16: A gastrointestinalis és urogenitalis simaizomra ható szerek

-simaizmokat közvetlenül kontraháló szerek -> többnyire specifikus R-on hatnak

-G-prot.-hez kapcsolt 7-TM R-ok

-secunder messenger: IP3 -> DAG

-lehet cAMP-csökkenés is

-simaizomsejtek membránján közvetlen kationcsatornához kötött R-ok (P2X) izgatása -> depolarizáció -> összehúzódás hólyagon, d. deferensen, ereken

-neurotranszmitter, hormon spec. antagonizálása -> simaizomhatások akkor, ha endogén agonista jelen van

-atropin relaxálni fogja a GI simaizmokat, a bronchialis simaizmot, a hólyagot

-de a legtöbb érterületen nem befolyásolja a simaizomzatot, mert nincs jelen ACh!

Acetil-kolin és aminok

-ACh:

* neurotranszmitter
* PS idegek, pl. myentericus és submucosusból
* M3-R -> IP3 vagy M2-R -> adenilát-cikláz gátlás
* minden simaizmot kontrahál
* ép endothelen NO-mediált vasorelaxáció (M3 -> IP3 -> Ca -> NO-szintáz aktiváció)

-NA, A:

* neurotranszmitter, hormon
* S postggl. rostok, mv
* alfa1 -> IP3
* vasoconstrictio, GI sphincterek, m. dilatator pupillae összehúzódása
* méhsimaizomzat kontrakciója -> stresssz indukálta vetélés?
* kiserekben postjunctionalis alfa2

-5-HT:

* helyi hormon
* tct, enterochromaffin-sejtek, agyi neuronok
* érszűkítő, GI simaizomzat kontrakciója
* 5-HT1 -> adenilát cikláz gátlása
* -5-HT2 -> IP3
* ergotalkaloidok szeretoninR-okat izgatja

-hisztamin:

* helyi hormon
* hízó- és basophil sejtek
* H1 -> IP3
* GI és légúti simaizom kontrakciója

Lipidek

-prosztanoidok:

* prostaglandinok, TXA2
* localis hormonok
* sokféle ép és gyulladásos szövet
* EP1-R, EP3, FP, TP -> IP3
* számos simaizom kontrakciója
* kiemelendő az uterus

-leukotriének:

* localis hormonok
* sokféle ép és gyulladásos szövet
* cysLT1-R, LT2 -> IP3
* számos simaizom (bronchus) összehúzása

-PAF:

* jelentősége (asthmában) nincs tisztázva

Polipeptidek

-oxytocin:

* hormon
* agyalapi mirigy hátsó lebenye
* R -> IP3
* uterus simaizom- és emlő myoepithelsejtjeinek összehúzása

-angiotensin II:

* hormonszerű plazmafaktor
* vérplazma, érbelhártyához horgonyzott konvertáló enzim
* AT1-R -> IP3
* arteriolaszűkítés

-endotelinek:

* endothel termeli
* simaizomhatásokat okoz
* érsimaizomzatot kontrahálja
* ETA-R -> IP3

-tachykininek:

* SP, neurokinin A
* neuropeptidek
* enteralis és sensoros neuronok
* valószínűleg GI-traktus tónusának szabályozásában van szerepe
* kontrahálják a GI és húgyúti simaizomzatot
* IP3

-NPY:

* NA kotranszmittere
* postggl.-ris idegrostokban

ATP és származékai

-EC ATP P2X-en simaizomkontrakciót hoz létre

-adenozin P1-R -> hízósejtek közvetítésével kontrahálja a légúti simaizomzatot

-simaizom-relaxánsok: cAMPn vagy cGMPn át

-előfordul G protein -> K-csat. nyitás

-lehet IP3 -> Ca -> Ca-függő K-csat.

