alfa-glucosidase | nem vált | nincs |

**incretinek**

per os elfogysztott gluckóz nagyobb inzulin elválasztást okoz, mint a hasonló mennyiségű iv beadott – ez az incretin hatásának köszönhető

GLP-1 és GIP két protein (bélben felszabadulnak, pancreasban insulin relaest-t okoznak)

hatásuk megtartott inzulin elválalsztáshoz kötött – a két hormon hatás additiv – a komplex CH-ok a GLP-1 termelődést serkentik

a prandialis inzulinszekréció fokozódik és a glukagon szekréció csökken

önálló rp-on hatnak

meggátolják a béta sejtek apoptózisát és növelik a számukat?

lebontás: szerin-pptdáz típusú enzu, a DPP IV végzi

GLP-1

probléma nagyon rövid felezési idő mert a DPP-IV elbontja

DPP-IV gátló: megváltoztatják a progressziót

exenatid

kötődik a pancreas GLP-1 rp-hoz

napi 2x subcutan adják

kombinációban SU és Metforminnal inzulin premix helyett

csökkenti a testsúlyt, postpraniális cukor szintet, glukagon szintet

HB1Ac 1% csökken

mh: hánytat, napi 2x

új: liraglutid (napi 1x) exenatid-LAR (heti 1x)

**gliptinek** sitagliptin, vildagliptin

akut GLP-1 hatások

segíti a glucóz-indukálta insulin szekréciót

gátolja a glucagon-szekréciót, és a hepatikus glukóz

lassítja a gyomor-ürülést

fokozza a glukóz felhasználását

hosszabb távú GLP-1 hatások

fokozódik az inzulin bioszintézise

segíti a béta-sejt differenciációt

HbA1c csökken

súly „semleges”

Tő indikáció egyedül meg kombinációban is

**II/42 gyomorfekély gyógyszerei**

agresszív szerek: sav, pepszin

szekréció: protonpumpa parietális sejtekben (K-H-ATP-áz) lumenből K-ot vesz vissza, H-t szekretál: gyomorsav. Pumpa műk-t serkenti: **psy idegrendszer** (vagus) M1-3 rp-on át, gyomorfeszülés ingerre, jelátvitel: IP3-DAG-Ca-jel, pumpa műk fokozódik, **gastrin** (hormon) IP3-DAG - Ca-emelkedés- protonpumpa foszforiláció - műk fokozódik, enterochromaffin sejtekben termelődő hisztamin - H2 rp-on (parakrin) jelátvitel: cAMP nő, protein-kináz A - pumpa foszforilálás.

Pepszin

protektív mechanizmusok: bikarbonát szekréció, mucin (nyák) szekréció, prosztaglandin nyák, megfelelő vérellátás, epithel sejtek gyors osztódása,

protektív szár szabályozója: prosztaglandinok (PGE2, PGI2)

egyensúly megbomlással kialakulhat a fekély

**gyógyszerek:**

antacidok: savat semlegesítik

H2 antagonisták: szekréciót gátlók,

protonpumpa gátlók: szekr gátlók

protektív mech-ok erősítése

**antacidok**

kémiai reakcióval közömbösítik a gyomorsavat, pH nő, mh: Mg-hasmenés, Al-székrekedés, CO3-puffadás

interakciók: komplexképzés tetracyclinekkel, fluorokinolonokkal

gyomor pH-t emelve (savas pH-t igényel a felszívódáshoz) intesztinoszolvens bevonat előbb épül le, azolok (gombaellenes: keto-, itraconazol) felszívódása csökken

adagolás: szükség szerint

**H2 blokkolók**

cimetidin, famotidin, ranitidin, ...

kompetitiv gátolják a rp-t, hisztamin rp-on át megvalósuló szekréciót gátolják, gastrin és M-rp-on át marad...

mh: libido csökkenés (cimetidin), gasztrin szekréció fokozódhat

cimetidin: sok mh, sok interakció, antiandrogén hatás, ginecomastia, prolaktin-elválasztás, enzimgátló, sok szer metabolizmusát gátolja, alkohol-dehidrogenázt is gátolja, gyomorban pH-t emeli

**protonpumpa gátlók**

gátolják a H/K/ATP-áz pumpát, ez a savi szekréció utolsó lépése, ezért 100%-os gátlás

f.kin: per os, savat nem szeretik, mert savas aktiváció kell hatásukhoz, de ha a gyomorsavtól aktiválódnának, az idő előtt lenne, ezért intestinosolvens bevonatot kapnak. Bélből felszívódva parietális sejtekhez jutnak, ahol savas kis csatornáknál aktiválódnak, ez kötődik a protonpumpához irreverzibilisen. Plazma felezési idejüknél ezért hosszabb a hatásuk, napi 1x elég adni.

Mh: savszekréció csökkenés miatt emésztési zavarok lehetnek, pH emelkedés miatt baktériumok túlszaporodhatnak. Enyhébb: fejfájás, hasmenés, székrekedés, gasztrinszint emelkedés – enterochromaffin sejtek hiperplasia-ja lehet

interakciók: pH emelés miatt a felszívódáshoz savas környezetet igénylő gyszerek nem tudnak jól felszívódni, Cyp-et befoly. Omeprazol, esomeprazol gátolják, lansoprasol indukálják, többi terápiás dózisban nem okoz interakciót.

alkalmazás: fekélykezelés, prevenció, helicobacter eradikáció, agresszív savi túltermelődésben (zollinger-edison sindróma gastrint hiperszekretáló tumor miatt)

**nyh védelmet erősítő szerek**

misoprostol

**hatásmech:** prostaglandin E analóg, bikarbonát szekr, nyákszekr, megfelelő vérellátás fenntartás

**mh:** hasmenés, hasi görcsök, méhkontrakció

**ellenjavallt:** terhesség, fogamzóképes nő csak fogamzásgátló szedéssel kaphatja

sucralfat

**hatásmech:** komplex, AlOH és szulfatált szaccharóz. Savasban Al-ionok ledisszoc, erős neg töltés lesz, nyh poz glikoproteinjeivel reagál, bevonja a nyh-t, elősegíti a gyógyulást

nagy komplex, nem szívódik fel GI-ből, kevés **mh:** székrekedés, hipofoszfatémia

interakció: megköt más együttadott gyógyszereket is, táplálék is megkötheti a sucralfatot

fontos: aktiválódásához savas környezet kell

kolloidális bizmut-vegy-ek

**hatás:** pepszinogén-pepszin átalakulást gátolják, bevonják a nyh-t, antibakteriális

hányás

ingerület

**II/43 hashajtók, hasmenés gátlók, hányáscsillapítók és prokinetikus szerek**

**perisztaltikus reflex:** falfeszülés hatására 5HT-felszabadulás enterocromaffin sejtből, ebből

enterális idegrendszeri reflexív indul

KIR-nek a folyamat kialakulásába nincs beleszólása, de a KIR a tm felszabadulást befolyásolva modulálhatja a működést.

**motilitás zavarok**

csökkent motilitás: felső GIT (GERD, gastroparesis pszeudo-obstrukció) – prokinetikus szerek / colon (obstipáció) - hashajtók

fokozott motilitás: koordinált (hasmenés) – obstipánsok / nem koordinált (görcsök) – görcsoldók

**prokinetikus szerek**

* GIT felső szakaszának motilitását fokozzák

domperidon (D2 antagonista) metoclopramid (D2-antagonista, szerotonin4 agonista) cisaprid, tegaserod (szerotoni 4 agonista)

**hatásmech:** ↑tm felszabadulást az enterális IR-be, ↑ a perisztaltikus reflexeket

erythromycin – motilin-agonista (makrolid AB)

**hatásmech:** direkt hatás a simaizmokra, Ca-jel fokozza a kontrakciók erejét rövidtávon

**salakképző hashajtók**

élelmi rostok: oldható és oldhatatlan poliszaccharidok (korpa, lenmag, psyllium maghéj)

szintetikus polimerek: methylcellulose, polycarbophil (vízmegkötésre duzzadnak, térfogatnövekedés, feszülés)

**hatásmech:** megduzzadva vizet tartanak vissza a colonban, növelik a székelt mennyiségét, falfeszülés – fokozott perisztaltika

* hatáskezdet: 1-3nap

**mh:** obstrukció – folyadékbevitel! teltségérzet, puffadás, görcsök – fokozatos dózisemelés! baktériumok egy része emészti (mi nem)

**ozmotikus hashajtók**

1. sós hashajtók: MgSO4, Na2SO4, Na2HPO4, NaH2PO4, magnézia tej (Mg(OH)2)
2. szénhidrátok: szorbit, glycerin, lactulose
3. egyéb szerek: macrogol

**hatásmech:** nem felszívódó ozmotikusan aktív anyagok (vizet tartanak vissza a colonban, növelik a széklet mennyiségét, falfeszülés – fokozott perisztaltika

mg-sók: CCK felszabadulás – fokozott szekréció

szénhidrátok: sav és gázképződés – bélfal izgató hatás

**hatáskezdet:** sz-ok, macrogol: 1-3 nap, sós hashajtók: dózisfüggő, órák-napok

**mh:** teltségérzet, puffadás, görcsök, elektrolitzavar – veseelégtelenség esetén→ arritmia, szívmegállás

**széklet puhító hashajtók**

lubrikáns: paraffinum liquidum

emolliens: docusat

**hatásmech:** székletet puhává és síkossá teszi

paraffin bevonja a nyh-t, docusat felületaktív, emulgeálja a béltartalmat, fokozza a szekréciót

hatáskezdet: 1-3 nap

paraffin az egyetlen hashajtó, ami úgy hat, hogy nem okoz vízvesztést

**mh:** tartós alkalmazásnál lényegesek, végbél irritáció (felületaktív anyag), aspiráció – lipid pneumonia, paraffinoma (kis mennyiség GI-ből felszívódva jóindulatú proliferációt okozhat)

**bélfal-izgató hashajtók**

antraglikozidok: sennosid

difenil-metánok: (legenyhébb hatásúak) phenophtalein, bisacodyl, natrium picosulphat

egyéb szerek: oleum ricini (ricinolsavat pankreas lipáz szabadítja fel, vékonybél nyh-t izgatja, már 3-4 óra alatt hathat, görcsöket okoz)

**hatásmech:**

* gátolják a Na/K/ATP-ázt – fokozott folyadék szekréció
* izgatják a nyh-t – fokozódik a perisztaltikus reflex
* hatáskezdet: 6-12h

**mh:**

elektrolit zavar: fokozott K-vesztés – bélrenyheség – abusus

alhasi görcsök

összes szernél K-vesztés, GI simaizmok érzékenysége fokozódik, bélrenyheség: hashajtó nélkül a bél normális működése már nem jó: abusus

**egyéb hashajtók**

tegaserod – 5HT4 agonista

**hatásmech:** fokozza a tm felszabadulást az enterális IR-ben, fokozza a colon perisztaltikát

lubiproston – Clc 2 klorid csatorna aktiváló

**hatásmech:** fokozza a szekréciót, fokozódik a presztaltika

**Adszorbensek, adsztringensek**

1. adszorbensek: carbo activatus (apoláros, kevéssé köti a vírusokat, poláros kórokokat, agyagok jobbak)

diosmectit, kaolin

1. rostok és poliszacharidok: pectin
2. adsztringensek: bismuth nyelvet, székletet feketére színezi, albumin tannat

**hatásmech:**megkötik a toxinokat és vírus részecskéket, felesleges folydékot, bevonják a nyh-t, barriert képeznek

**motilitás gátlók**

opioidok: codein, diphenoxylat, loperamid

**hatásmech:** enterális IR-re hatva Øperiszt, ↑szegmentáló mozgásokat és a záróizmok tónusát, ↓a szekr és ↑folyadék visszaszívást

**mh:** hasi görcsök, ileus, lassul a kórokozók vagy toxinok kiürülése

centrális opioid hatás – nagy dózis (20-30x) diphenoxylat esetén, atropinnal fix kombinációban alkalmazzák, hogy megelőzzék ezt. Atropin mérgezés tünetei miatt nem lesz abusus.

**görcsoldók**

si-relaxánsok: papaverin, drotaverin, alverin, mebeverin, pinaverin

antikolinerg szerek: butylscopolamin

**hatásmech:** csökkentik a si-k myogén/neurogén tónusát

**puffadás elleni szerek:**

szilikonok: simethicon, illóolajok, **hatásmech:** habzásgátló hatás

**Hányáscsillapítók**

**hányinger, hányás szerveződése**

1. hányásközpont: agytörzsben körülhatárolt terület, ingereket kelti, folyamatot elindítja, légzőközponttal kapcsolatban áll, nyomásfokozódásért felelős izmok összehúzódását irányítja. muszkarin rp-okban gazdag (m1, μ)
2. kemoszenzitiv trigger zóna (CRTZ): kp-tól elkülönül, de vele szerves egységet alkot, véragygát átjárhatósága itt elég nagy, keringésből anyagok izgathatják (NK1, D2, 5HT3, δ)
3. vesztibuláris rendszer: egyensúly szervünk (labirintus) felől gyűjti az infókat, szédülést, hányingert, hányást okoz, ha a szemből és vesztibuláris rendszerből ellentétes infók érkeznek, pl gyors pörgés. (H1, M1 rp-okban gazdag). Ez is a kemoreceptív trigger zónán keresztül aktiválja a hányásközpontot.
4. viszcerális afferens (GI-traktus, szájnyh: szenzoros idegek, 5HT3 rp-ok) szívkárosodás infarktus során

lehet hasi területről Gv idegeken át a CRTZ-be, onnan a hányáskp-ba, (felszálló szenzoros pályák, NK1 rp-ok)

mellkas-nyak területéről agyidegeken át jut a hányáskp-ba (elkerüli a CRTZ-t)

1. magasabb területekről kiváltódó: látvány-, szag-, emócionális inger miatt, cortex, limbicus rendszer, talamusz irányából

**antiemetikumok hatásának helyei:**

* M-antagonisták, H1-antagonisták: vestibuláris, n.tractus solitarii
* D2-antagonisták: CRTZ-t gátolják
* 5HT3-antagonisták: CRTZ-t, viszcerális afferenst gátolják
* NK1-antagonisták: CRTZ-t, felszálló szenzoros pályákat: n.tractus solitarii-t gátolják

**antimuszkarin hányáscsillapítók**

scopolamin prevencióra hatékonyabb, **mh:** antikolinerg tünetek

**antihisztamin és antimuszkarin hányáscsillapítók**

diphenhydramin/dimenhydrinat, promethazin

* centrális antihisztamin és antikolinerg hatások (1.generációsok, mert a 2.gen nem jut KIR-be) (muszarin rp-kat is gátolják)
* prevencióra hatékonyak
* terhességi hányás esetén is (2.vonal, ha egyéb nem vált be)

**mh:** szedáció, antikolinerg tünetek (fotofóbia, székrekedés, szájszárazság…)

**D2-antagonista hányáscsillapítók**

thiethylperazin

metoclopramid, domperidon (szelektívebbek)

**mh:** extrapyramidális tünetek (domperidon nem), hyperprolactinaemia (tuberulo-infudibuláris rszer gátlása miatt), szedáció

**fő alkalmazás:** mérgezések, gyomor mérgezés okozta hányások, (metoclopramid: kemoterápia)

**5HT3-antagonista hányáscsillapítók**

ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron

kettős támadáspont, (GI-ből felszabaduló szerotonint és a kp-ba érkező szerotonint is gátolják)

palonosetron hosszabb hatású a többinél

**mh:** obstipáció (5HT3 motilitás szabályozásában is van szerepe), fejfájás, kevés mh

**NK1-antagonista hányáscsillapítók**

aprepitant kemoterápia indukálta hányás **mh:** fáradtság, csuklás, székrekedés, Cyp gátlás→ interakciók

**cannabinoid hányáscsillapítók**

dronabinol (THC), nabilon (szintetikus)

* önállóan gyenge hatásúak, de fokozzák más szerek hatását
* alkalmazás: ha más már nem használt, 2.választás

**mh:** euphoria/dysphoria, addikció, hallucinációk, szedáció, étvágyfokozódás, tachyardia, orthostasis, szájszárazság

**egyéb hányáscsillapítók**

kortikoszteroidok: dexamethason, methylprednisolon

* gátolják hipotalamuszban a prosztanodiok szintézisét **mh:** kortikoid mh-ok

vitamin B6: pyridoxin **hatásmech:** ismeretlen

első választás terhességi hányinger, hányás kezelésére (más típusúra is hathatnak, de ott vannak hatékonyabbak is)

nagy dózisban, 3x1-2 szedhető, biztonságos

**II/44.Ca- és csontanyagcserére ható szerek**

**csonszövet:** folyamatos átépülés osteoclast: csontbontó (resobrció) sejtek, prekurzorokból citokinek hatására differenciálódnak, proteolitikus enzimeket termelnek, üregeket vájnak a csontszövetben. Beágyazott citokinek szabaddá válnak (inzulin-szerű GF, transzformáló citokin-béta…), osteoblastokat (csontépítő) differenciálják (csont szerves állományát szintetizálják: kollagén, oszteomektin: mineralizáció)

összerendezett működés fontos! sok más citokin is fontos még az átépülésben

**hormonok a csont átépülésben:**

Hormonok nem a csont irányából közelítik a folyamatot, hanem a plazma Ca-szintet szabályozzák, ennek egyik eszköze a csontápülésre való előbbi hatások

plazm Ca-szint csökkenés: jelzés a mellékpajzsmirigynek, hogy parathormonra van szükség, megnő a parathormon szekréció

(1.parathormon fokozza a csont lebontását: Ca-mobilizálás, 2.vesében csökkenti a Ca-kiválasztást, fokozza a Ca-visszaszívást: Ca-szint emelkedik, 3.eősegíti a calcifediol – calcitriol átalakulást, ami bélből a Ca-felszívódást segíti: aktív trp-tal)

emelkedik a plazma Ca-szint, ha normál tartományba ért, ez neg feedback, gátolja a további parathormon szekréciót.

hyperparathyreosis (parathormon mennyiség növekedés) csontvesztést okozhat, cinacalcet mellékpajzsmirigyhez kötődve a szekréciót gátolja.

**parathormon:** ↑Ca, foszfát↓ (hidroxi-apatit sóként), vesében: Ca tubuláris visszavét↑, 1alfa-hidroxiláz (kalcitriol képződés) aktivitását↑, bélben: kalcium felszívód↑ (calcitriol képzés serk), szérum foszfát konc↓ (vesében a tubuláris visszavét↓) De: kis konc-ban, intermittálva adagolva ill fragmense (teriparatid) serkenti az oszteoblastok műk-t.

**D-vit** prehormon, előanyag a 7-dehidro koleszterin, bőrben UV-re lesz kolekalciferol, ami 2 OH-ilációval aktiválódik (1.májban: 25: calcifediol, 2.vesében: 1OH-iláció: calcitriol: 1alfa-OH-láztól

**-aktív metabolitja:** **calcitriol** calcifediol aktív szárm: calcitriol exogén: D3-vitamin, colecalciferol, dihydrotachysterol alfacalcidol (származék) calcitriol plazma Ca és foszfát homeosztázis fenntratása, bélben: Ca és foszfát felszívódás nő (új fehérje) csontokban: oszteoclastok↑ (mobiliz), oszteoblasztok kollagén szintézise (szerves állomány)↓, oszteocalcin szintézis↑ (mineralizáció) vesében: Ca tubuláris visszavét↑, csontvelő sejtosztódás és differenciálódás szabályozása

egyéb hatás: ↑calcitriol szint is gátolja neg feedback-kel a parathormon szekréciót.

**calcitonin:** parathormonnal ellentét term: pm C sejtjeiben, szabály: a szérum Ca-konc hatások: plazma Ca és foszfát konc↓, csontokban: oszteoclastok reverz bénítása: csontlebontás↓, elősegíti a Ca-beépülését a csontokba, vesében: Ca, foszfát, Na, K, Mg ürítés nő (visszavét gát)

**ösztrogének:** csontháztartásban 2.lagos szerep. hatás: Øoszteoklasztok toborzásáért felelős citokinek term (csontbontás↓), antagonizálják a prathormon Ca-mobilizáló, a csont lebontását↑ hatását

**glukokortikoidok:** hatás: kis konc-ban oszteoklasztok diff, nagy konc-ban az osztoblasztok diff, aktivitásánakØ, kollagén szintéz↓, oszteoklaszt aktivitás↑ (csontlebontás felé tol)

Ca-felszívódás gátlása – D-vit hatás antagonizálása, Ca-ürítés fokozása a vesében

csontátépülést befolyásolja még **diéta, fizikai aktivitás, gyógyszerek, betegségek**

**biszfoszfonátok (gyszer):** oszteoklasztok számát↓, aktivitásátØ: csontdefrakciót, Ca-mobilizációtØ

**életkor előrehaladtával**

↓ásványi anyag tart. 35-40 éves kortól a csonttömeg vesztés évi 0,5-1%. menopauzakor kb 5x↑ a csontvesztés, oszteoklasztok↑ aktivitása – trabecularis (csöves) csontok. (idős korban évi 1-3% a csonttömeg vesztés) oszteoblasztok száma↓ – corticalis és trabecularis csontok

**csontbetebségek**

osteoporosis: csönttömeg↓, a csont mikroszerkezete is károsodik, funkciótØ, törések gyakoriak osteopenia: csont ásványi anyag tart↓ (enyhébb fokozat) osteomalachia, rachitis: csontmineralizáció zavara, D-vitamin hiány, hajlékony, kevéssé ellenálló csontok (gyermek: angolkór) paget-kór: csontátépülés zavara, helyenként túlképzés, máshol hiány, deformitások, csonttörések, fájdalmak renalis osteodystrophia: ↑csontleépülés kr veseelégtelenség – ↑P-aemia – ↓Ca-aemia – szekunder hyperparathyreosis – csontszövet vesztés

**gyógyszerek**

A csont reszrpciót gátlók (biszfoszfonát, ösztrogén (SERM) szelektív ösztrogén modulátorok, Tibolon, Kalcitonin, Ca-sók D-vitaminnal)

A csontépülést serkentők teriparatid (parathormon fragmens)

csont reszorpciót gátlók és képzést serkentők: stroncium ranelat

**Biszfoszfonátok**

pirofoszfát analógok, **hatás:** kötőd a hidroxiapatit felszínén és a csontokban (tartósan gátol), Øoszteoklasztok működését, a csont lebontását

**nitrogént nem tartalmazóak:** clodronat, tiludronat citotoxikusak, az oszteoklasztok apoptózisát indukálják, ATP analógok

**aminobiszfoszfonátok:** alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat, pamidornat preniláció-gátlók (statinoknál is volt, kis lipid mediátorok képződésével segítik), Øoszteoklasztok kötődését a csontszövethez és aktivitásukat, ↑csonttömeget, ↓törések kockázatát

farmakokinetika: orális felszívódásuk rossz, bevétel éhgyomorra, csak tiszta csapvízzel, interakció (antacidok, Ca, sokminden)! alacsony biol értékesíthetőség (1-10%), tartósan kötődnek a csont felszínén. felszívódást még rontja sokminden, ételek, italok…

mh: GI gyulladás, gyomor irritáció, nyelőcső gyulladás, fekély, szűkület (függőleges testhelyzetben maradjon min fél órát), obstipáció, flatulencia

**ösztrogének és ösztrogén hatású gyógyszerek**

**hatás:** gátolják az ösztrogén-hiány miatti fokozott csontvesztést, csökkentik az oszteoclasztok aktivitását, gátolják a parathormon csontmobilizáló hatását

ösztradiol, konjugált ösztrogén tapaszok, gélek, tabletta, orrspray kombinált (progesztogénnel: csökkentik az ösztrogén egyéb mh-át: endometrium hyperplasiát)

**hormonpótló terápia kockázatai**

emlőtumorok gyakorisága nő, thromboemboliás kockázat (mélyvénás, tüdő), koronária betegségek gyakorisága fokozódhat.

Tibolon: ösztrogénszerű, progesztogénszerű és androgénszerű aktív metabolitjai képződnek, azok hatnak

Raloxifen: szelektív ösztrogén receptor modulátor: biz szövetekben az ösztrogén rp-on agonista, máshol antagonista hatás kifejtésre képes. Agonista: csontszövetben, kardiovaszkuláris rdsz-ben, LDL-t csökkenti, HDL-t emeli, antagonista: méhben, emlőben (mh kockázatot csökkenti) hatás a csontszövetben: csontsűrűség↑, törések kockázata↓ extraszkeletális hatás: invazív emlőrák incidenciája↓, a kardiovaszk történések gyakorisága↓ f.kin: orálisan jól felszívódik, jelentős first-pass (glukuronidként inaktiválódik), aktív metabolit, hosszú felezési idő (enterohepatikus körforgás) mh: hőhullám, lábikra-görcs, vénás thromboembolia kockázata nő? indikáció: nők oszteoporózisa

kalcitonin

hatás: ↓plazma Ca, ↑Ca-ürítést, Ø oszteoklasztok műk-t, a csont bontását, a csonttörésekkockázata↓, fájdcsill készítmények: lazac calcitonin orrspray, sc, és im injekció (pptd, orálisan nem tud felszívódni) mh: hányinger, hányás, kipirulás / rhinitis tolerancia hamar (de hatáshoz is tolerancia) indikáció: osteoporosis, hypercalcaemia, paget-kór

Kalcium

Ca-carbonat, Ca-citrat, Ca-lactogluconat, Ca-gluconat hatás: Ca-pótlás (orális) iv nem csontbetegségre, hanem más sürgősségi állapotban, antacidként is használják mh: GI-panaszok, hányinger, obstipáció. f.kin: citrát felszívódás nem-, carbonát pH függő (gyomor) inter: ciprofloxacin, tetracyclinek komplexeket képeznek Ca-mal, egymás felszívódását↓ indikációk: elégtelen bevitel a táplálékkal, felszívódási zavar (D-vitaminnal együtt adják), hypocalcaemia, osteoporosis (prevenció, kezelés)

**D-vitamin készítmények**

prehormonok: colecalciferol (D3), dehydrotachysterol (D2) (hatásuk lassan alakul ki)

alfacalcidol (gyorsabb hatás, már 1OH, már csak májban kell 25OH), calcitriol (aktív származék, azonnali hatás)

paricalcitol (D-vit szárm, mpm-ben köt a D-vit rp-khoz, parathormon szekréciót gátolja)

nem okoz hiperCa-aemiát túladagolva, összes többi D-vit készítmény igen

hatások: (D-vit) pl Ca-szint emelés, csont mineralizáció, parathormon szekr csökkentése

f.kin: orális készítmények felszívódásához epesavak kellenek (lipidoldékonyság miatt), zssz-ben felhalmozódnak, raktározódnak (túladagolhatóak), székelettel ürülnek.

Mh: hyperCa-aemia – obstipáció, depresszió, fáradtság, kimerültség, polyuria / polydipsia

veseelégtelenség, vesekő

indikáció: hypoCa-aemia, renalis osteodystrophia, rachitis, osteomalacia – D-vit hiány, másodlagos hyperparathyreosis

**csontképzést fokozó: teriparatid**

**hatás:** fokozza az oszteoblasztok műk-t, a csontképzést

**mh:** lábikragörcs, hányinger, szédülés, fejfájás

**f.kin:** (pptd) sc inj naponta

**indikáció:** súlyos más gyszerekre nem reagáló osteoporosis. max 18 hónapig adható

stroncium ranelat

hatás gátolja a csont reszorpciót és elősegíti a csontképződést (Ca-Sr hasonló), tartósan kötődik, csökkenti a csonttörések kockázatát

f.kin: csontszövetben kumulálódik, felsz-t csökkentik: Ca, antacidok, tetracyclinek

mh: ritkán hányinger, hasmenés

indikáció: osteoporosis

**egyéb gyógyszerek**

anabolikus szteroidok, fluorid (oszteoblaszt műk-t fokoz, csont mikroszerkezetét nem javítja, bár a tömeget növeli, törés kockázatot nem javítja), tiazidok (mérséklik a Ca-ürítést), statinok

**HyperCa-aemia**

tünetek:………………….fent……………

**okai:** hyperparathireosis, rosszindulatú datagantok csont metastasissal v anélkül, D-vit túladagolás, exsiccosis, thiazid diuretikumok túladagolása, ágynyugalom, Paget-kór

**gyógyszerek:** rehidráció + furosemid, biszfoszfonátok (clodronate, pamidronate, zoledronic acid), calcitonin, glukokortikoidok (ha krónikus)

**HypoCa-aemia**

**tünetek:** izomgörcsök, tetánia, paraesthesiák, görcsrohamok

**okok:** hypoparathireosis, D-vit hiány, veseelégtelenség, felszívódási zavar

**kezelés:** D-vit + Ca-sók

**II/45 Ösztrogének, progesztogének. Hormonális fogamzásgátlás**

**Ösztrogének:**

koleszterinből szintetizálódik ösztriol, ösztron, ösztradiol (legpotensebb az ösztrogén rp-okon)

**Hatások: 2.**lagos nemi jelleg, gyors növekedés, menstruációs ciklus szabályozása (progesztogénekkel együtt), endometrium/emlőszövet proliferáció, LH-t kibocsátó sejtek érzékenyítése a GnRH hatása iránt, progeszteron rp-ok képződésének indukálása, negatív feedbback a hypophysisre

**metabolikus hatások:** só- és vízretenció (mineralokortikoid hatások)→ ödémák, szérum TG↑, HDL↑, LDL↓ (védő lipidprofil), csontszövet lebontás↓, enyhe anabolikus, glukóz tolerancia↓, ↑véralvadás (tromboembóliás kockázat),

**ösztrogén rp-ok - hatásmód:** sejtmag rp-ok (ERalfa, ERbéta) - DNS transzkripció megvált, sejtmembrán rp-ok: hatás NO-n át

**rp-ok fellelhetősége:** sok reproduktív szervekben (uterus, vagina, emlő), hypophysis elülső lebenyében, ↓bb: máj, vese, mellékvese, ovárium

**ösztrogén rp-ok képződését** csökkenti: progeszteron növeli: prolaktin az emlőkben

**alkalmazott ösztrogének**

természetes: ösztradiol, ösztriol, ösztron (gyors a metabolizmusuk, gyszerként nem használhatók, csak származékaik)

szintetikus: etinil-ösztradiol, (mestranol), dienösztrol

**farmakokinetika:** felszívódás jó, természetes ösztrogének metabolizmusa gyors, plazmában albuminhoz, szteroid-kötő globulinhoz köt, glukuronid, szulfát konjugátumként ürül – enterohep

**terápiás felhasználás (különböző dózis)**

szubsztitúciós terápia (dózis: 10-20 mikrogramm) hypogonadizmus, a menopauza tüneteinek enyhítése, posztmenopauzás hormonpótlás (rövid ideig, önmagában, ha nincs már méhe, ha van akkor progesztogénnel együtt)

fogamzásgátlás (dózis: 20-50 mikrogramm) progesztogénekkel együtt kombinációban

daganatos betegségekben (dózis: 1-3 miligramm) prostata carcinoma (androgénérzékeny), emlődaganat (ösztrogén érzékeny)

**mellékhatások:** emlő méret, érzékenység↑ (emlőtumor kock, progesztogén nem védi ki, ↑ja is), hányinger, hányás, anorexia, só- és vízretenc, ödéma, thromboemb kock, menstruációszerű vérzés (intermittálva), endometrium ↑plasia progesztogén kivédi)

**Szelektív ösztrogén rp modulátorok (antiösztrogének)**

szövetekben eltérően viselkednek, hol agonista, hol antagonista,

**hatásmód:** rp-okon versengenek a természetes ösztrogénekkel a kötőhelyért

raloxifen

agonista: csont, lipid metabolizmus, véralvadás

antagonista: emlő, endometrium

klinikai alkalmazás: posztmenopauzás osteoporosis (emlőkarcinóma kockázata csökken)

Tamoxifen, Toremifen

antagonista: emlőszövetben

p.agonista: plazma lipidek, endometrium, csont

alkalmazás: metastasisos emlőcarcinoma, adjuváns vagy palliatív kezelése, 5 évnél tovább nem is lehet alkalmazni, mert az endometriumra hosszútávon kedvezőtlenül hat

Fulvestrant

ösztrogén rp antagonista / rp down reguláció alkalmazás: emlőcarcinoma

Clomiphen

a hypophysis elülső lebenyében gátolja az ösztrogén kötődést kompetitiv - neg feedback csökken (hypofizis ösztrogén rp-it antagonizálja)

GnRH és gonadotróp kiáramlás↑, tüszőérés, ösztrogén szekréció↑, ovuláció indukálása

alkalmazás: meddőség kezelése

**Aromatáz gátlók**

ösztrogének szintézisét befolyásolják (nem a rp kötődést)

anastrozole, letrozole (nem-szteroid)

exemestane, formestan (szteroid) több mh

hatás: ösztrogén szintézis gátlása

alkalmazás: posztmenopauzás előrehaladott emlőcarcinoma adjuváns kezelése

**Progesztogének**

**hatás:** a szekréciós endometrium kialakulása, a méhnyak nyák összetétele megváltozik, negatív feedback a hypophysisre és hypothalamusra, testhőmérséklet↑, insulin mennyisége↑, glikogén raktározás↑, kedvezőtlen lipidarányok: LDL↑, HDL↓

**alkalmazott progesztogének**

progeszteron

1.gen: hidroxiprogesteron, dedroxyprogesteron, dihidrogesteron, megestrol: hatásuk hasonló a progeszteronhoz (félszintetikus)

2.gen: ethisteron, norethisteron, norgestrel, levonorgestrel, ethynodiol, allyloestrenol (testosteron származékok enyhe androgén hatásuk megmaradt)

3.gen: desogestrel, gestoden, norgestimat (nincs androgén aktivitása, de a thromboembolia kockázata nagyobb)

drospirenon (antiandrogén, aldoszteron-antagonsita: spironolakton-szerű hatás: Na-retenciós kedvezőtlen mh-t csökkenti)

cyproteron (gyenge progesztogén, antiandrogén)

**Farmakokinetika:** albuminhoz kötőd, zsírszövetben raktározódhat, glukuronid metabolit képződik és ürül

**Mellékhatások:** enyhe androgén hatásúak (2.gen): akne, bőrpigmentáció, ödéma, depresszió (mind) szabálytalan ciklus, áttöréses vérzés, thromboembolia fokozott kockázata (3.gen)

**Alkalmazás:** fogamzásgátlás, endometrium és egyéb hormon-dep carcinoma, ösztrogén szubsztitúciós terápia kiegészítője

**Antiprogesztogén**

Mifepriston (nincs forgalomban)

hatás: parciális agonista a progesteron rp-okon, érzékenyíti az uterust a PG hatása iránt (méh si kontrakciót okoznak)

alkalmazás: abortusz indukció prosztaglandinokkal együtt. postcoitalis fogamzásgátlás (ovulációgátlás)

**posztmenopauzalis hormon szubsztitució**

**előnyei:**

* az életminőségre kedvezőtlenül ható climacteriális tünetek: hőhullámok, verejtékezés, palpitatio, atrofiás vaginitis, hangulatváltozások csökkentése a lehető legalacsonyabb adagokkal a lehető legrövidebb ideig (mh-ok!)
* osteoporosis - megelőzi a csontveszteséget, a csonttörések kialakulását

**gyakoribb készítmények:** konjugált ösztrogén, ösztrogén észterek progesztogénnel kiegészítve - endometrim hiperplasia miatt

Tibolon ösztrogé-, progesztogén-szerű,

**lehetséges további előnyei:** ovárium carcinoma kockázata↓, colorectalis carcinoma kockázata↓

**hátrányai:** megvonásos vérzés, hangulatváltozás, endometrim carcinoma kockázata nő - ösztrogén hatás, progeszteron ellen hat, emlő carcinoma kockázata nő - ösztrogén hatás, progeszteron fokozza, tüdőembólia kockázata nő (mélyvénás trombozis), koszorúér események, stroke, epehólyag betegség

**Orális fogamzásgátlók**

kombinált készítmények: ösztrogén + progesztogén

**ösztrogén -** FSH szekréció gátlása, tüszőérés gátlása, méh nyh megváltozása, sárgatest degenerálása

**progesztogén -** LH felszabadulásØ, ovulációØ, méhnyak nyák összetételének megváltozása,

**együttes hatásuk**: méh nyh alkalmatlanná válik az inplantációra

**Ösztrogén komponens:** etinil-ösztradiol 20-50 mikrogramm

**progesztogén komponens:** levonorgestrel (2.- mh!) desogestrel, gestoden, norgestimat (kisebb androgén aktivitás, de tromboembolia kockázat 100ezerből 5 helyett 15 nő) drospirenon (antiandrogén hatás alapján akne ellen is adják) cyproteron (antiandrogén hatás alapján akne ellen is adják)

**tabletták összetétel szerint:** monofázisos (21 tabletta azonos összetételű) szekvenciális kétfázisú (változik az egyes tabletták ösztrogén / progesztogén mennyisége, a normális ciklust utánozva 2.felében magasabb a progesztogén tartalom...) szekvenciális háromfázisú készítmények (ua)

**Mellékhatások:** súly↑ (ödéma, anabolikus hatás),hányinger, szédülés, kipirulás, acne, pigmentáció, depresszió, ngerlékenység, hangulatváltozás, amenorrhea (tablettaszedés abbahagyásával nem áll vissza a normális hormontermelés) thromboembolia kockázata kismértékben nő (dohányzás nagymértékben növeli), migrén, vny↑ (nők 4-5%-a), emlő carcinoma kockázata kicsit↑ **egyéb alkalmazás:**

* amenorrhea, szabálytalan vérzés, közti vérzés csökken
* anaemia, premenstruációs szindróma gyakorisága csökken
* endometrium és petefészek rák gyakorisága csökken
* jóindlatú elváltozások (benignus emlőtumor, kismedencei gyulladás, petefészek cysta, méhen kívüli terhesség) gyakorisága csökken

**kontraindikációk:** aktív thromboembolia, korábbi mélyvénás thrombosis v embolia, agyi artériás elváltozások, coronaria betegség, emlő- uterus carcinoma, ismeretlen eredetű vérzés, cholestatikus sárgaság előző terhesség v tablettaszedés során

májadenoma v máj carcinoma, terhesség

**csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátlók**

**minipillek** – desogestrel folyamatos alkalmazás, tartós hatásúak (im, bőr alatti implantatum, eszközök) - medroxyprogesteron-acetát, levonorgestrel, etonogestrel

**hatás:** méhnyak nyák összetételének megváltozása (spermium átjutásØ), a beágyazódásØ

**előny:** szoptató nők, ösztrogént nem tolerálók is szedhetik (de a kombinált készítmények hatását nem érik el)

**hátrány:** kevésbé megbízható fogamzásgátló hatás, vérzési rendellenességek, premenstruációs szindróma, depresszió

**gyógyszerkölcsönhatások**

**hatásukat csökkentik:** enziminduktorok (rifampicin, carbamazepin, phenytoin)

széles spektrumú AB-ok (gátlódik az enterohepatikus körforgás, a gyszer előbb kiürül)

**sürgősségi fogamzásgátlók**

nagy dózisú progesztogént (levonorgestrel) tartalmaznak önmagában, vagy ösztrogénnel

**mh:** hányinger, hányás, fejfájás, szédülés, abdominális fájdalom

**Uterus működésére ható szerek**

oxytocin - szabályos, koordinált kontrakciók

**alkalmazás:** szülés megindítása, gyorsítása, postpartum hemorrhagia, laktáció elősegítése (tej ürítés fokozása)

**mh:** hipotónia, reflex tachycardia, víz retenció

ergometrin - a méh si alap tónusa és a kontrakció is nő, (vazokonstrikció - si kontrakció összenyomja az ereket is)

**alkalmazás:** postpartum hemorrhagia

**mh:** hányás, vasoconstrikció, fejfájás, angina

prosztaglandin E és F - kontrakció nő, cervix ellazul

**alkalmazás:** szülés indítása – dinoproston, abortusz indukció, postpartum hemorrhagia (szülés utáni vérzés csillapítás) - dinoproston, carboprost

**mh:** uterus fájdalom, hányinger, hányás

**Tocolyticumok - relaxánsok**

koraszülés megelőzés a simaizomzat ellazításával

* **béta2-agonisták** (hexoprenalin) már nem használják

24-33 hét gesztációs idő esetén, fenyegető koraszülés - 48-72 órával tolhatja el tartós kezelésre nem alkalmasak

* magnézium szulfát

Ca sarcoplasmatikus raktározás nő, sejt akciós potenciál generálása csökken

toxikus hatás: légzési zavar, szívmegállás (terápiás dózis 2x esetén) verejtékezés, kipirulűás, szájszárazság, hányinger, szédülés, fejfájás, palpitáció...ű

atosiban: oxytocin rp kompetitiv antagonista

* nifedipin
* hidroxiprogeszteron - nagy rizikójú terhesség esetén (teratogén?)

**II/46. Androgének, GnRH analógok és hormon antagonisták**

**ffi nemi hormonok**

FSH/LH hat a Leydig sejtekre (tesztoszteron képződés: LH) Sertolli-sejtekre (FSH: spermatogenezis)

Tesztoszteron DHT-ná alakulva aktív (5-alfa-reduktáz)

**androgének** 19C-atom, szteroid. **mech:** ic rp-hoz kötve géntranszkr befoly.

**hatás:** magzati élet: ffi nemi szervek diff (belső: tesztoszteron, külső: DHT) pubertás: GnRH-FSH, LH tengely aktiv: here növek, következményes tesztszt↑. FSH-val együtt spermiumképz, külső nemi szervek további fejlődése, érése, bőr durvább, zsírosabb (acne), szőrnövekedés, izmok erősöd, poz N-egyensúly, protein-anabol foly-ok, subcutn zsírszöv↓, csontok hossznöv↑, erythropoesis↑, Hb/hematokrit↑, hang mélyül, libido, viselkedési változások. Felnőtt: magas szinten stabiliz, fenntart ffi nemi karaktert, kopaszság, prostata hypertroph-malignus elvált. Öregedés: szint↓, libido, izomtömeg, csontdenz↓ lassan.

**hiány:** magzat: ffi genit Øv↓ pub: 2.lagos nemi jellegØ, nem zárnak epifízisporcok, ginecomastia felnőtt: ↓libido, izomtömeg, Hematokrit, Hb-szint, csontdenzitás, szőrnövekedés

**f.kin:** nagy first pass, per os nem nagyon lehet, nagyon kötődik a szexhormon szállító fehérjékhez.

**mh:** nő/gyerek: virilitás, akne, mély hang, clitoris nő, szőrösödés, kopaszodás tartós adagolás: nagy menny androgén bevitel feedback gátolja a gonadotrop hormon elválasztást, hereatrofia, sterilitás lehet. Ösztrogének túlzottan szintetizálódnak: ginecomastia, tromboemólia kockázat, lipidprofil romlás, súlyos akne, nők ha szedik, masculinizáció (ahol kell kopaszodik, ahol nem, szőrösödik)

**indikációk:**

hypogonadismus testosteron undecylat,

időskori hormonpótlás mesterolon (↑benignus és malignus prostataelv),

anabolikus indikáció: trauma, sugár után, tartós immobiliz leépülésre nandrolon, stanozolol

egyéb: erythropoesis fokozó refrakter anaemiákban

**kontraind:** prostata jó/rosszind elvált, terhesség, gyermekkor.

**antiandrogén vegyületek:** tesztoszteronszintézis gát, 5α-reduktáz gát: spironolacton antiandrogén, nőkben túlzott androgén termelődésre, ha másra kapják, ez a tul mh-ként jelentkezik, DHT kialakulását gátolja, prosztata megnagyobbodásra adják. (aldoszteronantag vízhajtó, mh: ginecomastia, impotencia) finasterid teszt rp antag és szel androgénrp modul (SARM): flutamid, bicalutamid, nilutaid, cyproteron-Ac progesztogén, antiandrogén. Ffi-prosztata karcinóma kezelésre, nő-maszkulinizációs állapotokban,

cimetidin (H2-antag, spironolact-nál gy-bb antiandrogén rp angat és szint gát, mh: ginecomastia)

**GnRH analógok és hormon antagonisták**

**GnRH:** pptd, rp-a G-feh kapcs, ic Ca – somatotrop setek prolifer / szekr f.kin: iv, sc, nasalis felh: diagn (GH hiány)

**Grelin:** ↑GH és gyengén ACTH, cortisol, prolactin szekréciót. étvágynövelő pptd (nem használják)

**szomatosztatin:**

hypophysis: GH, TSH termelés csökken

pancreas: inzulin, glukagon csökken

GI: hormonszekr↓, gyomor, hasnyálmirigy, epe szekréció, és vérátáramlás↓, tumorgátló

indikáció: acromegalia, TSH-term hypofízis adenoma, egyéb tumorgátlás, octreotid pancreas műtét perioperatív, oesophagusvarix-vérzés, szerzett immunhiányos betegség hasmenése

gyszerek (analógok):octreotid (rövidebb hatású, napi 3) lanreotid (hosszabb hatású, 1-2 hét

**Prolaktin** adenohypophysis lactotrop sejtjei termelik

szekréciót↑: TRH, ösztrogén, VIP, szerotonin szekréciót↓ dopamin (tuberoinfundibularis DA-erg rszer)

szekréció jellemzői**:** pulzáló, éjszakai csúcs, szoptatás, enyhe stresszállapot, nőkben magasabb

hatások:tejelválasztás↑, gonadotrop hormonok szekr↓ (anovuláció, spermatogenezisØ)

hyperprolactinaemia terápiája: bromocriptin: DA agonista (ergot alk, ld parkinson-kór) indikációk: hypophysis daganatok, tejelválasztásØ, acromegalia, TSH-termelő adenoma cabergolin: DA agonista, ergotszárm quinagolid: D2 rp-agonista, nem ergot szárm

**Gonadotróp releasing hormon analógok (GnRH) agonisták:** relinek buse-, gose, leupro-, triptorelin

Alkalmazástól függően hatnak. Folyamatosan adva: elnyomja a Gn hormonok termelődését (hormonfüggő karcinomára: prosztata, emlő), endometriózis. Ua hatás, mintha GnRH antagonistát adtunk volna. Pulzálva adva: elősegíti a Gn hormon termelődést, ovuláció indukálható.

LH/FSH származékok: Teherbeesés elősegítésére

**GnRH antagonisták:** ganirelix, cetrorelix

**GnRH felszab gátló:** danazol

**Gonadotrop hormon analógok:**

LH: chorion gonadotropin, lutropin

FSH: urofolli-, follitropin

LH/FSH: menotropin

**III/47 vérképzésre ható szerek**

**Vérképzés – haematopoesis:** a vér alakos elemeinek állandó képződése

**kell:** növekedési faktorok, citokinek, ásványi anyagok (vas, réz), vit: fólsav, B12, pyridoxin, aszkorbinsav, riboflavin

**hiányuk:** anaemia Hgb/vvt↓ → a vér ox-száll kapac↓, thrombocytopenia (vérlemezke↓: véralv), leuopenia (fvs↓: immun)

**gyakoriság:** idősek, újszülöttek, krónikus betegek, fiatal nők

**anaemia klinikai tünetei:** súlyosak akutan, (nincs idő adaptációra), ha lassan alakulnak ki a tünetek, jobban tolerálhatóak

* akut: szédülés, palpitáció (erős szívdobogás érzés), nehézlégzés, koncentrálóképesség csökkenése (agy ox-ellátása)
* krónikus: lassan, szinte észrevétlenül alakulnak ki a tünetek, felismerése nehezebb: gyengeség, fáradékonyság, fejfájás, szédülés, sápadtság, rossz hidegtűrés, bőr tónusa romlik

**okok:** vérzés (pl NSAID bélvérzések, v menstruáció), ↓erythropoesis (pl rákkemo) vvt-ek abnormális lebontása (pl hemolitikus anaemia: metyldopa) tápanyaghiány, krónikus betegség (kr fertőzés, kr gyulladás, daganat)

**formái:** hypochrom microcyter (vasØ, vvt kisebb, Hgb tart kevesebb), megaloblastos- (folsav és/vagy B12Ø, nagy méretű, normál Hgb tart, de kevés vvt képződik), normociter, normocrom

**vashiányos anaemia**

**ok:** krónikus vérzés / megnövekedett igény (terhesség, kisgyermekek) / elégtelen bevitel / csökkent felszívódás

**következmény:** Hgb-, myoglobin-, vas-tartalmú enzimek képzésének zavara → vvt képzés-, sejtlégzés-, néhány enzim reakció zavara

**szervezetben:** össz vas: 4g, ↑↑Hgb, raktárak: máj, lép, csv: (vvt képzés) napi vas forgalom: kevés, 1-2mg táplálékból, felvétel 2 lépés: passzív GI epithelbe, aktív trp plazmába transzferrinhez kötődik, így jut el a szervezet kül részeihez,

**vasraktár 2 típus:** ferritin (könnyen felszabadítható), hemosziderin(ebből nehezen szabadítható fel)

**kikerülés a szervezetből:** GI nyh leválik, sejtekben lévő vas tud kiürülni, nem jól szabályozott a folyamat: napi vasbevitel > ami felszívódik

**forrás:** táplálék (Hem-vas felszívódása jobb (oldékonyság), nem-haem vas (Fe3+) rosszabb, GI-ben Fe2+-vé redu-va szívódik fel.

**vashiányos anaemia kimutatása:** transzferrin szint magas, ferritin szint alacsony

**vas-készítmények:** orális Fe2+ sók – szulfát, fumarát orális Fe3+ só – hidroxid polimaltóz komplexe (Fe3+ komplexben szívódik fel)

felszívódás után Fe3+-má oxidálódik, így raktározódik parenterális (ritkán kell) Fe-sók – glukonát orális szupplementáció: C-vit tartalmú italok fokozzák a felszívódást (komplex, +pH alacsonysága jobb)

**felszívódást rontják:** H2-blokk, H-pumpa gát, antacid, tetraciclin, étel (étk előtt 1h-val kéne több ↓adagban, aktív trp telíthetősége miatt)

**vas-sók↓ a következő szerek hatását:** levodopa, Me-dopa, levotiroxin, fluorokinolon, tetraciclin, micofenolát (komplexképzés miatt)

**indikáció:** vashiányos anaemia (anaemia rendeződése után még 3-6 hónapig kell adni a raktárak feltöltése miatt)

**mh:** orális: széklet elszíneződése (észrevétlen vérzést elfedheti), hányinger, hányás, hasi görcsök, hasmenés vagy obstipáció

osztott dózis vagy étellel: jobb tolerálhatóság

**akut toxicitás:** nekrotizáló gastritis, hányás, hasmenés, vérzés, collapsus

**antidotum:** deferoxamin, deferasirox

**megaloblastos anaemia**

folsav és B12 hiány → defektív DNS szintézis → ↓erythropoesis (gyorsan osztódó sejtek zavara) → kevés nagyméretű, normális Hgb tart vvt a keringésben (teljes Hgb tartalom kicsi). ált leukopenia és thrombocytopenia is, és egyéb gyorsan osztódó szövetek (nyh) is érintettek

**Folsav** – vízoldékony vitamin

**felépítése:** pteridin gyűrű: kül oxidációs állapotai (redox folyamatokban szerepet játszik), PABA (szulfonamidok itt épültek be), glutaminsav: mono v poliglutamát forma (mono: felvevődhet a sejtekbe aktív trp-tal, enzimreakciókban kofaktorként poliglutamátként aktív)

THF a hatékony (FH2 → FH4) metildonor, poliglutamát forma a hatékony, formil-folát hatékonyabb mint a metil-folát

**hatás:** purin és pirimidin szintézis (Me-donor), AS metabolizmus, B12 → metil-B12

**hiány:** ↓bevitel (zöldségfélék, citrusfélék, paradicsomlé, bab, lencse, máj, élesztő, rízs) / felszívódás zavara – alkoholisták, idősek, kr betegek, gyszerek (fenitoin), ↑felhasználás – terhesség, daganat, kr gyulladások, psoriasis, dialysis, stb / nemjó hasznosítás – methotrexat (nagy dózis az ép sejtek működését is gátolja, ezek védelmére leukovorint, folsavat adnak), trimethoprim

**folsav** (pótlás) **f.kin:** bélből felszívód, aktív trp-tal a csv és májsejtekbe, ott red, metil v formil származékká alakul, poliglutamáttá alakul

**alkalmazása:** folsavØ megaloblasztos anaemia (min4 hónapig), methotrexat tox-megelőzése, profilaxis: terhesek, koraszülöttek

**B12 vitamin** (cyanocobalamin) 3enzim műk kofaktora: 1.Me-THF → THF 2.homoCys → methionin 3.Me-malonil-CoA → szukcinil-CoA

**hiány önmagában:** anaemia perniciosa

**követk:** anaemia, leukopenia: gyenge, palpitatio neur: perif neuropath, encephalopathia, GI: nyelv fájd duzzanat, hasme-hányás, gyomorégés

**f.kin:** intrinsic faktor felszívódáshoz (gyomorban term) , ez komplexál a B12-vel, így tud felszívódni, plazmában transcobalaminhoz kötődik, a cobalamin aktív metil-, vagy 5’-adenozil-cobalaminná alakul a sejtekben (enzim reaciókban ezek az aktív kofaktorok), májban raktározódik

**hiány oka:** intrinsic faktor hiány (autoimmun betegség, gastrectomia), elégtelen bevitel, gyógyszer

**forrás:** máj, marhahús, halfélék, tejtermékek

**B12-vitamin szubsztitúció:** cyanocobalamin, hydroxicobalamin, telítő, majd fenntartó dózis per os vagy im

**mh:** ritkán hyperurikaemia, hypoKalaemia, Na retenció, vértérfogat növekedés, thrombocytosis

* nehéz túladagolni, ezért a mh-ok ritkák, gyakran együtt adják folsavval

**citokinek az erythropoezisben**

1. **erythropoetin:**

szelektív hatású növekedési faktor, szerepe van a vvt képzésben, **képződés:** vesében (makrofágokban)

**szintézis stimulusa: ↓**szöveti ox tenziót okozó állapotok (vérvesztés, anaemia,….)

**hatása:** erythroid előalakok élettartamát, osztódását, érését↑ egyéb: neuronokban ischémiásØ megelőzheti (neuroprotektív, vizsgálják)

**hiányt okoz:** kr vesebetegség

**hatása iránti rezisztencia:** daganatos betegségekben

**készítmény:** humán rekombináns erythropoetin, darbepoetin-alfa (sziálsav tartalomban térnek el)

**alkalmazás:** kr veseelégtelenség miatti anaemia, daganat kemoterápia miatti anaemia, koraszülöttek anaemiája

**mh:** anaemiát javít, túlélést nem↑, influenza-szerű, vas-hiány- (↑vvt képzés), vér-η↑, ritkán ↑vny, trombosis, fejfájás, szívinfarktus, stroke

1. **kolóniastimuláló faktorok**

fvs képzést szabályozzák: G (granulocita) -CSF, GM (granulocita, makrofág kolóniastimuláló faktor: kevéssé szelektív) -CSF

**képződésüket stimulálja:** fertőzés (fvs-ek kitüntetett szerepe miatt magasabb fvs szám)

**hatás:** fvs-ek szaporodását, érését és az érett sejtek működését segítik elő (nő a mikrobicid aktivitásuk)

**humán-rekombináns:**

G-CSF: filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim (lassabb metabolizmus PEG-ilálás miatt)

GM-CSF: molgramostim

**alkalmazás:** daganat kemoterápia miatti neutropenia, súlyos fertőzések adjuváns kezelése, csv transzplantáció után

**mh:** influenzaszerű tünetek (stimuláló faktoroknál általános), csont-, ízületi fájdalom, láz, bőrkiütés, GI-tünetek, ödéma, hipotenzió

1. **thrombopoetin**

vérlemezke képzést szabályozza, rhu-TPO klinikai alkalmazása: kemoterápia okozta thrombocytopenia

**III/48 vitaminok, retinoidok**

**hiány:** táplálkozás, rossz felszívódás, ↑igény, ↑ vesztés **fázisai: ↓**plazmaszint, raktárØ, metabolizmus zavar, hiánybetegség

**vízoldékony vitaminok**

**thiamin (B1, Aneurin)** 24 enzim kofaktora, hiány: Beri-beri, tünet: bél perisztaltika leáll, kardiomyopatia, neuronális károsodás: wernicke syndroma, korsakoff syndroma (idősek 2-30%)

**Riboflavin (B2-vitamin, Lactoflavin)** Főleg tejtermékkel (szabad forma), Hőstabil, de nem fénystabil, ezért teszik a tejet papírdobozba

**Niacin (B3-vitamin)** Nikotinsav és -amid, Trp-ból szintetiz ember, de az eszenc, vit-B6 kell átalakuláshoz. Øhiány normál táplálkozásnál

**Pyridoxin (B6-vitamin)** hiánya: hypochrom anaemia (haem szintézis). ritka agresszív (GABA szintézis gátlódik) felhasználás: folsavval és B12-vel ↓ a homocisztein-szintet, PMS, terheseknél glükóz toler és hányinger, pár gyszernél szedni kell (INH, orális fogamzásgátló)

**Biotin (H-vitamin)** 8 sztereoizomer, de csak egy hatásos, mindenfajta ételben van, a bélben élő baktériumok is termelik

**Pantothensav** Minden táplálékban van, optikailag aktív: D a jó, az L gátol, CoA része, hiány: ritka, II.világháború (égő láb)

**Aszkorbinsav (C-vitamin)** A legtöbb állat és növény képes maga szintetizálni, kivéve a tengerimalac és az ember.

f.kinetika: felszívódás passzívan gyomorból, aktívan a bélből. raktározás kb 1500 mg. Ha lecsökken 300mg-ra, akkor jelennek meg a tünetek. Metabolizmus függ a bevitt dózistól, ha 100mg akkor 90% metabolizálódva ürül ki, ha 1g, akkor metabolizmus nélkül ürül a 90%-a.

kettős funkciója: **1.**antioxidáns (aszk + O2gyök = dehydroaszk + H2O2) (aszk + H2O2 = dehydroaszk + 2H2O) **2.**kofaktor: Cu + Fe enzimek, Ha nincs C-vitamin: nem szintetizálódik a kollagén C-vitamin hiánybetegség: skorbut tünet: fájnak az ízületek, vérző fogíny, majd hiperkeratózis, fogak kiesnek, kb 100nap alatt fejlődik ki. szedni kell: szteroidot szedőknek (pl fogamzásgátlók)

**zsíroldékony vitaminok**

**hormon:** A-, D-vitamin **kofaktor:** K-vitamin **antioxidáns:** E-vitamin

**A-vitamin** retinol (májban tárolódik), retinál (látáshoz kell), retinoid-sav (növekedés) oxidációs fok retinoltól retinoid-sav-felé nő

Retinol: forrás: tej, margarin, máj, vitamin-A hatás és indikáció hiánybetegség: epithel sejtek – keratin sejtek átalakulása, szemen jelentkeznek a tünetek, terápiás indikáció: helyileg: acne vulgaris, szisztémás: fejlődő országokban gyerekek fertőző betegsége

Béta-karotén nem teratogén és nem lehet vele A-vitamin toxicitást, plusz hatás: antioxidáns tulajdonság, 1béta-karotén molekula 1000db oxigén molekulát képes megkötni.

**D-vitamin: Exogén út** D2 – ergocalciferol (élelmiszer adalék, ergoszterol UV-besugárzással, teljesen szintetikus) D3 – cholecalciferol (természetes) forrás: máj, tej, tojás, margarinhoz, csokoládéhoz hozzáadják, ált nem elég, a legfontosabb a halolaj lenne

**D-vitamin: endogén út** bőrben UV-fény hatására keletkezik a D3-vitamin, fény hatására helyben bomlik, novembertől februárig nem szintetizálódik, idősek bőre vékonyabb – sokkal kevesebb D-vitamin, SF8 felett nem megfigyelés: akkor jelenik meg az influenza, amikor az emberek nem szintetizálnak D-vitamint

**Vitamin-E** általános név 8 vegyületre: tocopherol és tocotrienolok keveréke, mindegyikből van αβγδ. α-tocopherol a legaktívabb, növényi olajok, mag, borsó tartalmazza, lassan passzív diffúzióval szívódik fel, chylomycronnal majd VLDL-lel kerül a perifériára. Ic spec tocoferol kötő proteinek, lassú és gyors raktár. PUFA (poliunsaturated fatty acid védése) beépül és védi az oxidációtól a membránt, szabadgyöktől védi a szerveket, alkalmazás: mindenre

**Paravitaminok**

**Kolin** csirkén és patkányon esszenciális, de emberen nem, maga is tudja szintetizálni, rengeteg van a táplálékban

**Amygdalin (B-17)** HCN tartalmaz, per os veszélyesebb

**Panganic sav (B-15)** glükóz + aminoecetsav ajánlva rák, asztma, allergia, változó kémiai struktúra

**toxikus hatások:**

**niacin:** kipirulás, **Vit B6:** reverzibilis neuropathia, **vit C:** vesekő, warfarin hatását antagonizálja, vasat mobilizálja (teratogén?)

**vitaminok rákos megbetegedésekben**

Vit A: ellentmondásos eredmények. Fokozhat is Folsav: feltehetően bél és emlőrákban protektív, különösen, ha dohányos a beteg

**általános ajánlás a vitaminokhoz**

napi 1 tabletta multivitamin, **öregeknél** plusz C-vit és Ca, **télen** D-vit mindenkinek, **terheseknél** folsav, **alkoholista** plusz: B1,2 és folsav

kerüljük a monokomponensű készítményt **szélhámosság:** organic, bioorganic, natural high protency,

**Bőr**

**acne vulgaris** stádium 1 – ↑keratinizáció + ↑zsírtermelődés (androgén) – faggyúmirigy bedugul (nyílt comedo, fekete-melanin sejtek miatt) stádium 2 – propionivacterium acnes (anaerob) elszaporodik – gyulladás (zárt comedo fehér) stádium 3 – gyulladás kiterjed

**Psoriazis** keratocyták érése felgyorsul, sejt ↑elpusztulna, gyorsaság miatt éretlen bőr a felszínre. Pszichés összefügg, télen több mint nyáron.

**Bőr öregedése és napfény** UV sugárzás – kollagénszintet enzim aktivitás↓ – collagenáz aktivitás↑– ráncosodás, májfolt, bőr vékonyabb

**vitamin A és keratinociták** vitamin A-t semmilyen állat nem szintetizál, de a májban raktároz. kerationocitákon RBP (retinol binding protein rp) – felveszi és a retinolt ic átalakítják – all trans retinoid savvá atRA (röviden RA) az RA kötődik az RAR rp-hoz (RAR-RXR komplex) Retinoid sav molekuláris hatásmód: retinolsav biol aktív vegyület, ic rp-a van, cp-ban van egy hordozó fehérjéje: Apo-CAB…

ebbe kötődve a retinolsav bekerül a sejtmagba, ott kettős funkció: RXR rp-al kötődik, vagy aktivál, v gátol (DNS-expressziót)

**Retinoidok:**

**hatásmód:** retinoid rp: RAR, RXR

**felületileg használt készítmények** (tretinoin, adapalene, tazoteren) **tablettában is** adhatók (isotretionin, acitretin)

felületileg használt: ua, amti a szervezet a bőrben átalakít, all transz – retinolsav): **Tretinoin** A természetes ligand (VitA aktív metabolitja)

de csak 5% szívódik fel de vizes bőrről jobban (30 perc elteltével mosdás után!) nagyon teratogén felszívódva

minden RA-rp-t aktivál, fokkozza a sejt turnovert (fellazít), stratum cornea 15 réteg helyett kb 5 lesz, főbb indikáció: acne, kozmetikum.

acne vulgaris eleinte fellángol (kb 1 hónap múlva) majd 2 hónapra gyógyul mh: érzékeny bőr nap, hideg, hámlás (retinA micrgombökből álló krém (szabályozott leadás) – kevésbé irritál). este lefekvéskor napi1x – fényre bomlik

**egyéb gyszerek acne-ban** kezdő terápia: **benoylperoxid**

lokálisan, átalakul benzolsavvá: antibakteriális, ↓konc-ban kezdik, majd↑, tiszta száraz bőrre, erythromycinnel, clindamycinnel kombinálják mh: vörös, irritált néha viszkető bőr. gél hatékonyab mint az oldat

**Aualea sav:** AB hatású, annak akin nem bírja a benzylperoxidot

**fogamzásgátló**

**adapalen:** fotokémiailag stabil, és benzoylperoxiddal kombinálható, inkább enyhe, kpsúlyos aknéban

**tazoteren:** ↑gyullgát, antiproliferatív, psoriazisban is, ↑irritál és fotoszenz, felszívódik, fogamzásgátlás!

**isotretinoin** nem köt RAR-hoz, nem tudjuk hogy hat, ↓faggyú kiválasztást, faggyúmirigyek apoptózisát indukálja, felületi kezelés hatástalansága esetén 2.vonal, 2 év után van jó hatása, mh: ajak gyulladás, forró-égő szájak, szomjúság, TG-szint↑, hámlás

1hónapig fogamzásgátlás!, a kezelés abbahagyása után is. (annyira teratogén)

**acitretin** még↑↑↑, elkerüli a hordozót, retinoid-sav-rp-t direkt aktiválja, 150nap a felezési ideje, súlyos psoriazisban, inkább a keratinizációt befolyásolja, 3 év fogamzásgátlás! 2 hónapig nem ihat alkoholt a kezelés abbagagyása után – etretinate lesz belőle, nagyon zsíroldékony, így hosszú évek alatt ürülne ki. lokálisan is C-kategóriás (teratogén) mh: égő ajak, ragadós bőr, hajhullás, kevéssé fotoszenz

**új csoport – RAMBA** az atRA (retinolsav) lebomlását gátolják (4OH) jelenleg speciális indikációk de psoriazis is

**III/49 Pajzsmirigy hormonok és antithyreoid szerek. Hypophysis hormonok**

**pajzsmirigyhormonok**

**szintézis**: jodid - Na/I-kotranszporter – thyreocytákba (felvételt ClO4-, SCN- gátolják). peroxidáz enzim alakítja gyökökké (H2O2 keletk) jódozás (monojódtirozin → dijódtirozin) a membránnál tireoglobulin tirozinmaradékain, peroxidáz kapcsolja össze az aromás gyűrűket tironinvázzá. T4 (3,5,3’,5’ tetrajód-tironin, tiroxin) T3 (3,5,3’-trijód-tironin). Kevés reverzT3 (3,3’,5’) Tironinok 80%, tirozinok (MIT, DIT) 20%. **A peroxidáz enzimet gátolja** (thyreostaticus gyszerek): kéntart-ú szerves vegyületek. propiltiouracil, merkaptoimidazolszárm.

**TG** folliculusok lumenéből endocitózissal a thyreocytákba. Bekebelezett „kolloidcseppecskék (phagosomák) sejtek lysosomáival, proteolizis lebontja TG-ről a molekulákat, bazális póluson kapillárisokba kerülnek

**Ic dejodinálás:** **1.**tyreocytákban lehet T4-T3 dejodinálással **2.**proteolízis után MIT, DIT-ről dejodináz jódot lehasít **3.**pm-en kívül a szerv-ben I,II,III-típ-ú jódtironin-dejodinázok 4.máj-lép dejodináz

**szabályozás:** TRH-TSH / jód, neg feedback. adenil-ciklázt akt- cAMP-szint↑, jodidfelvétel↑, a TG szintézis, jódozás T4 / T3-szekr↑ **TRH gát:** szomatosztatin és dopamin **TRH fok:** stressz, extrém hideg, születés, kalóriaterhelés (zsírsejtek leptin hormonja) **TSH kell** a tyreocyták működéséhez, túltermelés hiperplasiát és hipertrófiát okoz, hiányban a PM sorvad

**szállítás**. 99%-a plazmafehérjékhez **TBG:** legkisebb a T4-kötő kapacitása, de nagy affinitás, T4 80%-át köti. **TBPA:**; a tiroxin-kötő prealbumin, transztiretin) affinitása kisebb, kapacitása nagyobb, T4 15%-át köti, **albumin** aspecifikusan köti T4-et, kapacitása igen nagy, T4 5%-a kötődik. **szabad** (0,02%) T4 ( és 0,3% T3) felelős a biológiai hatásért.

**Inaktiválás:** fő útja jódtironin-dejodináz. Másik útja a tirozin-oldallánc dezaminálódása. Nem teljes hatásfokú inaktiválódás a májban glukuronsavval, vagy szulfáttal történő konjugáció.

**celluláris hatásmechanizmusa:** sejtmag rp-ok, génexpresszió befoly, T4-nek is T3-má kell alakulni, mert a rp azt köti

**alapacs:**

1. ox fogyasztás, alapenergia fogyasztás nő (mtk e-trplánc enzimek fokozott termelődése→ mtk-k mérete nő (ox felhaszn↑),
2. szétkapcsoló feh fok (e-trp/ATP-szint szétkapcs)→ en hőként táv (kalorigén hatás),
3. Na/K/pumpa expresszió fokoz (ATP elhaszn, ADP több lesz mtk-knak, ox fogy nő)
4. más enzimek (tápanyagok elégetéséhez) fokozott termelődése
5. fokozott hőtermelés: verejtékezés, ventilláció

**légzés:** ox fogy nő → CO2 termelés nő, ox igényt ellátás követi→ légzés frekv nő, percventilláció nő

**szív:** szív PTF↑ (szövetekhez ox száll): PM horm direkt szívizom kontr↑, relax képesség↑ (β-adrenerg út hatékonysága↑, ↑SER Ca/ATP-áz hatékonyságát (relax), α-nehézlánc izotípus váltás, hatékonyabb összehúzódás, vaszkuláris indirekt hatások: ↑hőterm (CO2 is)→ periférián vazodilatáció – reziszt↓, P-diaszt↓ (vny↓)→ β-adr út (barorp reflex) aktiválódás (erre↑ szívfrekv), P-sziszt↑, P-diaszt↓ (PR): P-pulzus↔, vér ox szállító kapacitása javul (PM: erythropoetin szintézis fokozás)

**acs befolyásolása:** protein turn-over fokoz (vázizom feh-it lebontják, hogy más szöveteknek AS legyen protein-szint-hez (növekedési érési proteinek szintéziséhez), több tápanyag kell (szubsztrát) az elégetéshez: éhség, bélből fokozott glükóz adszorpció, fokozott szubsztrát mobilizáció (szh: máj-glikogén, zsír, protein: vázizom) endogén raktárakból, urea szintézis fokozódik (protein lebontás végterméke), csökken a vázizom és zsírszövet tömege

**növekedés befolyásolása:** csont hossznövekedést↑, elősegíti a növekedési porcsejtek érését, szomatomedinek (növekedési hormonok) elválasztását segíti, magzatnál növekedési porcok létrejöttéhez kell PM hormon, fog, haj, köröm fejlődéséhez kell (növekedést, degradációt is segíti: hajhullás a sok és kevés is), szubkután kötőszövetben mucopoliszaccharidok szintetizálódnak, ezek degradációját fokozza

**KIR:** magzat agykéreg-, kisagykéreg kifejlődés, axonok kialakulása, dendritikus arborizáció, szinapszisok kialakulása, mielinizáció

felnőtt: idegrendszer műk-hez: éberségi állapot, reflex-aktivitás, memória, emócionális tónus (kedélyállapot)

reproduktív működésekhez is kell (hiány: sterilitás)

**hypothyreosis**

**tünetek:** csecsemő/gyermekkor: törpeség, szellemi visszamaradottság (kreténizmus) felnőtt: lelassult acs, éltefolyamatok, lassú beszéd, letargia, bradycardia, hidegérzékenység, mentális károsodás, myxoedema, szívfrekvencia csökken, nőknél sterilitás, strumma

**okok:** hashimoto-thyreoiditis: krónikus autoimmun betgség, tireoglobulin ellen AT termelődik jódhiány v egyéb okok miatt csökkent hormontermelés idiopátiás ,hyperthyreosis kezelése túl erős pl pm-műtét, radiojód elégtelen a h-h rszer trophormon termelése

**gyógyszerei:**

**pm hormonok**, korábban szárított pm por, tiroxin (T4), trijódtironin, fiziológiás kis mennyiségű jód (jódhiány esetére)

**szintetikus:** liothyronin (T3), levothyroxin (T4)

**f.hatások:** hatásai megegyeznek a term hormonokéval, plazmafehérjékhez erősen kötnek

**f.kin:** vék-bélből jól felszív

**mh:** nagy adagban, időseknél, béta rp-hoz kötődő cardiális hatások, hyperthyreosis tünetek

**kontraind:** szoptatás

**adagolás:** po, mixödémás kómában parent, T4jobb szubsztra (hatékonyság, hosszabb tartam, kisebb tox), dózisokat fokoz↑ kell adagolni

**pm hormonok gyszeres interakciói**

hatékonyság csökken: *fehérjeköt fokozás:* ösztrogének, methadon, clofibrat *bélfelszív csökk:* cholestyramin, sucralfat, vas, Al, antacid

metabol fokoz: phenytoin, carbamazepin, rifampicin *T4-T3 átalakulás gátlás:* rtg kontrasztanyagok, béta-gátlók, glukokort, amiodaron

hatékonyság növekszik: (tox fokoz) feh kötés csökken: glukokort, androgén hormonok, egyes NSAID (szalicilát), furosemid

T3,T4 más vegy-ek hatását is befoly *kumarinszrmazékok* hatását fokozza (leszorítja a feh-ről) *diabetesesen*↑ inzulin/antidiabetikum igény

**hyperthyreosis**

**oka:** basedow-graves (autoimmun, TSH membránrp ellen termelt stimuláló AT a felelős, aktiválják a PM működését: ↑, hormontermelés↑→ strumma, exophtalmus: kidülledt szem) toxikus adenoma: follikuláris sejtek mutációja, kontroll nélkül termelik álladóan a hormonokat (PM hormonszint↑, TSH elvál↓, ademómán kívüli sejtek sorvadnak) TSH termelő tumorok a hipofízisben

**tünetei:** nyugtalanság, idegesség, alvászavar, hőtermelés nő, izzadás, aktivitás fokoz, alapacs nő, sokat eszik, cardiovasc: tachycardia, „peckelő” pulzus **kezelés:** hormonszintézis gátlás, adenoma: műtét

**gyszerek:** pm hormonok bioszintézisének gátlása jód nagy adag KI-ként, Lugol oldat **mh:** akut allergiás reakció, jodismus (bőrtünetek, nyálmirigyek duzzadása, nyh irritáció, láz), hypothyreosis

tioamidok tiouracil és merkaptoimidazol-származékok, tiokarbamid csoport kell a hatáshoz, tiouracil szárm: propylthiouracil (PTU)

**merkaptoimidazol-szárm:** carbimazol, aktív metabolitja a thiamazol

3-4 hét múlva hatnak (T4 hosszú életidejű, nagy a raktár, melyeknek a hatás előtt ki kell ürülni) indikáció: hyperthyr, Basedow, thyreotox krízis. kontraind: thiamazo: terhesség, szoptatás, másik: 6 év alatt mh: csv károsodás, vérkép ellenőrzés!, bőrtünetek, láz, fejfájás, izületi duzzanat és fájdalom, ritkán toxikus májártalom kezelés: hosszú ideig interakciók: jód, jódtartalmú gyszerek, kontrasztanyagok, tiroxin csökkenti a PTU felvételét a pm-be, PTU fokozza a kumarinszármazékok hatását (leszorítja a feh-ről), pm sugárdestrukciója (radioaktív jód)

pm aktívan felveszi és koncentrálja a jódot, béta-sugárzó (lokálisan hat) kis mennyiségben okoz csak gamma-sugárzást

**hyperthyreosis kiegészítő kezelése** Sy-litikumok cardialis tünetekre béta blokk, nam altipus-szelektívekre a propranolol

thyreotox kryzisben propranolol v esmolol iv, béta-blokk kontraindikációja esetén (asztma) diltiazem (Ca-csat blokk)

mvk-hormonok: glukokort biz pm gyull-ban

**Tiroid hormonok hatása az antidepresszánsok hatékonyságára** az antidepik a betegek egy részében nem hatnak eléggé

kis dózisú T3 fokozza a TCA-kra, MAOI-kra és az SSRI-kra adott terápiás választ háttér mech: fokkozza a noradrenerg rp-ok érzékenységét, fok a noradr neuroTM hatékonyságát

**hypophysis hormonok**

**adenohypophysis trophormonjai:** ACTH (pptd), TSH, FSH (glikoprot), LH, hGH és a prolaktin (PRL)(fehérje)

**neurohypophysis hormonok:** oxytocin, vazopressin

**hypotalamusz releasing hormonok:** CRh, TRh, GhRh, GnRh

**növekedési hormon**

**stimulálja:** GhRh (**sermorelin**), **gátolja:** szomatosztatin, IGF1 (inzulinszerű növekedési faktorok)

**szekréció:** pulzáló,13/nap, csúcs éjszaka, NonREM alvásban, pubertás után↓(10-15%)

**somatropin** (növekedési hormon) hatások: im acs IGF-1, IGF-II növekedés: nő: fehérjeszint, N-retenció, lipolízis, Na-K-retenció mh: folyadékretenció, ízületi-, izomfájdalom, fejfájás, ↓glükóztolerancia indikációk: gyermekek: növekedési zavar (Turner, v veseelégtelenség miatt), felnőttek: hypothal-hypoéh betegség, GHØ kontraind: daganatok, diabeteses retinopathia, intracranialis nyomásfokozódás

**pegvisomat** GH kompetitiv antagonistája struktúra: GH analóg, PEG gyököket tartalmaz, emiatt hosszú felezési idő indikáció: acromegalia

hatás: ↓IGF-1 termelést mh: hypophysis adenoma mérete↑ (MRI-kontroll), GH konc↑ (IGF1 gátlás elól felszabadul)

**szomatosztatin** hatás: hypophysis: GH, TSH termelés↓, pancreas: inzulin, glukagon↓, GI: gyomor, hasnyálmirigy, epe szekréció, és vérátáramlás↓ indikáció: tumorgátlás, pancreas műtétek, szerzett immunhiányos betegség hasmenése gyszerek (analógok): **octreotid** rövidebb hatású, napi 3) **lanreotid** (hosszabb hatású, 1-2 hét)

**Prolaktin**

szekréciót: TRH, ösztrogén, VIP, szerotonin növeli, dopamin (tuberoinfundibularis DA-erg rszer) csökkenti. **szekréció:** pulzáló, éjszakai csúcs, szoptatás, enyhe stresszállapot, nőkben magasabb **hatások:** tejelválasztás nő. gonadotrop hormonok szekréciója csökken (anovuláció, spermatogenezis gátlás), **hyperprolactinaemia terápiája**: bromocriptin: DA agonista (ld parkinson-kór) **indikációk:** hypophysis daganatok, tejelválasztás megszüntet, acromegalia, TSH-termelő adenoma, cabergolin: DA agon, ergotszárm quinagolid: D2 rp agon, nem ergot szárm

**ACTH**

proopiomelanocortin (POMC) nagy pptd-ből hasad: ACTH, beta-endorphin, alpha-, beta-MSH, CLIP fokozza: CRH (azt fokozza: NA, 5HT és számos rp agonista), AVP, citokinek (IL-6, LIF) **szekréció:** pulzáló, hajnali csúcs, stressz hatására fokozott szekréció, kortizol szekréciót ACTH fokozza, mineralocort (algoszteron) szekréciót fokozza: Ang-II (ACTH kevéssé)

**oxytocin** (méhösszehúzódás)

**Vasopressin** (ADH, arginin-vazopressin, AVP)

**szerk:** 9AS **hatás:** V1 rp: vasoconstrictor (hcs izom, bőr, coronaria: anginaveszély, endokrin mirigyek …), V2 rp: distalis tubulus, gycs: vízvisszavétel gátlása (vízpermeabilitás fokozása, direkt csatornák – aquaporinok nyitása) **mh:** főleg V1 rec hatások: sápadtság, izomgörcs, hányás, hasmenés, érgörcs, angina **kontraind:** coronaria elgégtelenség, szív elégt, hypertonia **alkalmazás:** centr diabetes insipidus, posztopertiv ileus, oesophagialis varix vérzés, gyomorvérzés, shock, cardiopulmonaris újraélesztés, baypass

**származékok:** lysin-vasopressin: V1 V2 rp hatás is gyengébb desmopressin: V2 rp szelektív agon, itranasalisan, diabetes insipidusra (ADH-hiány) ornipressin: V1 rp szel agon: érszűkítő, lokálisan, inj, helyi érz-vel terlipressin: oesophagialis varix vérzésre

**interakciók:** ADH hatást fokozza: NSAID, carbamazepin ADH hatást csökkenti: Li, colchicin, vinca alkaloid

**III/50 Kemoterápia alapjai**

**kórokozókra hatnak:** szelektív toxicitás

ha nincs szelektív célpont

* azonos metabolikus út, de eltérő jelentőség vagy hozzáférhetőség
* más tul-ok, pl daganatsejtek gyorsabb osztódása,
* gazdában meglévő aktív transzport (kipumpálja) a baciban hiányzik (abban felhalmozódik a szer)

**Egyedi biokémiai út a támadáspont:**

* Sejtfal-szintézis /baci:β-laktám (penicillin, cefalosporin, monobactam, carbapenem), vankomycin, fosfomycin, cycloserin
* Folsav-szintézis / baktérium: szulfonamidok (antimetabolitok, a dihidro-pteroát-szintáz kompetitiv gátlói)
* gombák: 1.ergoszterin szintézisgátlás (azolok, terbinafin), 2.kötődés a membrán ergoszterinhez (amfotericin)
* vírusok: HIV: -proteáz gátlása, influenza: neuraminidáz-gátlása

**Hasonló biokémiai út a támadáspont:** pl fehérje izoformák, riboszóma→ szeletivitása, toxicitása rosszabb

* baktérium, protozoon: dihidrofolsav-reduktáz-gátlása (trimetoprim: bakt, pyrimetamin: protozoon, proguanil: protozoon)
* baktérium: Topoizomeráz II-IV enzim gátlása (kinolonok)
* baci: Fehérjeszint gátlása (makrolid, tetracyclin, aminoglikozid, kloramfenicol, lincosamid, streptogramin, oxazolinidon)
* vírusok, baktériumok: DNS/RNS-polimeráz gátlás (aciclovir, zidovudin, efavirenz: vírus, rifampicin: baktérium)

**Azonos metabolikus út:**

* dihidrofolsav-reduktáz-gátlás (metotrexát),
* antimetabolit nukleotidok (pirimidin-analóg: 5-fluorouracil, purin-analóg: mercaptopurin),
* DNS-polimeráz gátlók: cytarabin

**rezisztencia**

* természetes / szerzett
* kromoszóma mutáció (MRSA), vertikális
* plazmiddal, horizontális
* bontó enzim termelés (β-laktamáz)→ szer ic konc csökkenés
* gyógyszer csökkent felhalmozódása a baktériumban
* baci nem expresszál porincsatornákat, membrán permeabilitás csökken,
* aktív trp kipumpálja pl tetracyclinek
* változik a támadáspont mutációval (DNS giráz, PBP: penicillinkötő fehérje)
* csökken az apoptózis, -repair
* metabolikus útvonal gátlásánál kerülő út kialakulása

**rezisztencia terjedés:**

1. transzformáció: szétesett baci szabad DNS fragmentjei átjárhatóvá tett sejtfalúba bejut, beépül, rekombinálódik
2. konjugáció(G-): sex-fimbria, rezisztenciát kódoló plazmid átcsúszik
3. transzdukció(G-): bakteriofággal genom injektálódik, és

**AB-kat jellemző fogalmak:**

* MIC: min gátl konc (< toxikus!) ab legkisebb (μg) konc-ja, ami1ml szérumban, testfolyadékban v táptalajban gátolja a bacik növekedését. Ha ez a terápiás sávba beleesik akkor a szer bakteriosztatikus.
* MBC: min baktericid konc: ab legkisebb (μg) konc-ja, ami1ml szérumban, testfolyadékban v táptalajban elöli a bacikat (telepképző egységek sz 99,9%↓ kontrollhoz képest) Ha ez a terápiás sávba beleesik, akkor a szer baktericid
* szűk-széles spektrum, sztat-cid: károsodott immunrendszerűeknek, vagy életveszélyes – gyors lefolyású betegségben (meningitis)
* konc függő baktericid hatás: (Cmax/MIC) nagyobb konc = hatásosabb cid hatás (lökésterápia) pl aminoglikozid AB-ok
* időfüggő baktericid hatás: (T>MIC) hosszabb ideig adva hatásosabb baktericid, pl penicillinek, cefalosporinok
* konc-időfüggő kombinált cid hatás: (AUC/MIC) hatás konc függő, rezisztencia kialakulás gátlása időfüggő. Pl fluorokinolonok.
* posztAB hatás
* spektrum: széles-szűk, sztat-cid

**ph.kinetika** (bejusson adott helyre)

**terápiás alkalmazás:** empirikus (azonnali kezdésre) / célzott

**profilaktikus alkalmazás:** veszélyeztetett, pre / postexpoziciós, maláriás vidékre utazó, sebészi műtét (bél) előtt, csökkent immunitás

**AB-választás:** hasson a kórokozóra, hatás helyén elérje a megfelelő konc-t (f.kin), beteg immunrendszerének működése, mh-ok

**alapelv:** megfelelő dózisban, megfelelő ideig

**sikertelen terápia okai:** rossz szöveti penetráció, túlzott AB használat, nem megfelelő complience

**kombin:** szinerg, reziszt↓, spektrum↔, polimikróbás kórkép, dózis külön-külön↓→ kisebb tox. sepsisben! hátrány: több mh, interakciók

* cid – cid: szinergista. Pl béta-laktám + aminoglikozid: sejtfal károsodik, aminoglikozid jobban bejut
* sztat – sztat = cid. szinergista. Pl trimetoprim + szulfametoxazol
* Két fehérjeszintézis gátló: pl chloramphenicol + clindamicin ua helyen kötődnek→ antagonisták
* cid + sztat: sztatikus szaporodást gátol, amire a cid hatni szeretne. Pl tetracyclin + penicillinek

**Baktériumok osztályozása:**

* G+ coccusok: staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes, str.pneumonia, str.viridans, enterococcusok
* G+ pálcák: corynebact. diphteriae, bacillus antracis
* G- coccusok: neisseria meningitidis, n.gonorrhoeae, moraxella catarrhalis
* G- pálcák: hemophilus influenzae, helicobacter pylori, e.coli, klebsiella, proteus, salmonella, shigella, pseudomonas aeruginosa
* Anaerob baktériumk: (G+) clostridium tetani, -perfringens, -botulinum, -difficile
* Spirochaeták: treponema pallidum, borrelia burgdorferi

Ic (atipusos) patogének: legionella, mycoplasma, clamydia, rickettsia

**III/51 Sejtfalszintézis gátló AB-ok**

**G+ sejtfal:** egyszerűbb, belső cp membrán, vastag peptidoglikán, **G- sejtfal:** belső cp membrán, periplazmatikus tér, vékony peptidoglikán, külső membrán (fflp: endotoxinok: lipidA, lipopoliszacch-LPS), porin csatornák, Ca-stabilitáshoz, poliszacch (immun specif))

**transzport rszerek** (tápanyag bejutás): passzív (diff, csatornák, facilitált), aktív (ATP)

**Sejtfal szintézis:** N-ac-glükózamin→ N-ac-muraminsav (+PEP: foszfoenolpiruvát, gátolja: foszfomycin). 3pptd rá, végül 2D-Ala (L-Ala-ból szintetizálja a baci) (cycloserin racemázt gátolja: TBC 2.vonalbeli terápia, ↑tox). Építőelemek cp szint, membránhoz lipidcarrier, növekvő sejtfalhoz transzglikozidációval kapcsol (ø:vankomycin, glikopptd AB) Lipidcarrier defoszforilációval újra pentapeptidet köt (defoszforilációt bacitracin gátolja). Láncokból keresztkötéssel transzpeptidáz (ø: béta-laktám)→ hálós szerkezet.

**Béta-laktámok**

**hatásmech:** D-Alanin szerkezeti analógjai, irrev gátolják a keresztkötést, mert transzpeptidázhoz kötődnek. Autolizinek is keletkeznek (felszabadulásukat, aktivizálásukat a PBP-kötődés eredményezi) **Σ:** felépülés gátolt, leépülés fokozott→ baktericid hatás. posztAB rövid (gátláshoz a MIC-dózis minimum 2x-se kell jelen legyen, de a felezési ideje rövid, sűrűn kellett eleinte adni) **rezisztencia:** PBP megváltozik, kromoszóma kódolt / plazmidos, penetráció gátlás (G- porincsatornái mutálódnak), aktív efflux (G-), enterococcusok (autolizin deficienciát csinál)→ csak sztatikus lesz, nem –cid

**1.Penicillinek**

béta-laktám és tazolidin gyűrű, dimetiscisztin és szerin kondenz**. osztályozás:** alap (V-fenoxi-Me-penicillin, penamecillin: saválló, per os, G-benzilpenicillin: nem saválló, iv). procain-penicillin (im depo), béta-laktamáz stabil (anti staphylococcus): meticillin, oxacillin (már nem haszn) szélesebb spektrumú (aminopenicillinek) ampicillin, amoxicillin, porin csatornákon G-ra is, orál/parent, mh: diszbakteriózis. Nem béta-laktám rezisztensek béta-laktamáz gátlóval komb: (amino-): amoxicillin + klavulánsav orálisan, ampicillin + szulbaktám parent, ampicillin + szulbaktám kovalensen kötve: szulfamicillin orálisan. (Ureido-): piperacillin-tazobactam kiterjesztett spektrumú (ureido-): piperacillin, (karboxi-): carbenicillin nem stabilak béta-laktamázzal szemben

**G-penicillin:** nem saválló, alig metabolizálódik (60% vizelettel változatlanul hatásosan ürül, de a húgyutak fertőzéseire nem hat), vesén át ürül (GF, aktív tubuláris szekréció – nagyon rövid a felezési idő), nem jut be az ic térbe, rosszul penetrál (poláros, savanyú töltés), baktericid, hatásspektruma szűk G+/G- coccusokra, G+ baktériumokra, csak pár enterobakt-ra. G- bakt-ra nem hat. rezisztencia alakul ki ellene, nem toxikus, de nem mellékhatás-mentes, allergizál rezisztencia β-laktamáz, kötőfehérjék elvesztik kötőképességüket, a sejtfal permeabilitása csökken (hatáserősség csökkenés), nem jut be az AB a sejtbe (hatáserősség csökkenés) hatásspektrum G+ és G- coccusok, G+ baktériumok, anaerob baktériumok, terheseknek is adható **Penicillinek f.kin:** felszívódás: parenterálisan / per os adhatók , eloszlás: ec, szekréciós foly-ban, KIR-ben nem, csak gyulladáskor (meningitis) v újszülöttben: nem tökéletes vér-agy gát. kiválasztás: vese, aktív tubuláris szekréció. Régen probeniciddel adták (aktív trp gátló, így feldúsult) **mh:** allergia: azonnali reakció (anaphylaxia, IgE - életveszélyes), késői reakció (IgG, IgM) gyógyszerláz, Stevens-Johnson szindróma (bőrlelökődések halálos mértékben) kelesztallergia cefalosporinokkal (ha penicillinre nem is allergiás, bélgombával keresztreagálva meghalhat) epilepsziás görcsök (ha bejutna a KIR-be) dysbakteriózis (széles hatásspektrumú a G- bélbacikat is kiírtja) haematológiai rekació (alvadékonysági zavar)

**2.cefalosporinok** anaerobokra nem hatnak, baktericid hatásúak generációk I: (nem hat enterococcusokra) szűk spektrumú parenterális: cefazolin, orális: cefalexin, cefadroxin II.(stabilabb béta-laktamázzal, szélesebb spektrum, hat az enterococcusokra) parent: cefamandol,cefuroxim, orális: cefaclor, cefprozil, defuroxim axetil. parent nozocomiális fertőzésekre. III: (↔sp, ↑hatékonyságú jobb f.kin, stabilitás a cefalosporinázzal): G+is: cefotaxim,ceftriaxon. P.aeruginosa is: cefoperazon,ceftazidim. Orális: cefixim,ceftibuten IV.gen: kiegyensúlyozottan széles spektrum: cefepim. Jó laktamáz stabil, KIR-be bejut, súlyos nozocomiális fertőzésekre. generációk↑→ G- akt↑, G+ ellen↓ (kiv III/a) f.kinetika javul (III.-IV.gen KIR-be is bejut, eléri a terápiás szintet. II.generáció epével ürül, epefertőzésekre hat) **f.kin:**

penicillinhez hasonló, vesén át ürül, egy része epével (aktív trp-tal is ürül, de ez hat a húgyúti bakt-ra is, A-B-gyűrű, B-gyűrű 6-tagú, van telítetlen kötése. helyettesítés. R1:spektrumot, R2: eloszlást, farmakokinetikát befolyásolja. metilcsoporttal szubsztituálva: moxolactam meningitis kezelésére, szemiszintetikus cefalosporinok esetében változik a savállóság, cefalosporináz iránti érzékenység, antibakteriális spektrum. **Mh:** allergia 10% keresztallergia penicillinnel, haemolysis, thrombocitopénia (K-vit hiány), vérzési idő megnyúlása (cefamandol, cefoperazon Kvit antagonista), oldallánc: aldehid dehidrogenáz – alkohol intolerancia, terhesnek lehet, dysbacteriosis (gyomor-bél panaszok) bilirubin-szint növekedés, pseudocholelithiasis

**3.carbapenemek** imipenem-cilastatin, meropenem, ertapenem alapvegy: a tienamicin, bomlékony. N-formimidoil oldallánccal stabilizálták (imipenem). Cilastin dehidropeptidáz (vese bontóenzime) gátló f.kinetika: jó laktamáz-stabil, per os labilis, csak parenterálisan adják spektrum ec bacikra is hat, mint a legszélesebb penicillin-származékoké, baktericid, hosszú posztAB-hatás felh: kevert fertőzések, polimikróbás fertőzések. Nincs keresztrezisztenica a cefalosporinok és a carbapenemek között. Mh: görcsök mh: allergia, disbacteriosis, KIR (bejut) görcs imipenemnél gyakrabb, mint meropenemnél

**4.monobactamok** csak B-gyűrűjük van. Nincs AB hatása, csak ha szubsztituáljuk: aztreonam, nincs forgalomban, inverz penicillin spektrum: csak G- ra jó (PBP 3-as izoformára hat), pseudomonasra is hat f.kin: rövid (2h) felezési idejű, KIR-be csak gyulladás esetén jut be, jó lakatamáz-stabil, parenterális alkalmazás mh ua mint széles spektrumú penicillin, ritka az allergia. Nincs halláskárosodás mellékhatása! felh: G- fertőzések, meningitis.

**glikopeptidek**

vancomycin, teicoplanin **mech:** sejtfalszintézist + fehérje-szintézist is zavarja, transzglikozilációt gátló + sejtmembrán károsító→ baktericid

**rezisztencia** oka gyakran: kötőhely megváltozása (utolsó D-alanin helyett laktát) de több támadáspontja miatt nincs rezisztens törzs iránta. **spektrum**: szűk G+, MRSA-ra, PRPn, G+ anaerob (clost.difficile, staphylococcus, streptococcus, anthrax, listeriák) nem hat a G- okra. **f.kin:** per os nem szívódik fel, im. szövetizgató, fájdalmas, Iv.adják 1g/12h **mh**: red man syndrome (hisztamin), vesekárosító, neutropenia, phlebitis (helyi gyulladás) utolsó megoldás, **toxikus**, vesekárosodás, halláskárosodás enyhe, reverz, csak egyéb vese-halláskárosítóval együtt lesz irreverzibilis **indikációk:** MRSA, penicillin allergia

**egyéb sejtfalszintézist gátló szerek**

fosfomycin trometamol (PEP-transzferáz gát) terápiás szintet csak vizeletben éri el, mert gyors a metabolizmusa

bacitracin (lipidkarrier defoszforilációját gátolja) nefrotoxikus, csak kenőcsben!

**III/52 Aminoglikozidok, tetracyclinek**

**fehérjeszintézis:** A (aminoacil) kötőhely, P (peptidil) hely, E (exit) hely. Iniciáció, elongáció, termináció.

**szelektív támadáspont:** apparátusa kicsit más. Riboszóma és a rRNS mennyisége, összetétele más.

**szerek kötődése:** 30S (16S) rRNS (helyes kódolás, dekódolás), 50S (23S) rRNS (pptdkötés kialakítás). Mindkét alegység: transzlokáció

50s alegységhez kötnek: makrolidok, chloramphenicol, linkozamidok, streptograminok, oxazolidinonok

30S alegységhez kötnek: aminoglikozidok, tetracyclinek, glicilciklinek

* mtk fehérjeszintézist (prokairóta eredet) gátolhatják, illetve más eukarióta riboszómára is hathatnak.

Fehérjeszintézis gátlás csak **sztatikus** hatású

* oxazolidionok: iniciációs komplex kialakulását, riboszóma összeszerelődését gátolja
* tetraciklinek, glicilciklinek: aminoacil-tRNS A-hoz kötést gátol
* aminoglik: helyes kódértelmezést gátol
* kloramfenikol: gátolja a pptdkötés kialakulását, bakteriosztatikus
* makrolidok, clindam, strptogr: transzlokációt
* fusidinsav: ledisszociációt gátol

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **aminoglik** | | **tetra(glicyl)cyclin** |  | |
| **köt helye** | 30S | | 30S |  | |
| **hat.mech** | inciciációs komplex, kódolvasást Ø→ monoszómák membránkár→ egyre több | | aminoacil-tRNS kötődést az A helyhez Ø |  | |
| **spekt, posztAB** | konc-**cid,** hosszú posztAB (ribosz károsítás)  G- aerob baci, (pseudomonas is), pár mycobacteriumra, pár G+: Staph, streptoc | | **sztat**  széles, G+ és G-, anaerob és ic is, spirochaetákegyes protozoonok |  | |
| **reziszt** | acetiláció, adeniláció, foszforil→ inaktiváció  csökkent penetráció  riboszómális kötőhely megváltozása (G-) | | terjed, plazmiddal efflux |  | |
| **gyógysz** | gentamycin tobramycin (reziszt)  netilmicin, amikacin reziszt-re  streptomycin (csak TBC 2.vonal) neomycin (csak lokálisan) | | oxytetracyclin, tetracyclin rövid  doxycyclin – hosszú |  | |
| **f.kin** | poláris, po nem szív fel→ helyi hat, ec, KIRØ, vesében, otolimf felhalmoz (tox)  vesén metabolizmus nélkül ürülnek, (Cl = GFR) | | po, iv, helyi  jó eloszlás,  felhalmozód a növekvő csontban, fogakban→ deformitások, fogak elszíneződés  epével/vízelettel ürülnek, kiválasztódnak az anyatejben. |  | |
| **mh** | nefrotox ototox irreverz,  neuromuszk blokk: Ca-függő ACh felszabadulás és a rp kötés gát, myasthenia gravis, anasthesia! | | GI, gombás felülfertőződés  szineződött fogak, deformitás, növekedés gátlódik.  fotoszenzib  máj-, vesetox, egyensúlyzavarok |  | |
| **felh** | súlyos bet-re,G-aerob vagy G+-ban mindig komb (sejtfalszintézisgátló/ anaerob) | |  | |
| **egyéb** | lökésterápia  **adag beállítás:** kreatinin-cleareance  szérum-szint monitorozás! | **ellenjav:** terhesség, 8éves alatti  **glicilcyclin**tetracyclin továbbfejl (tigecyclin) rezisztensre  parent, szövődményes fertőzésekben | | |
| **inter** |  | étel (kiv.dox), kation(tej, antacid) | | |

**III/53 makrolidok s egyéb fehérjeszint gátló AB-ok.(50S) Antituberkulotikumok**

**fehérjeszintézis:** A (aminoacil) kötőhely, P (peptidil) hely, E (exit) hely. Iniciáció, elongáció, termináció.

**szelektív támadáspont:** apparátusa kicsit más. Riboszóma és a rRNS mennyisége, összetétele más.

**szerek kötődése:** 30S (16S) rRNS (helyes kódolás, dekódolás), 50S (23S) rRNS (pptdkötés kialakítás). Mindkét alegység: transzlokáció

50s alegységhez kötnek: makrolidok, chloramphenicol, linkozamidok, streptograminok, oxazolidinonok

30S alegységhez kötnek: aminoglikozidok, tetracyclinek, glicilciklinek

* mtk fehérjeszintézist (prokairóta eredet) gátolhatják, illetve más eukarióta riboszómára is hathatnak.

Fehérjeszintézis gátlás csak **sztatikus** hatású

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **chloramph** | | **makrolid** | **linkozamid** | **streptogramin** | **oxazolinid** | **szteroidAB** | **egyéb** |  |  |
|  |  | | | | | | | | | |
| **hat.mech** | pptdkötés kialakul Ø | | transzlok Ø | makrolid, kloramfenik kompet antagonsitái**sztat**, gátolja a peptidil-tRNS transzlokációját | quinupristinØ transzlokációt dalfopristin ↑ quinupristin kötődést | iniciációs komplex (riboszóma összeszerelést) gátolja | elongációsfaktor-G (transzlokáció) gátló | gátolja az izoleucil-tRNS szintetázt |  |  |
| **spekt, posztAB** | sztat  nagyon széles, ic bacikra is | | konc-baci függően cid / sztatikus  strepto, staphylo, G- pl. h.infl, neisseria, h.pylori, spirochaet, mycobact (TBC2.vonal)toxoplasma gondi | szűk: strepto, staphylo, bacterodides, protozoon (toxoplasma), anaerob (kiv clostr.difficile) | **multircid**, G+ coccus, MRSAp-rez pneumococc, vancomycin rez Enterococc faecium | **multirez** sztreptococcusokra cid is) néhány anaerob (clostridium difficile) | **multirez** sztat  G+ , multirezisztensekre | **multirez sztat /** **cid**  G+ bacik (MRSA is) |  |  |
| **reziszt** | Ac-transzferáz termelés, permeab↓ | | aktív efflux,  metiláz termelés  indukálható: összes más makrolidra (csak) | riboszóma védelem (konstitutiv metiláz-termelés), keresztrezisztencia makroliddal | riboszóma védelem, aktív efflux, enzimatikus inaktváció | ritka a kötőhely megvált, nincs keresztrez semmi más AB-mal | gyorsan kialakulhat (kötőhely mutáció), komb-val (rifampicin) kiküszöbölhető | kötőhely mutáció |  |  |
| **gyógysz** | chloramphenicol | | erythromycin, roxíthro- régebbi  clarithro-, azithro- újabb, jobb spektr, h.infl is)  spira-(terhes tox) | clindamycin | quinupristin – dalfopristin 7:3 | linezolid | fusindinsav | mupirocin |  |  |
| **f.kin** | po, iv, KIR-be, ic is, jól eloszlik mindenhol,  májban glukuronizációval inaktiválódik | | po, parent, helyi, ic, fagocitákban felhalm  erythromiyin savlabilis, intesztinoszolvens!  clarithromycin aktív metabolit | per os, iv, helyi, jó eloszlás, csontokba is, KIR~~o~~, fagocitákban felhalmozódik, inaktiválva vizelettel ürül, | iv, májban inaktiv, epével ürül | ic, KIR-be is, epével ürül májmetabol, MAO nem szel gátló (sy-mim, Tyr-étellel vigyázni) | po, iv, KIR-be, ic is, jól eloszlik mindenhol,  májban glukuronizációval inaktiválódik | po, parent, helyi, ic, fagocitákban felhalm  erythromiyin savlabilis, intesztinoszolvens!  clarithromycin aktív metabolit |  |  |
| **mh** | mtk is gát, csv tox (dózfüggő)aplasticus anaemia – irreverz, (nem dózfüggő),  szürke bébi szindróma (Øglükuronid, felhalm, cardiovascösszeoml)GI, gombás felülfertőződés | | jól tolerál  GI (erythromycin) metabol gyomormotilitás↑)  májtoxicitás (akut chloestaticus hepatitis) ritka  thrombophlebitis (iv), átmeneti hallászavar, ritka | clostridium difficile túléli, többi kipusztul, s neki a toxinja okoz GI (pseudomembranosus colitis), hiperszenzitiv reakciók (kiütés), ritkán hepatotox, és csv depressz | helyi szuri: bőrpír, gyull, ízületi-, izomfáj, ált mh, kiütések | GI, kiütés, súlyos esetben mtk toxikus: laktátacidózis, csontvelődepresszió | GI, icterus, bőrelváltozások | viszket, égés, bőrpír, felszívódva nefrotoxikus |  |  |
| **felh** | | csak másodvonal életveszélyben: mening, tífusz |  | súlyos anaerob vagy kevert fertőzésre, penicillin alternatíva | súlyos, multirezisztens fertőzésekre | multirezisztens bacik, nosocom pneumonia |  |  | |  | |  |
| **egyéb** | |  | keresztrez clincamy, streptogram(kötőhely, hatásmech ua, kompet gátolják egymást |  |  |  |  |  | |  | |  |
| **inter** | | CYP 450 gátol | felszív táplálék ront  CYP 450 gát |  | CYP3A4 gátlás |  |  |  | |  | |  |

**antimycobacteriális (TBC elleni) szerek**

**mycobact tuberculosos / mycobact leprae** lassan szaporodnak, hosszú ideig alvó állapotban, ic: kevesebb szer éri el, ellenálló külső burok: sejtfalukban sok a lipid, döntően mikolsav, nagyon hidrofób, kevés szer tud bejutni elsajtosodott üregekben nagyon sok baci, mutálódhatnak, ezért 1.kombináció kell, 2.hosszú ideig tartó kezelés elsővonalbeli: hatékonyabb, kevéssé toxikus másodvonalbeli: toxikus, kevéssé hatásos

**mycobacteriális sejtfal** G-hoz hasonló spec, sejtmembrán, rajta arabinogalaktán – peptidogllikán, külső membrán (mikolsav, foszfolipidek)

támadáspont: elsővonalbeliek ¾-e a sejtfalat célozza, van ami az arabinogalaktán szintézist gátolja, két szer a mikolsav szintézisét gátolja

**első vonalbeli antituberculoticumok:** izoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid

legjobb az **izoniazid** (prodrug, kataláz peroxidáz aktiválja: baci enzim)

**hatásmech:** mikolsav szintézist gát zssavszintáz2 enzim gátlásával **hatás:** baci szaporodásától függően cid, alvókra sztatikus

**rezisztencia:** kataláz-peroxidáz mutáció, csökkent penetráció **f.kin:** per os, parenterális, jó eloszlás, metabolizmus: acetiláció,

**interakciók:** CYP450 induktor és gátló **mh:** hepatitis (gyors acetilátorok), perifériás neuropathia (lassúban: kevéssé terheli a májat, B6-vit-nal csökkenthető), GI zavarok, hemolitikus anémia, kiütés, konvuzió

TBC-ben elsővonalbeli,

**pyrazinamid**

**hatásmech:** mikolsav szintézis (zssav-szintáz1) gátlása, **hatás:** cid, sztatikus osztódás sebességétől függően **prodrug:** bakteriális pirazinamidáz aktiválja (fagolizoszómán belül, mert savas pH-t igényel) **rezisztencia**: pirazinamidáz mutáció v hiány **f.kin:** per os, KIR-be is jut **mh:** ízületi fájdalom, hepatotox, gátolva a húgysav kiürülést, ezért hiperurikémia, akut köszvényes roham, GI zavar, láz **felh:** TBC rövidtávú kezelése

**ethambutol hatásmech:** mikolsavat pptdoglikánhoz kihorgonyzó arabinozil-transzferáz gátlója, ezért sejtfalszintézis gátló **hatás:** bakteriosztat **reziszt:** arabinozil-transzferáz mutációja **f.kin:** KIR-be is bejut **mh:** opticus neuritis: látászavarok, húgysavszint fokozás, GI zavarok **felh:** TBC kezdeti kezelés, AIDS-ek m.avium ic fertőzésére

**rifampicin**

**hatásmech:** bakteriális DNS-függő RNS polimeráz gátlással mRNS szintézist gátolja **hatás:** baktericid, hosszú posztAB hatás **spektrum:** szélesebb (m.TBC, s.aureus, n.meningitidis, h.influenzae, MRSA) **reziszt:** bakteriális RNS-polimeráz mutációja, gyorsan kialakul **f.kin:** per os (étel rontja a felszívódást) kitűnő eloszlás, KIR-be is bejut epével ürül, enterohepatikus körforgásban **interakciók:** CYP450 erős induktora (saját metab is) **mh:** KIR, GI tünetek, hepatotoxikus, testnedveket narancssárgára színezi, allergia **felh:** TBC, lepra, h.influenzae, n.meningitidis kontaktok profilaxisa, MRSA, osteomyelitis, endocarditis

**rifaximin**

nem TBC kezelésben adjuk, hanem bélben ható AB, hatása hasonló rifampicinhoz, csak GI-ben ér el nagy koncentrációt, nem szívódik fel, bélfertőzésekre, C.difficile, e.coli ellen bizonyított, **mh:** kedvező profil, fejfájás, GI-zavar, **felh:** hepaticus encephalopathia, colorectalis műtéti profilaxis, cl.difficile, akut GI fertőzések nem gyulladásos formáira

**másodvonalbeli antituberculoticumok:** streptomycin, amikacin, cycloserin, cyprofloxacin, levofloxacin, clarithromycin

**lepraellenes szerek:** rifampicin, dapson, clofazimin,

**III/54 Nukleinsav acs-re ható AB-ok**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Szulfonamidok** | **Kinolonok** | **Imidazolok: metronidazol** | **imidazolok: nitrofurantoin** |
| **hatásmech** | s: PABA-analóg (ebből szintetizálja a folsavat a baci), kompetitiv gátolják a folsav-szintézis 1.lépését  t: tetrahidrofolát képződést (2.lépés) gátolja. | DNS-giráz: topoizomeráz II-IVgátlók – DNS replikáció gátlása) baci normál DNS-felcsavarodását gátoljuk | aktív citotoxikus metabolittá alakul át, ez károsítja a DNS-t | aktív citotoxikus metabolittá alakul át, ez károsítja a DNS-t |
| **spektrum** | G+ coccus, G- pálca, chlamydia külön-külön: sztat, komb: cid  szinergista, szélesebb spektrum, | cid, kifejezett postAB-hatás  Időfüggő a rezisztencia, hatás koncentrációfüggő (AUC/MIC). | anaerobok, clostr. difficile, protozoon (trichomonas, giardia) | G+ coccus, G- coliformokra (bélbaktériumok) |
| **rezisztencia** | komb: kevesebb  PABA-szint fokoz, enzimek megváltozott affinitása, AB csökkent penetrációja a baciba | DNS-giráz változás, csökkent permeabilitás / aktív efflux, anaerobok esetében ritka |  |  |
| **gyógyszer** | szulfometoxazol és trimetoprim | **I.g:** nem fluorozott nalidixsav (G- ra, néha G+, húgyúti, bélfert)  **II.g:** széles spektrum, IIa, norfloxacin (húgy-, bélfert)  IIb,cipro-, o-, pe**floxacin** széles spektrum, G+/-, ic  **III.g**: levofloxacin,légúti kinolon.  **IV.g**: moxifloxacin légútira, de anaerobokra is jó, legszélesebb spektrum | Methronidazol (Klion) | Nitrofurantoin |
| **f.kin** | po, liquorba is, májban metabol, vizelettel ürül | po, parent, eloszlás jó, ic is bejut, KIR-be nem penetrál, vesén ürülnek, pefloxacin epével | po, parent, KIR-be bejut  vizelettel ürül, **feketésre színezi** (nyelvet is) | po, alacsony szöveti konc, vesén ürül, terápiás vérszintet nem ér el, vízeletben igen→ húgyúti fertőzésre |
| **mh** | GI, allergia (sulfonamid), csv depresszió, vesetox, vizeletben kicsapódva krisztallúria, folát hiány miatt megaloblastos anaemia | vesetoxicitás (megfelelő hidratáltsággal kivédhető), KIR-tünetek: fejfájás, görcsök, fényérzékenyítő, GI-tünetek | **fémes szájíz**, GI-tünetek | GI, allergia (kiütés – tüdőfibrózis – neuropathia), májtox, vérkép befolyásolás |
| **felh** | légútira nem!, pneumocistis carinii opportunista. Toxoplasma-, húgyúti fertőzés, clamidia uretitis, másodvonalbeli GI-fert-ben, profilaktkusan bélfertőzésre. | húgyúti-, légúti-, bőr-, lágyrész fertőzések, műtéti profilaxis | aerob/anaerob fert komb, hasüregi-, kismedencei fert, pseudo membran cholitis (hasmenéses, véres, bélgyulladás: 2.választás vancomycin), helicobacter pylori 1.választása, műtét előtt bélflóra írtásra | alsó húgyúti fertőzések kezelése és profilaxisa |
| **interakció** | bilirubint leszorít fehérjekötésből, újszülött (glukuronØ) életvesz agyi felhalm.  Fokozhatják az orális antikoagulánsok, szulfanilurea, antidiabetikumok, fenitoin hatását | Ca, Mg, tej, antacidok,  CYP enzimgátló | alkohol metabol:diszulfirám szerű hatás,  CYP gátló |  |
| **egyéb** | kontraind: terhesség, újszülött | kontraind: terhesek, növő gyermekek: porcképződési zavrok |  | kontraind: terhesség utolsó időszaka, újszülöttek |

**III/55 Gombaellenes szerek**

**kiterjedés:** bőr-, nyh-, köröm, hajas fejbőr felületén, sziszt (opportunista: tüdő aspergillosis/criptococcus-meningitis) (ép immunrszernél: dimorf gombák – filamentosus/sarjdzó forma – histoplasmosis, blastomikozis, bejutás főleg tüdőn át, más szervekre terjed, súlyos) **gombák:** dermatofiták (trichofiton), epidermifiton, malassesia furfur, candida **gyakori fertőzés kiváltó okok:** AIDS, széles spektrumú AB, transzplant, (immunszupresszió), daganatok (citosztatikumok), kedvez a nyirkos hely (lábujjak közt, hónalj, lágyék), nehezen kezelhető

**felületes gombás folyamatok:** trichophyton, microsporum, epidermophyton, dermatomycosis, candidiasis

**mély gombás folyamatok**: blastomycosis, histoplasmosis, coccidiomycosis, aspergillus, criptococcus

**gomba membránja:** gombás fertőzéseknél szkvalénből lanoszterol képződik a gomba szervezetében, majd ergoszterin alakul ki. Ez a gombamembrán összetevője. Emberben e helyett koleszterol képződik. A szerek a koleszterolra nem hatnak.

**szerek támadáspontja:** sejtfal, sejtmembrán (ergoszterin), Nu-sav szintézis, mitózis (griseofulvin)

**szerek adagolása:** szisztémásan parenterális / per os szisztémás kezelésre, szisztémásan helyi kezelésre, helyileg helyi fertőzésre

1.lépést: terbinafin, fantifin, amorolfin, 2.lépést azolok gátolják, membránba épülést echinocandinok akadályozzák. Flucitozin a fehérjeszintézist, griseofulvin tubulusok képződését (membrán szintézis gátlás: amfotericin) gátolja, felszínes kezelésre alkalmas.

szisztémás gombaellenes per os is ható szer (első): amfotericin-B.

**ergoszterint veszik célba: amfotericin-B** hatásmód ergoszterinhez kötődve pórusokat képez, sejtmembrán permeabilitását növeli, cid, (kifolyik a gomba) (tox: emberi membrán koleszterinhez is kötődik) széles spektrum, főleg szisztémás fertőzésekre, gátolja a membrántrp-ot, ioncsatornát képez (K+ vesztés), nagyobb affinitás az ergoszterolhoz, mint a koleszterolhoz f.kin: per os szinte nem szívódik fel, helyileg alkalmazható, iv, kötődik a szérumfehérjékhez, jó az eloszlása, de kismértékben jut át a vér-agy-gáton, KIR-be nem jut be, vizeleten át ürül két fázisban, 1.fázis 24h, 2.fázis 2hét alatt ürül, flucitosinnal együtt szinergista, asolokkal kompetál, mert azok csökkentik az ergoszterin szintézist, kevesebb célpont marad az amfotericinnek mh: *akut infúziós reakció:* (hisztamin, citokin felszabadulás) premedikációval csökkenthető antihisztaminnal *kumulatív toxicitás:* vasokonstriktív a veseartériákra, rontja a perfúziót, károsítja a tubuláris sejteket irreverzibilisen, hipokalémia, májfunkciózavar, vérzékenység, fejfájás, vénagyulladás, toxicitás liposzómás / kolloidális lipidszuszpenziós készítményekkel csökkenthető, ezekhez a lipidekhez jobban kötődik a szer mint az amfotericinhez (de kevésbé mint ergoszterinhez). Ez a formula drága. felhaszn: súlyos szisztémás fertőzésekre (opportunista, dimorf)

Nystatin, natamycin hatása ua, szisztémásan vagy nem szívódik fel, vagy nagyon toxikus lenne, helyileg használják

candida albicans ellen, porként használják, inhalációban, nem szívódik fel, ezért nem toxikus

Grizeofulvin (nincs forgalomba) gátolja a mikrotubulusok képződését, per os adható, szisztémásan alkalmazható köröm-, nyálkahártya gombás fertőzéseire, T1/2 24h, elég napi 1X vagy kétnaponta. CYP 450 induktora, rosszul oldódik, mh: GI panaszok, fotoszenzitivitás

**Azolok**

hatásmód: gátolják a CYP3A enzimet, lanoszterol-ergoszterol átalakulást (lanozin 14 alfa-demetiláz) gátolják, szaporodást gátolják. Membrán fluiditás megváltozik, növekedése gátlódik, fungisztatikus, antacidok, protonpumpagátlók rontják a hatását

**felületes gombaellenes szerek - diazolok**

nem oldódnak econazole, thioconazole, clotrimazole (canesten) helyileg alkalmazhatók (de szisztémás hatást fejtenek ki)

**Szisztémás azolok**

**imidazol származék:** ketoconazol

helyileg, per os is felszívódik, per os savas környezetből szívódik fel, zsíros ételek javítják a felszívódást, rosszul penetrál a KIR-be, fehérjékhez nagymértékben kötődik, májban metabolizálódik, vizelettel, epével ürül, felezési ideje hosszú, napi 1x mh: májtox, GI-panasz, szteroid szintézist gátolják (emberi citokróm enzimeket is gátolja: ginecomastia, impotencia, szexuális diszfunkció), gátolja több vegyület metabolizmusát, ezért főleg helyileg használják

myconazol per os, iv, rövid felezési idő, mh: hipoNa-émia

fluconazol, voriconasol per os, iv is, penetrál KIR-be, magas konc ér el a szemben, körömben, bőrben, vizelettel ürül (fl), máj-epe (oli)

mh: kevéssé májtoxikus, szteroidszintézisre már nem hat, GI, esetleg bőrtünetek, stevens-johnson szindróma, nem gátolja a mikroszómális enzimeket, fejfájás, Cyp enzimeket kevéssé befolyásolja, voriconasol fluconazol rezisztensre is

itraconazol per os és iv is, rosszul oldódnak, t1/36h, KIR-ben nem jut, mh: kevéssé hepatotoxikus, stevens-johnson szindróma (súlyos, bőr tömeges lelökődése, halálos lehet), szteroid szintézis gátlása, CYP450gátlás, főleg körömgombára, dermatofita fertőzésre, szisztémás fertőzésre is hat (aspergillosis, dimorf fertőzés)

terbinafin (lamisil), nafitifin, tornaftát szkvalén epoxidázt gátolják (ergoszterin bioszintézis). Kevés ergoszterin keletkezik, és szkvalén felhalmozódik (toxikus a gombára) lipidoldékony, lokálisan adják, felgyülemlik a körömben, bőrben, zsírszövetben,

fungicid, ergoszterol szintézist gátolja vizelettel ürül, penetrál a bőrön és nyh-n át, mh: ritka, GI panaszok, fejfájás, viszketés

amorolfin

**Echinocandinok:** gomba sejtfal kialakulását, gátolják a glukóz polimer kialakulását a membránban, AS szerkezetű, okozhatnak hisztaminfelszabadulást, premedikációval megelőzhető, mh: hányinger, hányás

caspofungin, anidurafungin, micafungin,

**potenciális gombaellenes szerek:** lenograstim, molgramostim hatás: humán granulocita kolónia stimuláló faktorok képz-t segíti

körömgombára használják, antifungális vakcina előállítása sikertelen

**Nu-sav szintézis gátlásával hat:** flucytozin citozin dezamináztól (gomba) 5fluorouracillá alakul, ez gátolja a timidilát szintetázt, DNS – RNS – fehérjeszintézist, gyorsan alakul ki rezisztencia (penetráció csökken, dezamináz mutáció), amfotericin B-vel komb szinergista

per os, iv, szisztémás candidára, criptococcus meningitisre, monilliasis, mh: csv depresszió

**egyéb:** ciclopirox feltételezés szerint Na-K-ATP-ázt gátolva membrántrp-ot befolyásolja a gombában

fungicid, gombás felületi fertőzésekre nagyon jól hat

**III/56 Protozoon és féregellenes szerek**

**amőba:** egysejtű, de már magos, szap-hoz köztigazda.

**entamoeba histolytica:** (metronidazol! tinidazol) kutyában, emberbe jutva bélizgató, nyálkahártya leválik/elzárja a belet. Véres hasmenés, bélcsavarodás szerű tünetek. Szövetekbe is eljuthat a vérrel, szemen, májban, agyban tályogok (diloxanide)

**trichomonas vaginalis,** uretritis ffiban (metronidazole: klion),

**giardia lamblia** (metronidazole): hasmenéses fertőzés

**toxoplasma:** terhesekben vetélés, immungyenge egyénekben is veszélyes: (spiramycin: makrolid, clyndamycin: linkozamid, folát antagonisták: tripetoprim-sulfometoxazol)

**pneumocystis carini:** opportunista fertőzés, súlyos tüdőgyulladást okoz (sulfometoxazol-trimetoprim)

**leishmaniasis:** máj, GI-traktus (donovali), nyh (tropica), bőr és nyh (braziliensis) betegedik meg, homoki légy (phlebotomus légy - sandfly) a vektora. Kezelése: Na-stiboglucanate, metronidazol, amfotericin, allopurinol.

**tripanosomiasis Álomkór:** cecelégy terjeszti. Gambiense (lassú lefolyású), rhodesiene (gyors), crusi (viszcerális forma)

**malária**

**vektor:** anopheles szúnyog nősténye **fajtái:** *plasmodium falciparum* (legveszélyesebb, terciana, erythrocitás) *pl malariae* (4nap: quartana, erythrocitás) *pl vivax* (3.napos láz – terciana, hypnozoid is) *pl oval*e (1ciklus 3 nap:terciana, hypnozoid is) **szaporodás:** Aszexuális emberben / szexuális szúnyogban

**fertőzés:** sporozoid vérbe→ májba, szaporodik→ sizondává/merozoiddá alakul→ keringésbe, vvt-eket fertőz→ sizondává (saját acs-ket Hgb bontás globin AS-kból, Hem protoporfirinja toxikus, nem toxikus hemozolinná polimerizálják. (egyes szerek a Hem polimerázt gátolják)→ Szaporodnak→ megint keringésbe, újabb vvt-eket fertőznek. (Merozoidok vvt-ből kiszabadulásakor jelentkeznek a lázas tünetek).

**Szerek:** eritrocitákra vérben lévő sizondákra (profilaxis is), hipnozoidra (szöveti sizontoid) primaquin

**Hem polimeráz gátlók:** felhalmozódik a toxikus Hem, elpusztul a parazita/szaporodása akadályozott

**chloroquin** hipnozoidokra nem hat, mind a 4 formára, felgyülemlik a parazitában, gátolja a táplálkozási mechanizmusát, a hem – hemozolin átalakulást (falcipárum gyakran rezisztens) kötődik a szövetekhez, **f.kin:** deetilálódik a szervezetben, vesén át ürül **mh:** látáskárosodás, vakság (retinában felhalmozódhat), nagy dózis okozhat arritmiát, vny-esést, kiütéseket

**kinin, kinidin** hipnozoidokra nem hat, kevesebb a rezisztencia **mh:** normál dózisnál is toxikusabb mint a chloroquin, GI irritáció, cinkonizmus tünetek (fülcsengés, elektrolitzavar, fejfájás, görcsrohamok, kóma), arritmia, hematuria **felh:** csak akut roham kezelésre, profilaxisra nem

**mefloquin** hipnozoidra nem, lassan alakul ki a hatás, **felh:** súlyos szövődményesben NEM, profilaxisra, chloroquin, kinin, -din rezisztensre

**folát antagonisták:** kombinációk

**szulfadoxin:** gátolja a dihidropteroát szintetát (folsav szintézis), PABA analóg, **pirimetamin, proguanil:** dihidrofolát reduktázt gátolja

lassan hatnak **mh:** szulfonamid mh-ok, allergia, bőrtünetek, veseprobléma / pirimetamin: vérképzési zavarok

**e-trp-lánc gátló:**

**atovaquon** *pl*azmodium e-trp-láncát gátolják (mtk)→ Nu-sav szintézis (pirimidin) leáll: nem szaporodik a plazmodium

**primaquin** e-trp-láncot ubiqinon gátlásán át gátolja, hipnozoid formára (máj) hat, **mh:** Glu-6-Pdehidrogenáz hiányos betegeken hemolízist okoz! leghatékonyabb, legkevésbé toxikus, hatásmódja ismeretlen

**Férgek okozta megbetegedések**

jellege: csak a béltraktus vagy a szövetek is érintettek

a férgek életciklusa bonyolult és eltérő: egy vagy több gazdaszervezethez kötött, minimum három törzs betegíti meg az embert.

**szerek ált GI tüneteket okoznak, férgek nagy mennyiségben pusztulásakor allergiás reakciók lehetnek**

**Laposférgek**

(szalagférgek: cestodák, szívóférgek: trematodák)

szalagférgek: taenia solium (disznó), t.saginata (marha), diphylobithrium latum (hal), echinococcus granulosus (kutya). Közti gazda van. Felépítése: szívókorong, szegmentálódás, hermafrodita. Niclosamid: nem szívódik fel a bélből, féreg energiatermelését gátolja, féreg izomzatát bénítja, petéket nem pusztítja el, minden cestodára hat, éjszakai éhezés után 4tabletta egyszerre, hashajtás.

szívóférgek: fasciola hepatica (májmétely), bilharzia, schistosomiasis

**Fonalférgek**

Mebendazol (vermox) nem szívódik fel, Thiabendazol, Piperazin

**Hengeres (nematoda)**

egy részük béltraktusban él (ascaris lumbricoides, enterobius vermicularis), mások vérben, szövetek közt élnek (filáriák: trichinella…..), szemben, nyirokutakban is élhetnek, szerek:

β-tubulin polimerizáció gátlók: **mebendazol** (bélférgekre), thiabendazol, **albendazol** (mindkettő formára jó, cestodákra, mételyekre is hat)

béta-tubulinhoz kötődve polimerizácót gátoljűk Neuromusculáris véglemezen ható szerek (izomzatra hatók): **ivermectin,** glutamát által szabályozott Cl-csatornát serkenti a féregben – hyperpolarizáció, féreg izomzata megbénul, főleg filária fertőzésre (hengeres) **piperazin**

hiperpolarizálja az izomzatot: megbénul a féreg, tápcsatornában élő nematodákra hat **pyrantel pamoat** Ni-ACh rp agonista, ChE enzimet gátolja, ACh felszaporodik, depolarizációs blokkot, spasztikus bénulást okoz, főleg bélben élőkre, **Levamisol** Ni-agonista, szintén véglemezen hat, depolarizációs blokkot okoz, ascaris kezelésére **Diethylcarbamazin** Arachidonsav metabolizmussal és PG szintézissel interferál, érzékenyíti a parazitát a gazda immunválaszával szemben, filáriafertőzésekben

**trematoda** – métely fertőzésben

vérben: sisztozóma, más szövetekben **Praziquantel** féreg Ca-permeabilitását növeli, aki erre antigéneket expresszál, ezt észre veszi a gazda immunrendszere, plusz a Ca izomösszehúzódást, spasztikus bénulást okoz, széles spektrumú, mindenre (kiv májmétely) jó **Bithionol** csak májmételyre, szétkapcsolja az oxidatív foszforilációt a féregben, féreg megbénul, utána hashajtás kell

**Cestoda**

1.bélben problémásak, 2.cisztákkal mindenhol beágyazódók (echinococcus: hidatidák májban, agyban) megrepedve életveszélyes anaphylaxiát okoznak, más formák cisztákkal beágyazódnak. szerek: széles spektrum: albendazol, praziquantel, **niclosamid** szétkapcsolja az oxidatív foszforilációt a féregben, féreg megbénul, utána hashajtás kell

**III/57 Herpes, influenza és egyéb vírusfertőzések gyógyszerei**

**vírusok felépítése, felosztása:** obligát ic patogének, ec nem szaporodnak, de életben maradnak, **virion:** nukleinsav (DNS, RNS), fehérjeburok (kapszid), lipoprotein külső burok (peplon): néhány, enzimek **osztályozás:** RNS- (influenza-, retro-), DNS-vírusok (herpes-, hepatitisB) **szaporodás:** gazdasejt apparátusát használják, ezek a lépések nem befolyásolhatók szelektív. Csak az aktív szaporodóra hathatunk, a latens szakban nem. speciális enzimek, fehérjék lehetnek támadáspontok (kevés) fertőzési ciklus: fiziológiás rp-hoz kapcsolódva adszorpció (vírus-sejtfelszíni rp-ok pl HIV:cd4) – penetráció (endocitózis, membránfúzió) – dekapszidáció (Nu-sav kiszabadulása a cp-ban) – transzkripció és transzláció – vírusgenom replikáció, róla mRNS-szintézis, vírus szaporodás – összeépülés (genom + struktúrfehérjék) – érés (poliproteinek hasítása) – kiszabadulás ( lízis: gazdasejt szétesik v bimbózás: ép marad a gazdasejt) – influenzavírusnak kell elszabadulás is a gazdasejt felszínéről

**vírusellenes terápia**

aktív és passzív immunizálás: vakcinák, antivirális kemoterápia: herpesvírus elleni szerek, influenza-, antiretrovirális szerek, egyéb antivirális szerek (RSV, Hepatitis), immunmodulátorok (interferon-alfa)

**herpesvírusok:** herpes simplex 1 : ajakherpesz, herpes simplex 2: genitális herpes, varicella zoster: (HHV3,VZV) bárányhimlő, övsömör (felszíni Ag-jei kevéssé mutálnak, idegsejtekben megbújnak), epstein-barr: (HHV4, CMV) mononucleosis infectiosa, burkitt lymphoma

cytomegalovirus: (HHV5) mononucleosis infectiosa, immunkárosodottakban súlyos kórképek (pneumonia, retinitis, colitis), HHVS: (HHV8) kaposi-sarcoma

**szelektív támadáspontok lehetnek:** vírus-gazda fúzió-, dekapszidáció-, DNS – RNS replikáció-, speciális virális enzimek (pl HIV revers transzkriptáz), vírus érésének (összeépülés)-, vírus kijutás- / gazdasejtről elszabadulás gátlása, **reziszt:** alapja célfehérjék mutációja, gyakori

**Herpeszvírus elleni szerek**

**DNS-polimeráz gátló** **szerek/Nukleozid analógok**

**mech:** szelektivitás: aktivitáshoz foszforiláció kell (3x) 1.lépést virális kináz végzi, erre hatunk, nukleozid analógok, foszforilációval aktiválódnak: trifoszfát forma. virális vs celluláris kinázok: felhalmozódás, szelektivitás, toxicitás, gátolják a DNS-polimerázt és beépülnek a növekvő DNS-láncba. virális vs celluláris DNS-polimeráz: szelektivitás, toxicitás

aciclovir és valaciclovir (valaciclovir prodrugja aciclovirnek)

vírus-specifikus timidin-kináz: ACV – ACV-monofoszfát, gazdasejt kinázai: ACV-monofoszfát - - ACV-trifoszfát (aktív)

kompetitiv gátolja a dezoxi guanozin difoszfát dGTP-be beépülését, lánctermináció (DNS-szintézist megzavarják)

spektrum: aciclovir: főleg hsv1-2-3, kevéssé 4-5-re, ajak-genitális herpes, övsömör (bárányhimlőre kevéssé, mert az elég gyenge lefolyású)

f.kin: per os, de valaciclovir biohasznosulása jobb, eloszlásuk jó, liquroban megjelenik, anyatejbe kiválasztódik, vesével ürül

mh: reverz veseelégtelenség, iv adva neurotoxikusak

rezisztencia: csökkent virális timidin-kináz aktivitás, megváltozott szubsztrátspecificitás

felhasználás: herpes simples 1,2, övsömör, bárányhimlő (kezelés, profilaxis immunkárosodottaknál)

penciclovir és famciclovir fanciclovir a penciclovir prodrugja, famciclovir biohasznosulása sokkal jobb. mech ua, csak nem lánctermiátorok

spektrum: HSV és VZV ellen, mint aciclovir-ék rezisztencia ua, ezért keresztrezisztencia (amelyik aciclovirre rezisztens, az rájuk is az lesz)

adagolás, f.kin: penciclovir helyileg, fanciclovir per os is mh: általános, KIR-zavarok, helyi reakciók, mutagén?, spermatogenezist zavarhatják felh: pen-: helyileg, fan-: per os, ajakherpesz, övsömör, genitáliás herpesz

ganciclovir és valganciclovir hatásmech hasonló, csak nincs timidin kináz, hanem 1.lépést UL97-virális kináz végzi spektr: szélesebb szelektivitás: kevéssé szelektív a virális DNS-polimerázra rezisztencia: kináz-, polimeráz enzimek mutációja (DNS polimeráz mutációja), keresztrezisztenciát ad a többi szerrel farmakokin: ganciclovir iv, valganciclovir per os, ez a prodrug, üvegtestbe is jól penetrál mh: sokkal toxikusabbak, neurotoxikusak, csontvelő-depresszió (neutropenia, anémia, trombocitopénia), neurológiai tünetek, spematogenezis zavara, karcinogén, embriotoxikus felhasználás: CMV okozta retinitis, immunsupressáltakban, profilaktikusan szervátültetésben, szembe szúrják

epervudin foszforilációval aktiválódik, DNS-polimerázt gátol, csak lokális, helyi: égő, csípő érzés, irritáció, ajakherpeszre, genitális herpeszre, övsömörben kiegészítő terápia

**DNS-polimeráz gátló** **szerek/nem-nukleozid analógok**

foscarnet virális DNS-RNS polimeráz gátló, reverz transzkriptázt is gátol, nem kompetitiv, széles spektrum, HSV 4-re, HIV-re, HepB-re is hat, csak iv, toxicitás korlátozza az alkalmazását, pirofoszfát analóg, enzim működést nem kompetitiv gátolja, RNS-polimerázt is gátolja a DNS-polimeráz ellen, széles spektrum (HSV1,2, VZV, EBV, CMV, HBV, HIV) rezisztencia: virális DNS-polimeráz mutáció f.kin: penetrál likvorba, üvegtestbe, felhalmozódik a csontban mh: nefrotoxicitás, elektrolit-zavar, neurológiai tünetek, genitális fekély, anémia, láz, GIŰ tünetek. toxicitás miatt csak másodvonalbeli szer, ha más nem hat, ill AIDS-esek CMV retinitisében

**citomegalovirus okozta retinitis elleni - antiszenz oligonukleotid**

fomivirsen hatásmech: CMVmRNS-szakaszával komplementer a szer, ez génszabályozásért felelős fehérjét kódoló szakasz, ha hozzákötődik a szer az mRNS-hez, innen fehérje már nem tud szintetizálódni. transzláció gátlás, blokkolt RNS gyorsabban lebomlik a sejtben adagolás: intravitreális (szembe szúrva) injekció. mh: helyi gyull, szembelnyomás↑, felh: AIDS-esek CMV-retinitisében másodvonalbeli

**influenzavírus elleni szerek – dekapszidáció gátlók**

amantadin és rimatadin hatás: vírus a gazdasejtbe endocitózissal jut be, sejtfelszíni glikoproteinek részvételével. endoszómába kerül, ami protonpumpát tartalmaz, egyre savasabb lesz, ez okozza a hemagglutinin konformáció változását, amitől fúzionálni tud, ribonukleoprotein kiszabadul. Vírus protoncsatornát (M2 fehérje) tartalmaz. Kiszabaduláshoz kell, hogy a vírusban a pH csökkenjen a protoncsatornán át: ledisszociál a komplex, kiszabadul a vírus. két szerünk: M2 fehérjét gátolják, nem történik meg a dekapszidáció spektrum: csak influenza A ellen hatnak rezisztencia: target fehérje mutációja (gyakori, 30%) f.kinetika: per os adhatók, vesén át ürülnek mh: GI, KIR tünetek DA-erg szer), szédülés, konvulzió, antikolinerg, dermatológiai elváltozások, állatkísérletekben embriotoxikus és teratogén felh: influenza A, (parkinson-kór)

**influenzavírus elleni szerek - neuraminidáz-gátlók**

zanamivir és oseltamivir mech: neuraminidázt reverz kompetitiv gátolják (virionok elkészülnek, el akarják hagyni a sejtet, közben kötődve maradnak a gazdasejt membránhoz, ezt a kötődést (sziálsav) vágná el a neuraminidáz. Hasítás nélkül a virion kötődve marad, nem tud tovább fertőzni. spektrum: infl A és B ellen is hat reziszt: hemagglutinin, neuraminidáz mutációja, ritka adagolás: z inh, o po mh: (z) tüdő (bronchospasmus, légzésdepresszió), (o): GI, KIR (álmatlanság) felh: influenza A, B, fertőzés, profilaxis immunszuppresszióban, kezelés

**5.egyéb vírusellenes szerek**

ribavirin P-iláció: IMP-dehidrogenázt és a virális RNS-polimerázt gátolja széles spekt influenza A, B, parainfluenza, herpesz, HIV, hepatitisC, RSV… f.kin: per os, iv, inhalációval is adható, KIR-be jut, vvt-ben felhalmozódik, onnan lassan ürül mh: adagolási módtól függ, hemolitikus anémia, teratogén! kontraind: terhes nő partnere sem kaphatja, mellette nem szabad teherbe esni! felh: inh: kisgyermekek RSV-fertőzése, per os: hepatitis-C, iv: lassa-láz

palivizumab humanizált monoklonális AT az RSV felszíni fehérjéje ellen, hatás: gátolja a fúziót a gazdasejt membránjával, im adagolás felh: RSV fertőzés profilaxisa

**HBV DNS-polimeráz nukleozid / nukleotid típusú gátlói**

lamivudin, adefovir

tenofovir, entecavir, telbivudin

**interferon-alfa**

hatásmech: gazdaszervezet immunfunkcióját fokozza inger: virális, bakteriális termékek aktiválhátják a termelődését citokin receptor: JAK-STAT útvonal – Protein-kináz, p53, stb… indukció: gátolt vírusreplikáció, NK-sejt és makrofág aktiváció, MHC I expresszió, apoptózis reziszt: gátolt IFN-termelés (duplaszálú RNS maszkírozása), gátolt IFN-szignáltranszdukció adagolás: subcutan, helyi, PEG-konjugáció f.kinetikája jobb, mh: infulenzaszerű tünetek, depresszió, hajhullás, mielosuppressio felh: parenterálisan krónikus hepatitis B, C, kaposi szarkóma, egyes tumorok esetén, helyileg kenőcsben ajak-, genitális herpeszre, szemölcsökre

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| hatóanyag | kináz specificitás | polimeráz specificitás |
| aciclovir | virális timidin-kináz – celluláris kinázok | virális DNS-polimeráz – celluláris DNS-polimeráz |
| ganciclovir | virális UL97-kináz – celluláris kinázok | virális DNS-polimeráz – celluláris DNS-polimeráz |
| zidovudin | celluláris timidin-kináz | virális reverz-transzkriptáz – celluláris DNS-polimeráz |
|  |  |  |

**III/58 HIV ellenes gyógyszerek**

CD4 pozitiv Tly-kat fertőz **vírus bejutás:** sejtfelszíni CD4 receptor (főleg t-sejteken, makrofágokon, dendritikus sejteken), koreceptorok: CCR5, CXCN4. glikoprotein 120 (vírus felszínén) GP120 – CD4 kapcs: konform vált – kemokin koreceptorokkal kapcsolódik (CCR5). GP 41 virális fehérje is szabaddá válik, ez katalizálja a két membrán fúzióját. Sejtbe jutás után polimeráz RNS-DNS kettősszálat épít, reverz transzkriptáz átírja kettős szálú RNS-sé, ezt integráz beépíti a gazdasejt genomjába. Róla mRNS szintetizálódik, arról prefehérje. Proteáz hasítással aktiválja, összeépül, kapszid burok rá. Bimbózással elhagyja a sejtet, utána érik a virion (addig nem fertőz). fertőzés időbeli lefolyása: akív influenza szerű szindróma magas vírusszámmal fertőzéstől kb 12 hétig. Antitest még nincs a vérben, limphocyták aktiválódnak, vírust visszaszorítják, latensen nyirokcsomókban szaporodnak. 8-10 évig nincs tünet, új immunsejteket fertőz, közben tönkreteszi az immunrendszert. 10-12 év alatt alakul ki az AIDS és egyéb opportunista társfertőzések, dementia. Kezeletlen esetben fél – 2 éven belül halálos. Ma már kezelhető krónikus betegséggé változott a feltétlen halálos fertőzés

**beavatkozás:** fúziógátlás, rev transzkriptáz gátlás, (nu-zid, nu-tid, nem nu-zid, nem nu-tid típusú) integráz enzim gátlás, proteáz enzim gátlás

**1.fúziógátlók**

enfuvirtid pptd, subcutan, GP41-hez kötődve akadályozza a membránok fúzióját, felh: rezisztens HIV-betegeknek kombinációkban

maraviroc CCR5 antagon (makrofágokon kemokin ko-rp gátló, M-tromicus HIV vírus ellen). Gát a kapcsolódást a GP120-hoz, mert ő köt oda. per os felh: terápiarezisztens HIV-fertőzöttek, adás előtt vírus tropizmusát meg kell határozni (T-tropikus másik koreceptort használnak és vannak kevertek is)

raltegravir gát a HIV genom beép a gazdasejt gén-be, fkin: per os, felh: más antiretrovirális szerre refrakter HIV-fertőzésre kombinációban

**2.a,nukleozid, nukleotid típusú reverz transzkriptáz enzim gátlók**

hatásmech: gazdasejt kinázai alakítják aktív trifoszfát formává, kompetitiv gátolják a virális reverz-transzkripátzt, láncterminátorok, virusfertőzött és ép sejtekben is felhalmozódnak (toxicitás) sok mh, mitokondriális toxicitás: laktátacidózis, májelégtelenség, zsírmáj, pancreatitis, fejfájás, anorexia, hányinger, bőrkiütés, rezisztencia gyors, gyakori, reverz transzkriptáz mutáció: csak kombinációban lamivudin: hepatitis B ellen is, jól tolerálható abacavir:bizonyos HLA típus esetén halálos kimenetelű hiperszenzitiv reakció lehet emtricitabin:kevés mh tenofovir:nukleotid típusú (többi nukleozid), legkevésbé mtk toxikus, hepatitis B terápiában is használják, mh: vesetoxicitás (prox.tub-ban feldúsul) zidovudin:sok kombináció része, szinergista lamivudinnal, abacavirrel. Mh: csontvelődepresszió, anémia, neutropénia **toxikusabbak:** didanosin:mh: perifériás neuropátia, pancreatitis, stavudin:izületi fájd, lipidszintek↑, perif neuropátia

**2.b,nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók**

efavirenz, nevirapin, etravirin nincs foszforilációs lépés, RT katalitikus helyének közelében kötődnek (nincs P-ilációs lépés), konform-vált: inaktiváció. rezisztencia gyors, RT mutációja→ csak kombinációban, nincs keresztrezisztencia NRTI szerekkel. csoportspec mh: bőrkiütés (enyhétől életveszélyesig), efavirenz: KIR-tünetek, teratogén, lipodystrófia, nevirapin: potenciálisan életveszélyes hepatotoxicitás ritkán

CYP3A4 metabol: interakciók

**3.integráz gátló** raltegravir

**4.proteáz-gátlók**

hatás: HIV-proteáz gátlása. a gag-pol fehérje hasítása nem következik be strukturálisan és funkcionálisan aktív fehérjékké reziszt: proteáz vagy a gag-pol fehérje hasítási helyének mutációja csoportspec mh-ok: hiperglikémia, inzulin rezisztencia, zsíreloszlási zavar (háton bivalypúp, hasi felhalmozódás, mellmegnagyobbodás), hiperlipidémia, csontbetegségek, hepatotoxicitás, GI panaszok inter: CYP3A4-en metabolizálódnak, UGT1A1 gátlás (atazanavir, indinavir) **széleskörűen használt:** lopinavir:alacsony dózisú ritonavirrel adni, mert gyorsan bomlik atazanavir:napi 1x, lipidprofilváltozás legkevésbé, fosamprenavir:prodrug, elnyújtott hatású. darunavir:2.generációs, rezisztens HIV-fertőzésben is hat, nelfinavir:jól tolerálható ritonavir:ma már csak hatásfokozó **súlyosabb mh-ok:** saquinavir, tipranavir: több, súlyosabb mh felh: HAART kombinációs kezelés: hatékonyabb, mutációt toxicitást kivédi 1.HIV-kezelés: HAART protokoll: két nukleotid RT gátló + nem nukleozid szer vagy ritonavirrel hatásfokozott proteázgátló 2.postexpoziciós profilaxis: 72h-n belül megelőzhető a baj (nővér fertőzött vérrel megszúrja magát) 2NRTI + PI 4 héten keresztül 3.vertikális transzmisszió (anya-magzat): terhes nő HAART, vagy 28.hetétől zidovudin infúzió szülésig és szülés alatt, újszülöttnek zidovudin, nevirapin + lamivudin 6 hétig. Császármetszés, szoptatás mellőzése.

**III/59 citotoxikus daganatellenes szerek**

Nincs kül a daganatos és normál sejtek közt, csak mennyiségi. Kevés szelektív támadáspont: sok toxikus és mh.

**Daganatképződés (carcinogenezis)** többlépcsős folyamat

1.iniciáció: kijavítandó mutáció, fokozott osztódási hajlam. Karcinogének: kémiai, fizikai (UV), biológiai (vírus) 2.promóció: 5-10év, klonális prolferáció – premalignus elváltozás. Epigenetikus faktorok, kokarcinogének: úgy változtatják meg a sejt környezetét, hogy az kedvez a daganatos elváltozásnak. Magukban nem okoznak daganatot, de a meglévő mutáció hatását fokozzák. Legfontosabbak a hormonális tényezők, pl ösztrogén. További mutációk – többszörös genetikai hiba 3.transzformáció: malignus átalakulás. Egyetlen sejt „kulcs mutáció” löki át a daganat irányába 4.progresszó: klinikai daganat kialakulása. Daganatos sejtek genetikai állománya instabil, további mutációk keletkeznek, heterogenitás. Nem egy szerrel kell kezelni, mert egyes szerekre némely sejt … lehet **malignus mutációs helyek:** proto-onkogének – onkogén aktiváció (domiáns), tumorszuppresszor gének – ↓funkció (recesszív), DNS repair – károsodás

**Tumorszuppresszor gének szerepe:** sejtciklusban két fontos ellenőrzési hely: G1 – S, G2 – M átmenet. Ha jó az átírás, a TS gének aktiválódnak, folytatódhat a sejtciklus. Ha olyan sok a hiba, hogy nem lehet kijavítani, apoptózis lesz.

**malignus tulajdonságok:** kontrolálatlan osztódás (hiba a sejtciklus szabályozásában, hiba az apoptotikus programban), dedifferenciálódás (funkcióvesztés, nagy mutációs ráta), Erősen dedifferenciáltak nagyon gyorsan képeznek áttétet, gyorsan terjednek (nagy malignitású), szereink őket jobban pusztítják, alacsony malignitású, lassan növekvő sejtekkel sokáig lehet élni, de szereink ezekre kevéssé hatnak, agresszív terápiát kell alkalmazni, invazív tulajdonság (kontakt gátlás megszűnik, metalloproteázok termelésével mátrixot lebontják, belenő a környező szövetekbe: invázió, angiogén faktorok termelésével saját maguk vérellátására kényszerítik a szervezetet), metastasis képzés: szöveti szabályozás elvesztése, vérkeringésbe kerülve bizonyos helyeken távoli áttétet, másodlagos tumort képeznek.

**Tumor növekedés:** exponenciális fázis: sejtduplázódás, solid tumorok esetén csak a korai szakaszban. Növekedés alatt lelassul, mert kinövi a vérellátást, nem jut elég tápanyaghoz, belsejében oxigénhiány miatt nekrózis is lehet. A daganat sejtjei lehetnek különböző féle képpen differenciálódottak lelassult növekedés fázisa: A frakció: növekedési frakció. Ezekre hatnak a szerek B frakció: átmenetileg nyugvó sejtek. Pihenés után gyorsan újra osztódni képesek, és regenerálják a daganatot C frakció: véglegesen nyugvó sejtek. Csak a tumor tömegéhez járulnak hozzá.

kúratív kezelés: ismételt adagolás a regeneráció fázisában, beteg meggyógyulhat

adjuváns kezelés: pl sebészivel kemoterápia kombinált, beteg meggyógyulhat

palliatív kezelés: későn kezdett kezelés, előrehaladott daganatoknál két ciklus közt visszanő, beteg meghal, de a kezelés meghosszabbítja az életet, életminőség javul.

**lokális terápia:** sebészi, de mikrometastasisok! besugárzással kombinálják

**szisztémás-:** kemoterápia (tox) hormonterápia (sztat), regressziót indukálhat, daganat méretét kevéssé↓) biológiai- (citosztatikus, növekedési-, angiogén faktorok gátlása)

**szisztémás terápia alkalmazása:** önálló (indukciós: daganat eltűntetése a cél, konszolidációs: már daganat nem látszik, mikrometasztázisok ellen, fenntartó: nem tünt el a daganat tartósan, de palliativ fenntartani próbáljuk az előnyt) adjuváns kezelés (lokálissal kombinálva) sebészi + kemoterápia neoadjuváns kezelés: műtét előtt kemoterápiás lökés, visszafejlődöttet műtik ki, kevéssé sértik meg a környező szöveteket.

**terápia alapelvei:** korai agresszív kezelés, helyi- a daganat fő tömegének eltávolítására szisztémás- a mikroáttétek elpusztítására

**adagolsási protokollok:** intermittáló nagy dózisok (daganatot a növekvő fázisban kapják el), de normál szövet (pl csontvelő) regenerációjára időt kell hagyni a saját védekezőképesség megtartásához – rescue (gyorsítja a csontvelő regenerációt), ismételt adagolás a tumor regenerációja alatt, nagyobb növekedési frakció – érzékenyebb a kezelésre, tumorsejt-szám csökkenés

**szerek:** citotoxikus (antimetabolitok, alkilálók, platinálók, topoizomeráz-gátlók, mitotikus orsóra hatók)

* intenzíven osztódó sejteket pusztítják, drámai pusztulást idéznek elő
* hátrány / mh: normális gyorsan osztódó sejteket is pusztítják: bélhámsejt: hasmenés, szájnyh: fekélyek, csv: vérképzési zavarok, ivarsejtek: sterilitás, embriotoxikus, hajhagyma: hajhullás,
* kemoszenz trigger zónára hatnak: hányinger, hányás

citosztatikus (hormonterápia, citokinterápia, biológiai-)

* sejtek növekedését gátolják, jó esetben regresszió
* előny: kevesebb mh, hosszútávon azért van
* hátrány: abbahagyva kiújulhat a daganat

**citotoxikus szerek**

fázis specifiks szerek: **S**-fázis specifikus (DNS-szintézis gátló antimetabolitok) **G2**-fázis specifikus (bleomycin), **M**-fázis specifikus (alkiláló szerek) ciklus specifikus szerek – alkiláló szerek nem-ciklus specifikusak – besugárzás, purinok egyéb tényezők:

gyorsabb-, lassabb aktiváció, kevésbé hatékony DNS repair

**1.antimetabolitok**

**hatás:** citotoxikus, nukleotid bázis / nukleozid vagy folát analógok, Nu-sav szintézisbe avatkoznak be, nukleozid / nukleotid / nukleinsav szintézis gátlás, apoptózis indukció, S-fázis specifikus hatás **rezisztencia: ↓**felvétel a daganatsejtbe, ↓aktiváció, ↑inaktiváció, target vált, kerülőutak aktivációja, apoptózis elmaradása

**1.a, purin antimetabolitok:** thioganin, 6-mercaptopurin, **azathioprin** (immunszuppr)

hatás: lymfociták nem tudnak kerülő utakat kialakítani, ezért lymfómákban jók, de novo purin szintézis gátlása

tox, mh: csv-kár, hányinger, hányás (mérgekre reflex), májkárosodás, mucosa károsodások, szájnyh gyulladások, hajhullás (reverz), ivarsejtek károsodása, terhességben embriotox, sterilitás, sok elhalt tumorsejtből purin felszabadul, húgysavvá bomlik, xantin-oxidázon metabolizálódik a szer is, és a purin is, kevés lesz az enzim, ezért köszvényellenes szereket kell mellé adni. felh: leukémiák, immunszupr

**fludarabin** mech átalakulás nukleotiddá, ribonukleotid-reduktáz, DNS/RNS-polimeráz gátlás, S-fázis specifikus mh: csv-kár, neurotoxi

**1.b, folsav antagonisták**

folsav egy C-atomos darabokat (formil) szállít pirimidin (timidin) szintézishez, folát analógok: **raltitrexed** mech: aktív trp, poliglutamiláció, TimidilátSzintetáz gátlás, timidilát hiányos apoptózis, S-fázis specifikus hatás tox: csv-kár, hányinger… **pemetrexed**

hatás: aktív trp, poliglutamiláció tox: csv károsodás - folsav és B12vit pótlás, hányinger, hányás, hasmenés, bőrkiütés

alkalmazás: nem kissejtes tüdődaganat (jobbik), szélses spektkrumú, folsav szintézis mindhárom enzimét gátolja

**metothrexat:** mech: DHF-reduktáz enzim specifikus gátlója. Folsav aktív trp-erével jut a sejtbe, ott kumulálódik, timidilát szintézist gátolja, hiányában apoptózis lesz. S-fázis specifikus hatás reziszt: folát trp módosul, ↓felvétel a sejtbe, nagy dózisú terápiában passzív diffúzióval mégis bejut. Tox: csv-károsítás, **leukovorin** (toxicitást csökkenti) rescue foláttrp-el bejut ép sejtekbe (redukált folát), hányinger, hányás, hajhullás, vesekárosodás, májkárosodás, neurotoxicitás (intratekálisan: agykamrákba adva meningeális leukémiában), tüdőfibrózis

alkalmazás: vérképzőszervi-, solidtumorok…**széles spektrumú**

**1.c, pirimidin analógok**

**5-fluorouracil, per os analógjai: capecitabin, tegafur** irrev TimidilátSzintetáz gátlás – **leukovorin** augmentáció (gyógyszer hatását fokozza) tox, mh: kisereket, bőrt károsítják, mucositis, stomatitis, hasmenés, kéz-láb szindróma (gyulladás, hideg vízbe téve csökkenthető), csv károsodás **cytarabin** DNS-polimeráz gátlás, beépül a DNS-be és láncteminációt okoz tox: csv kár, hányinger, hányás, neurotox **gemcytabin** DNS-polimeráz gátlás, lánctermináció tox: csv kár

**1.d, egyéb antimetabolitok**

**hydroxycarbamid** ribonukleotid-reduktáz gátlás, tox: csv kár

**2. DNS károsító szerek**

**2.a, alkiláló szerek**

**hatás:** kém kötnek makromolekulákhoz, 1-2-több aktív csoportot tart (mono-, bi-, polifunkciós), keresztkötés – lánctörés (bifunkciós), hibás bázispárosodás (mono-) mutagén, ma már kevéssé használják, bázis lehasadása – lánctörések, apoptózis indukció

**rezi:** fokozott inaktiváció – glutation, fokozott repair, apoptózis elmaradása

**mustárglikozidok:** cyclophosphamid, ifosfamid

bifunkciós alkiláló szerek, keresztkötést okoz a DNS láncok közt, hatáshoz aktiválódni kell májban (OH-lációval, Cyp 450 katalizálja, transzportformában célsejthez jut, ott vagy exonukleáz hatására foszfamid mustár szabadul fel a molekulából, ez károsít, vagy aldehid dehidrogenáztól inaktiválódik. Aldehid dehidrogenáz gátlásával citotoxicitás növelhető.

toxicitás: Melléktermékként akrolein keletkezik, citotox nincs hatása, de toxikus, hemorrhagiás cisztitiszt okoz a húgyhólyagban. Neurotoxicitást okoz másik toxikus metabolit: klór-acetaldehid) csontvelőkárosodás, hányinger

estramustin alkiláló csop-t ösztrogén molekulához kötötték (trp céllal), ösztrogén gazdag szervekben halmozódnak fel (emlő, prosztata)

toxicitás: emlőmegnagyobbodás, szexuális diszfunkció

carmustin, fotemustin gyosan jut a KIR-be (agydaganatra), bifunkciós alkiláló, tox: csv-károsodás, erős emetogén

streptozotocin glukózhoz kapcsolt monofunkciós alkiláló (pankreas béta sejtekbe glukóztrp-tal jut be, tox: vesekár, diabetogén

dacarbazin, temozolomid monofunkciós metiláló, mutagén hatás – másodlagos daganatok tox: csv-károsodás, hányinger-hányás

**daganatellenes AB:** mitomycin polifunkciós alkiláló AB – keresztkötések, szabadgyök képzés – lánctörések – apoptózist indukál tox: csv-károsodás, hányinger

**DNS interkaláló AB:** bleomycin vas ionok komplexálása DNS kettőslánc közé épülnek be, szabadgyök-képzés, lánctörések, tox: kevéssé csv károsító, de tüdőkárosodás (pneumonitis, fibrosis) – kumulativ, allergiás reakciók – bőrkiütés alkalm: heredaganat

**2.b, platináló vegyületek**

cisplatin, carboplatin, oxaliplatin DNS ugyanazon láncon okoz keresztkötéseket. hatáshoz fontos cisz jellegű leváló csoport

DNS hozzáférhetése csökken (DNS / RNS szintézis károsodás) – apoptózis indukálódik toxicitás: fehérjék platinálása miatt, nagyon erős emetogén – akut és megkésett hányás (cisplatin) nem okoz jelentős csv-károsodást, de vesekárosodás (sok folyadék kell, hogy ne koncentrálódjon be a vesében), halláskárosodás neurotoxicitás

**2.c, topoizomeráz enzim gátlók**

* t.i I: DNS egyik szárát vágja el, be tud tekeredni a másik lánc, buborékot képez a transzkripcióhoz
* t.i II. mindkét DNS szálat elvágja, DNS szuprespirálok képz-ben jelentős, a vágás helyén egy másik DNS-t áthúz, így tud feltekeredni

**campotecinek (növ-i):** irinotecan, topotecan topo I gátlás – egyes lánctörések, transzkripció és replikáció gátlás tox: súlyos hasmenés (korai, megkésett 1-2 nappal a terápia után sokáig fennáll)

csv-károsodás

**antraciklinek – AB-ok:** doxorubicin, daunorubicin, epirubicun, idarubicin, mitoxantron

topo-II gátlás – kettős lánctörések, mh: vaskelátor, szabadgyököt képez (dexrazoxannal mérsékelhető), az károsítja a fehérjéket, ezért kardiotoxikusak (lehet kumulatív, dózisfüggő). Csv-károsodás

**podophyllinek:** etoposid topo II gátlás – kettős lánctörések, apoptózis indukció tox: csv-kár

**2.d, mitotikus orsókra ható szerek**

vincristin, vinblastin, viorelbin

(metafázisban alakulnak, kromoszómákat széthúzzák az utódsejtekbe) béta-tubulin dimerek megkötése, tubulin polimerizáció gátlás tox: neorotox (axonális trp tubulusok is károsodnak), csv-károsodás

**taxánok:** paclitaxel, docetaxel

tubulusokat nem engedik depolimerizálódni, polimerizációt fokozzák

tox: csv-kár, neurotox, allergiás reakció

**III/60 citosztatikus hatású daganatellenes szerek**

Nincs kül a daganatos és normál sejtek közt, csak mennyiségi. Kevés szelektív támadáspont: sok toxikus és mh.

**Daganatképződés (carcinogenezis)** többlépcsős folyamat

1.iniciáció: kijavítandó mutáció, fokozott osztódási hajlam. Karcinogének: kémiai, fizikai (UV), biológiai (vírus) 2.promóció: 5-10év, klonális prolferáció – premalignus elváltozás. Epigenetikus faktorok, kokarcinogének: úgy változtatják meg a sejt környezetét, hogy az kedvez a daganatos elváltozásnak. Magukban nem okoznak daganatot, de a meglévő mutáció hatását fokozzák. Legfontosabbak a hormonális tényezők, pl ösztrogén. További mutációk – többszörös genetikai hiba 3.transzformáció: malignus átalakulás. Egyetlen sejt „kulcs mutáció” löki át a daganat irányába 4.progresszó: klinikai daganat kialakulása. Daganatos sejtek genetikai állománya instabil, további mutációk keletkeznek, heterogenitás. Nem egy szerrel kell kezelni, mert egyes szerekre némely sejt … lehet **malignus mutációs helyek:** proto-onkogének – onkogén aktiváció (domiáns), tumorszuppresszor gének – ↓funkció (recesszív), DNS repair – károsodás

**Tumorszuppresszor gének szerepe:** sejtciklusban két fontos ellenőrzési hely: G1 – S, G2 – M átmenet. Ha jó az átírás, a TS gének aktiválódnak, folytatódhat a sejtciklus. Ha olyan sok a hiba, hogy nem lehet kijavítani, apoptózis lesz.

**malignus tulajdonságok:** kontrolálatlan osztódás (hiba a sejtciklus szabályozásában, hiba az apoptotikus programban), dedifferenciálódás (funkcióvesztés, nagy mutációs ráta), Erősen dedifferenciáltak nagyon gyorsan képeznek áttétet, gyorsan terjednek (nagy malignitású), szereink őket jobban pusztítják, alacsony malignitású, lassan növekvő sejtekkel sokáig lehet élni, de szereink ezekre kevéssé hatnak, agresszív terápiát kell alkalmazni, invazív tulajdonság (kontakt gátlás megszűnik, metalloproteázok termelésével mátrixot lebontják, belenő a környező szövetekbe: invázió, angiogén faktorok termelésével saját maguk vérellátására kényszerítik a szervezetet), metastasis képzés: szöveti szabályozás elvesztése, vérkeringésbe kerülve bizonyos helyeken távoli áttétet, másodlagos tumort képeznek.

**Tumor növekedés:** exponenciális fázis: sejtduplázódás, solid tumorok esetén csak a korai szakaszban. Növekedés alatt lelassul, mert kinövi a vérellátást, nem jut elég tápanyaghoz, belsejében oxigénhiány miatt nekrózis is lehet. A daganat sejtjei lehetnek különböző féle képpen differenciálódottak lelassult növekedés fázisa: A frakció: növekedési frakció. Ezekre hatnak a szerek B frakció: átmenetileg nyugvó sejtek. Pihenés után gyorsan újra osztódni képesek, és regenerálják a daganatot C frakció: véglegesen nyugvó sejtek. Csak a tumor tömegéhez járulnak hozzá.

kúratív kezelés: ismételt adagolás a regeneráció fázisában, beteg meggyógyulhat

adjuváns kezelés: pl sebészivel kemoterápia kombinált, beteg meggyógyulhat

palliatív kezelés: későn kezdett kezelés, előrehaladott daganatoknál két ciklus közt visszanő, beteg meghal, de a kezelés meghosszabbítja az életet, életminőség javul.

**lokális terápia:** sebészi, de mikrometastasisok! besugárzással kombinálják

**szisztémás-:** kemoterápia (tox) hormonterápia (sztat), regressziót indukálhat, daganat méretét kevéssé↓) biológiai- (citosztatikus, növekedési-, angiogén faktorok gátlása)

**szisztémás terápia alkalmazása:** önálló (indukciós: daganat eltűntetése a cél, konszolidációs: már daganat nem látszik, mikrometasztázisok ellen, fenntartó: nem tünt el a daganat tartósan, de palliativ fenntartani próbáljuk az előnyt) adjuváns kezelés (lokálissal kombinálva) sebészi + kemoterápia neoadjuváns kezelés: műtét előtt kemoterápiás lökés, visszafejlődöttet műtik ki, kevéssé sértik meg a környező szöveteket.

**terápia alapelvei:** korai agresszív kezelés, helyi- a daganat fő tömegének eltávolítására szisztémás- a mikroáttétek elpusztítására

**adagolsási protokollok:** intermittáló nagy dózisok (daganatot a növekvő fázisban kapják el), de normál szövet (pl csontvelő) regenerációjára időt kell hagyni a saját védekezőképesség megtartásához – rescue (gyorsítja a csontvelő regenerációt), ismételt adagolás a tumor regenerációja alatt, nagyobb növekedési frakció – érzékenyebb a kezelésre, tumorsejt-szám csökkenés

**szerek:** citotoxikus (antimetabolitok, alkilálók, platinálók, topoizomeráz-gátlók, mitotikus orsóra hatók)

* intenzíven osztódó sejteket pusztítják, drámai pusztulást idéznek elő
* hátrány / mh: normális gyorsan osztódó sejteket is pusztítják: bélhámsejt: hasmenés, szájnyh: fekélyek, csv: vérképzési zavarok, ivarsejtek: sterilitás, embriotoxikus, hajhagyma: hajhullás,
* kemoszenz trigger zónára hatnak: hányinger, hányás

citosztatikus (hormonterápia, citokinterápia, biológiai-)

* sejtek növekedését gátolják, jó esetben regresszió
* előny: kevesebb mh, hosszútávon azért van

hátrány: abbahagyva kiújulhat a

**citosztatikus szerek**

**1.hormonterápia**

hormonfüggő szövetekből kinőttre (emlő: ösztrogén, prosztata: tesztoszteron), hormonreceptrot expresszáló daganatokra, citosztatikus hatás, proliferációt gátolják, később esetleg apoptótikus, növekedés gátlás és/vagy apoptózis indukció – tartós kezelés kell tox: kevesebb a citotoxikus szereknél, krónikus kezelésben problémás alkalm: kemoterápiával kombinálva, adjuváns terápia (emlődaganat eltávolítása után kiújulás csökk-re), palliatív célból terjedést gátolni reziszt: hormonérzékenység csökk

**szerek:** gesztagének, antiösztrogének (parciális ösztrogén agonisták, emlődaganatban posztmenopauzában), aromatáz gátlók (ösztrogén termelődés végső fázisát gátolják posztmenopauzában), LHRH analógok (deszenzitizálódnak a ………….hormonszint csökken), antiandrogének, glukokortikoidok (nagy dózisban direkt limfotoxikusak, limfoid daganatokban kiegészítő, egyéb daganatokban palliatív)

**2.citokin terápia**

immunmoduláns terápia: citokinek fokozzák az immunrendszer működését, interferon alfa – makrofágok, NK-sejtek aktivitását fokozza, direkt antiproliferativ hatás (limfómák, leukémiák) mh: influenza-szerű tünetek (paracetamollal↓), leukopenia aldesleukin – IL-2 – fokozott Tc és NK-sejt aktivitás, mh: súlyos hipotónia, vaszkuláris permeabilitás megnő, tüdőödéma, szívinfarktus, stroke (vesesejtes c, melanoma)

**3.biológiai terápia**

speciális, célzott kezelés, malignus transzformációban fontos szabályozási útvonalakat gátolnak, szelektivitás: normál szövetekben a redundáns növekedési, osztódási útvonalak kompenzálják a gátlást, de a tumornál a proliferációs útvonal daganatsejtekben gátolva apoptózist indukál, csak a betegek egy részére hatékony (mutációra pozitív), tartós eredményre tartós kezelés kell, különben újra növekedik a daganat

**3.a, növekedési faktor útvonal gátlók**

cetuximab, panitumumab antitestek, nagy molekulák, rp-hoz kötődve gátolják a növ-i faktor kötődését, ezáltal az útvonalat erlotinib (ATP-analóg), ahhoz kötődve gátolja a kináz kötődést, foszforilációs kaszkádot trastuzumab (HER-2 rp emlődaganatban túlexpresszálódik és fokozza más növ-i faktorok aktivitását, ezt antagonizálja a trastuzumab) mh: bőrkiütések (minél több, annál hatékonyabb a terápia), hasmenés, kardiotoxicitás

**BCR-ABL kináz gátlók:** imatinib, nilotinib, dasatinib

ezeket a kinázokat csak a tumorok képzik (krónikus mieloid leukémia) folyamatosan aktív, szabályozási mechanizmusok alól kikerülve proliferál. spektrum: BCR-ABL kináz, PDGF-R kináz, ATP-analóg tirozin-kináz gátlók, proliferáció gátlás addig tart, amig a gyszert szedi a beteg, mh: ödéma, hányinger, bőrkiütések

**multi-kináz gátlók:** sunitinib, sorafenib

ATP analóg tirozin-kináz gátlók, csak nem szelektívek egyes kinázokra, angiogenezis gátlás

**3.b, angiogenezis gátlók**

bevacizumab antitest (vaszkuláris epietel növ faktor ellen), hipoxiás sejtek termelik, csökken a vaszkuláris permeabilitás, csökkent intersticiális nyomás, szerek jobb penetrációja a tumorba mh: alvadási zavar – vérzés (gyomorvérzés), trombózis, hipertónia, szívelégtelenség, proteinuria, sebgyógyulás gátlása

**proteaszóma-gátlók:** bortezomib

**3.c, tumor antigén elleni antitestek**

alemtuzmab, rituximab, ibritumomab tumorok felszíni antigénjeit kötik, komplement aktiváció, – citotoxikus hatás

**III/61 Toxikológiai alapfogalmak, toxikológia módszertana és gyakorlati alkalmazásának területei. Toxikológia a gyógyszerfejlesztésben. Gyógyszerek környezeti toxikológiája. Farmakoviglilancia:** mh-ok figyelése spontán bejelentés alapján. eszközei: info gyűjtés (törzskönyvezés után) cselekvés (módosítás az előírásban, visszavonás)

**Toxikológia**

**Gyszerek, mint xenobiotikumok** (minden nem endogén anyag) mh - terápiás konc-ban toxikus hatás – túldozírozás (klinikai toxikológia) környezeti hatás (ivóvízben, Dunában nagy konc-ban vannak gyógyszeranyagok)

**tudományterületei:** klinikai toxikológia: gyszereket, vegyületeket akut-krónikus mérgezéseit vizsgál analitikai igazságügyi-: alkoholmennyiség, kábítószermennyiség klinikai analitika: leggyakrabban „vészhelyzetet” okozó szerek: etanol, BDZ, paracetamol, ASA, ibuprofen, SSRI, TCA

**Interdiszciplináris tudomány:** környezeti, élelmiszer-biztonság, munkavédelmi, gyszerfejlesztés – reguláció (alapos toxikológiai kivizsgálás minden gyógyszerre)

hatóságok: OGYI, OÉTI, Környezetvédelmi, Fogyasztásvédelmi, Állateü, Munkavédelm, Igaszságügyi

**toxikus hatás kategorizálása:** lokális: korrozív hatás, izgatja a légutakat szisztémás: célszerv időtartam: reverz / irreverz tünet: akut, krónikus, karcinogén, teratogén toxikológia jellemzés: funkcionális (tünet pl rángatózás), morfológiai (boncolással), epidemiológiai (pl dohányzó hamarabb hal meg…) rp-specificitás: rp van (gomba, kígyóméreg), nem specifikus (lipid peroxidáció)

**toxikus hatás kvantitativ jellemzése:** egy xenobiotikum veszélyessége függ: a toxicitástól (LD50) az expozíciótól (mennyiség, milyen gyakran, milyen sokáig, hogyan jut be) a károsító hatás elháríthatóságától (mekkora a kockázata a mérgezés kialakulásának)

LD 50: beadott gyszertől hány % hal meg: kumulativ. előszőr a legérzékenyebb hal meg, végén a legellenállóbb.

**Biztonságos érték mennyi?**

felvesznek dózis-hatás görbét, az a pont, ahol már kimutatható valami: LOAEL (legkisebb szignifikáns hatás)

NOAEL (valószínűleg nincs hatás: extrapolált érték) akut 24h, szubkrónikus, krónikus

ADI = NOAEL/100 (ez már biztosan biztonságos)

Ha nincs akkor a fogyasztási limit, pld élelem festék 2g/kg

**klasszifikáció ez alapján:**

szupertoxikus: 5mg-nál kevesebb

extrém toxikus: 5-50mg

igen toxikus: 0,5-5g

mérsékelten: 5-15g

gyakorlatilag nem toxikus: kevesebb 15g / kg

hogyan: 40-50 állat táplálékba keverve max 2hét

nézik: testsúly, táplálék fogyás, viselkedés…..

**toxikológia / farmakológia**

dózis: farmakológia: dózis ismert, toxikológia: dózist ki kell találni (mennyi ólmot lélegzett be)

adagolás: f: per os, t: alternatív módon

terápiás szint: f: dózis-hatás görbén kp-en van, t: dózis-hatás görbe elején van vagy végén (biztonságos / méreg)

**Toxikokinetika**

gyakran nem per os, hanem szervezetben alakul toxikussá

**metabolizáció és trp mint védekezés:** kipumpál / metabolizál

**metabol potenciális káros szerepe a toxicitásban:** DNS károsítás (karcinogén), aktív gyökképzés (lipidperoxidáció, oxidatív stressz), enzimindukálás, kovalens adduktum fehérjével (irrev blokkol, vagy autoimmun)

bioaktivációkra példák: paracetamol, amygdalin, methoxyflurane (toxikus F-) fémek, CN- felsabadulás

**szelektív felhalmozódás szerepe a toxicitásban**

máj/vese: nagy véráramlás és nagy kapilláris ablakok – protein kötött toxikánsok is belépnek

szelektív trp: pld Cys-Hg-CYs komplex

szelektíven felhalmozódik a sejtorganellumokban (bázikus vegyületek savas lizoszómában felhalmozódnak, mtk: lokál anesztetikum, mtk két fala közt nagy a negatív feszültség, felhalmozódnak, szétpukkan. Bőr: keratin SH gazdag fémionokat köt)

**toxikus hatást módosító tényezők:** állatfaj, nem, kor, táplálkozás: aktiválja a metabolizáló enzimeket (barbecue, koffein), vegáknak lassabb a metabolizmusa pl amidazophen, protein-szegény táplálék csökkenti a CCl4 karcinogenitását, de paracetamol toxicitása nő , kövér egerek érzékenyebbek (zsírraktár) betegség: asztmások érzékenyebbek SO2-re, genetikai prediszpozició

**Hatásmechanizmusok**

nem rp specifikus: szabadgyök képzésen át (kovalens kötés, Ca trp gátlás, SH-csoport, membrán károsodás), sejtenergia termelés blokkolás, Ca-konc ic növekedése rp specifikus út

**Rp specifikus toxinok:**

toxinok amik enzimek (botulin toxin) nagyon kis konc-ban mérgeznek

anthrax toxin (mitogén aktivált protein kináz-kináz)

ricin toxin (riboszómát bontja le)

kígyóméreg (nem specifikus proteáz)

szelektív rp és enzim és csatorna gátlók

1.rp: strycnin-gly rp, atropin – muszkarin rp, ólom – Ach, ergotoxinok – 5HT2 rp

2.enzim: ChE blokkolók

3.csatorna: Tetradotoxin, skorpió-toxin – Na-csatorna

4.mikrotubulus

**III/62.** **Toxikológiai hatásmechanizmusok**

rp specifikus / nem rp specifikus toxinok

**nem rp specifikus**

szabadgyök képzésen át

lipidperoxidáció (CCl4, alloxán),

H2O2 képződés→

SH csoport→ diszulfid-híd (Ca-ATP-áz: Ca-trp blokk, glic-3-foszfatáz, DNS-metiláló enzimek, Tyr-foszfatáz), oxidat légzési lánc blokk

védelelm: enzimatikus (glutation peroxidáz, kataláz)

sejtenergia termelés blokkolás mtk károsodás – ATP termelés csökk: CN-

ic Ca-konc növekedés

**rp specifikus**

**sejtenergia blokkolás**

CN-, CO

**CN-:**

elterjedt (levegő, dohány, juice, barackmag…),

minden emlősben van rhodonase enzim ami bontja.

LD50: 1mg/kg,

Cytochrom a3-t blokkolja

tünet: légszomj, tachycardia

terápia: amyl nitrit, Na-nitrit (Hgb Fe2-t Fe3-má oxidálja, MetHgb lesz, ami elvonja a CN-t a szövetektől. Csak nagyon súlyos esetben, tuti biztos diagnózis esetén!!! Na-tioszulfát: rhodonase műk-hez kell, magában ártalmatlan

**CO:**

levegő, dohány, szerves égések, bánya, fűtés

carboxiHgb-t képez

terápia: oxigén + agyödéma csökk (kiseg): diuretikum (túlélő is maradandó kár lehet)

**ic Ca-szint növekedés**

**útja:**

Glutamát csatornán át, vanilioid csatornán át

új pórus – pl fémes Hg

ER-ből

Mtk-ból (alloxan)

Ca-ATP-áz gátlók (Cd, Vanadát)

**miért gond:**

három alapvető összefüggő toxicitási folyamat:

energiakészlet kimerül – mtk uptake – szétkapcsol→ citrátkörben szabadgyök képz

összehúzódik, szekretál→ szabad Ca-nő: mtk Ca pumpál, ATP készlet lemerül

aktiválja a membrán lipáz hydrolitikus enzimeket – NOS aktivál - szabadgyök→ Fe oxidálás: ATP szintézis le

**azonnali sejtszintű következmények:**

reverzibilis morfológiai elváltozások:

abnormális metabolizmus (zsíracs),

abnormális proein feltekeredés

vakuolák (nem lebomlók – nem oldódó végtermék)

energiahiány: Na beáramlás és víz (ic ödéma)

mtk károsodás: anaerob metabol – sejt pH↓ - DNS összecsapzódik, RNS szintézis leáll

fokozott/csökkent aktivitás (pl fehérjeszintézis)

irreverzibilis:

apoptózis indukció (kaszpáz enzimrszer aktiválódás)

nekrózis (sejt megdagad, lizosz enzim felszab, kromatin összecsapódik, citoszkeleton lebomlik)

**Repair mechanizmusok:**

ic: SH regeneráló enzim, Lipid peroxid javító DNS repair, fémkötő protein indukció, Heat-shock protein

apoptózis: sérült sejt eltáv (immunrszer), sejt proliferáció, ec mátrix termelése (fibrózis)

**Rp specifikus toxinok**

fiziológiás rp aktiválás/blokkolás

toxinok amik enzimek

botulin toxin (Zn proteáz), anthrax toxin (Zn proteáz), ricin toxin (riboszómát bontja le), kígyóméreg (nem specifikus proteáz)

szelektív rp/enzim/csatorna blokkolók

Rp: strychnin-Glycin, Atropin-ACh, Pb-ACh, ergotoxinok-5HT2rp

Enzim: ACh-E blokkolók

Csatorna: Na-csat-tetradotoxin, skorpió toxinok

Mikrotubulus: phalloidin

**elsődleges károsítás következményei (szervezeti szint)**

DNS károsodás→ karcinogén (Inicializ: irrev DNS kár, sejtosztódással fixálódik. Promóció: reverz, dózisfüggő. Progresszió: mikroszk megfigyelhető jó/rosszindulatú)

onkogén aktiválás / tumorszupresszor gátlás, DNS-repair hiba, apoptózis gének hibája

**III/63 fémek toxikológiája és antidotumok**

**Nehézfémek**

**Cd:**

(Ni-Cd elem, kék festék, cigifüst, máj-vese étel)

könnyen felszív és akkumulál a növényekben, fel: 20-30év

vesében konc, Ca és Zn helyett kötődik, SH enzim blokk,

inhal: megöli a tüdő makrofágjait (emfizéma, ödéma), tüdőrák 8%

szisztémás: vesefunkció károsodás

kezelés: nincs

**As:**

dél-Mo-i kútvizek

jól felszív inhalálva, bőrön át is

akkumulálódik (máj, vese, csont, haj) fel: 10év metilált metabolitja még hosszabb T1/2

P-t imitál, instabil ATP keletk, szétkapcsol

akut tünet (gyilkosság, 100mg AsO3): alhasi fájdalom, rizslé hasmenés, aritmia, halál

krónikus (víz): izomgyengeség, körömben fehér vonal, feketeláb szindróma, rák

**Hg:**

lázmérő, amalgám, vulkán

jól felszívódik (szerves), rosszul (szervetlen)

SH csop: ACh hiány

inhalálva (extr nagy dóz) tüdőödéma, sztlen: proteinuria, szerves: KIR remegés

**Pb:**

puskagolyó, benzin, vízvezeték, konzerv, levegő, por, akkumlátor, festék

felnőtt 5%, gyerek 40%, inhal 50% szívódik fel, lassan beépül a csontokba, fel: 20év

Ca helyettesít: neuronális hatások, ↑vny,

**Fe:**

gyógyszeres túladagolás

ATPszupresszió és szabadgyök,

GI + érdilat + tejsavas acid + miokardiális szupresszió

**Tallium**

egyik legtoxikusabb, kesztyűn át is felszívódik

régen hangya és patkányírtó

K+ cserélődik – K/Na/ATPáz gátló

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **antidotum (kelátképző)** | **fém** | **adagolási mód** |
| dimercaprol | As, Pb, Hg (elemi) | im |
| DMSA | As, Pb, Hg | po |
| D-pencillamin | As. Pb. Hg | po |
| deferoxamin | Fe | iv,im,sc |
| CaEDTA | Pb | iv |
| Na-tioszulfát | CN |  |

**III/64 toxikológiai ellátás általános alapelvei. Nem-fémes anyagok toxikológiája**

**mibe halnak bele?**

légutak elzáródása, légzés leállás

hipotenzió, shock, arritmia

hipotermia (hőreguláció kikapcs pl alkohol)

celluláris hipoxia (CO, CO2, CN)

görcsök (légzőizom rgiditás), fulladás

vese: acidózis, hiperKalémia

**ellátás**

1.infó gyűjtés (mit, mikor, mennyit, hogyan) 2.légzés biztosítása (nyelv, hányadék, intubálás) 3.dekontaminálás

ruha eltávolít, lemosás, gyomor: gyomormosás (30 percen belül), hánytatás nem ajánlott, **aktív szén!** (nem jó: alkohol, sav, nehézfém)

elimináció gyorsítása: vérperfúzió és dialízis, forszírozott diurézis, erős hashajtás

**spec antidotumok**

paracetamol – N-AcCystein

etilénglikol/Metanol – etanol, fomepizol

CO – O2

opioidok – naloxon

antikolinerg – fizosztigmin

kolinerg – atropin

metHb-émia – metilénkék

CN – Na-tioszulfát

vas – deferoxamin

Hg/As – BAL

Pb - CaEDTA

digoxin – Fab fragments

**peszticidek: (toxicitás lefelé nő)**

fungicid – gomba, herbicid – gyom, inszekticid – rovar, rodenticid – patkány egér (K-vit antagonista: warfarin)

**állati eredetű mérgek**

pók, kígyó, skorpió, csiga, darázs, gyík…pptd-ek keveréke

**mérgező növények**

hisztamin, szívglikozidok, Psy-litikumok, sy-mimetikumok, kurare, ricin

**Gyszerek, mint xenobiotikumok** (minden nem endogén anyag)

mh - terápiás konc-ban, toxikus hatás – túldozírozás (klinikai toxikológia)

**sejtenergia blokkolás (**CN-, CO)

**CN-:** elterjedt (levegő, dohány, juice, barackmag…), minden emlősben van rhodonase enzim ami bontja. LD50: 1mg/kg, Cytochrom a3-t blokkolja, tünet: légszomj, tachycardia terápia: amyl nitrit, Na-nitrit (Hgb Fe2-t Fe3-má oxidálja, MetHgb lesz, ami elvonja a CN-t a szövetektől. Csak nagyon súlyos esetben, tuti biztos diagnózis esetén!!! Na-tioszulfát: rhodonase műk-hez kell, magában ártalmatlan

**CO:** levegő, dohány, szerves égések, bánya, fűtés, carboxiHgb-t képez, terápia: ox + agyödéma↓(kiseg): diuretikum (túlélő is maradandó kár lehet)

**ic Ca-szint növekedés**

**útja:** Glutamát csatornán át, vanilioid csatornán át, új pórus – pl fémes Hg, ER-ből, Mtk-ból (alloxan), Ca-ATP-áz gátlók (Cd, Vanadát)

**miért gond:** három alapvető összefüggő toxicitási folyamat: energiakészlet kimerül – mtk uptake – szétkapcsol→ citrátkörben szabadgyök képz összehúzódik, szekretál→ szabad Ca-nő: mtk Ca pumpál, ATP készlet lemerül aktiválja a membrán lipáz hydrolitikus enzimeket – NOS aktivál - szabadgyök→ Fe oxidálás: ATP szintézis le

**azonnali sejtszintű következmények:** reverzibilis morfológiai elváltozások: abnormális metabolizmus (zsíracs), abnormális proein feltekeredés, vakuolák (nem lebomlók – nem oldódó végtermék), energiahiány: Na beáramlás és víz (ic ödéma), mtk károsodás: anaerob metabol – sejt pH↓ - DNS összecsapzódik, RNS szintézis leáll, fokozott/csökkent aktivitás (pl fehérjeszintézis) irreverzibilis: apoptózis indukció (kaszpáz enzimrszer aktiválódás), nekrózis (sejt megdagad, lizosz enzim felszab, kromatin összecsapódik, citoszkeleton lebomlik)

**Repair mechanizmusok:** ic: SH regeneráló enzim, Lipid peroxid javító DNS repair, fémkötő protein indukció, Heat-shock protein, apoptózis: sérült sejt eltáv (immunrszer), sejt proliferáció, ec mátrix termelése (fibrózis)

* **Rp specifikus toxinok**
* fiziológiás rp aktiválás/blokkolás
* toxinok amik enzimek
* botulin toxin (Zn proteáz), anthrax toxin (Zn proteáz), ricin toxin (riboszómát bontja le), kígyóméreg (nem specifikus proteáz)
* szelektív rp/enzim/csatorna blokkolók
* Rp: strychnin-Glycin, Atropin-ACh, Pb-ACh, ergotoxinok-5HT2rp
* Enzim: ACh-E blokkolók
* Csatorna: Na-csat-tetradotoxin, skorpió toxinok
* Mikrotubulus: phalloidin
* **elsődleges károsítás következményei (szervezeti szint)**
* DNS károsodás→ karcinogén (Inicializ: irrev DNS kár, sejtosztódással fixálódik. Promóció: reverz, dózisfüggő. Progresszió: mikroszk megfigyelhető jó/rosszindulatú)
* onkogén aktiválás / tumorszupresszor gátlás, DNS-repair hiba, apoptózis gének hibája

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **szervrendszer** | **akut hatás** | **krónikus hatás** |
| légzőrendszer | kögög, fullad, szorító érzés a mellben | emphysema, tüdőrák |
| vese | proteinuria, fokozott vizeletvesztés, akut veseleállás | csökkent GFR, krónikus veseleállás |
| neurológiai | fejfájás, kábultság, görcs, kóma | tanulási zavar, depresszió, hangulatvált, perif neuropátia |
| reproduktív rszer | terméketlenség, abortusz, teratogén | korai menopausa, here és petefészekrák |
| máj | megváltozott plazmafehérjék, kolesztázis | cirrhózis, májrák |
| keringési | arrythmiák, vny↓↑ | szívizomkárosodás, atherosclerozis, perif érszűkület |
| bőrgyógyászati | kiütés, viszket, vörösödés, megdagad | akne, hyper és hypopigmentáció, bőrrák |

**néhány ismert karcinogén célszerve:** alkohol: máj, nyelőcső, száüreg, hasnyálmirigy, dohányzás: tüdő, nyelőcső, hasnyálmirigy, vese, As: bőr, tüdő, máj, azbeszt: tüdő, mellhártya, Cd: csont, prosztata, PAH (policikl Ar-szh): bőr, tüdő

* fokozott / csökkent aktivitás→ görcs, arritmia, kóma
* szervezet homeosztázisa→ pH, vérzékenység, vny
* immunológiai változás