ACh- és aminok

-ACh:

* endothel eredetű NO-n keresztül

-A:

* ß2 -> adenilát cikláz aktiváció
* ér, bronchus és méhelernyedés

-hisztamin:

* éren dilatáció
* H1 -> eNOS aktiválás
* H2 -> adenilát cikláz aktiáció

NO

-neurotranszmitter, helyi hormon

-egyik legfontosabb endogén simaizom-relaxáns

-forrásai: érendothel (eNOS), neuronok (nNOS), aktivált macrophagok

-sphincterek, GI- és légúti simaizomzat, urethra, erekcióért felelős struktúrák ellazítása

-solubilis guanilát cikláz közvetlen aktiválása

ATP és származékai

-vegetatív és enteralis idegek

-P2Y-R -> K-csatorna nyitás

-zsigeri simaizmon NO és ATP közvetíti a „nem adrenerg, nem kolinerg” (NANC) idegek ingerlésével kiváltott elernyedést

Neuropeptidek

-vegetatív, sensoros és enteralis idegek

-VIP, PACAP

-gátló neurotranszmitter

-adenilát-cikláz aktiválása

-NO közvetíti

-CGRP szenzoros idegekből szabadul fel, erős értágító (cAMPn keresztül hat)

-tachykininek szenzoros neuropeptidek, értágító hatást az endothel közvetíti

Egyéb polipeptidek

-bradykinin:

* endothelfüggő értágító hatás
* szerep ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásában

Spasmolyticumok

-simaizmok spasmusait gátolják

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hatástani csoport | Vegyület | Terápiás felhasználás |
| paraszimpatolitikumok | atropin, propanthelin, butyl-scopolamin, methyl-homatropin, ipratropium | GI-spasmus, bronchustágítás |
| Ca-csatorna blokkolók | nifedipin | érsimaizom relaxálása, nem vascularis simaizomspasmusok |
|  | pinaverin | GI dysmotilitás |
| ß2-agonisták | terbutalin | bronchus- és uterussimaizom relaxálása |
| alfa-blokkolók | prazosin | vascularis és UG simaizom relaxálása |
| COX-gátlók | naproxen | dysmenorrhoea |
| LT-antagonisták | montelukast | antiasthmaticus |
| 5-LOX-gátlók | zileuton | antiasthmaticus |
| opioid GI motilitás gátlók | loperamid | diarrhoeae kezelése |
| foszfodiészteráz gátlók | theophyllin | bronchusrelaxáció |
| foszfodiészteráz V gátlói | sildenafil | erekciózavarok |
| prostaglandinok | alprostadil | erekciózavarok |
| nitrovasodilatatorok | gliceril-trinitrát, izoszorbit-mononitrát | ér- és nem vascularis simaizom relaxálása |

Papaverin

-általános simaizom-görcsoldó

-agyi véráramlás fokozására

-localis inj.-ban erekció elősegítésére

-hatásának számos összeteveője van (Ca-csatorna gátlás, foszfodiészteráz gátlás)

-MH:

* nagy adagban neg. szívhatások
* ectopiás ingerképzés növekedhet
* süllyeszti a vérnyomást
* májkárosító

-fokozza a KIR és a végtagok vérellátását

-csökkenti a GI és UG simaizomtónust

Drotaverin

-valószínűleg hatásos és biztonságos a GI és UG görcsök kezelésében

Méhkontrakciók kiváltására használt szerek

-oxytocin:

* hypophysis hátsó lebenyéből
* hypothalamusban szintetizálódik
* magzatban is termelődik
* polipeptid hormon
* szintetikusan előállítva gyógyszer
* nem terhes méhen és terhesség első 2 trimeszterében csekély hatás
* érzékenység rá szülés előtt, alatt és közvetlen utána a legnagyobb
* specifikus G-proteinhez kötött R-on hat
* ösztrogének fokozzák, gestagének csökkentik az érzékenységét
* oxytocin-R antagonsta (atosiban) gátolja a szülés alatti méhkontrakciót -> koraszülés ellen
* gyakoribbá és erősebbé teszi a méhkontrakciókat
* elernyedés -> köldökzsinór erei ne legyenek folyamatosan komprimálva
* nagy adagok tónusos összehúzódást okoznak -> atóniás vérzések kezelésére
* máj, tüdő, vérplazma bontja
* néhány perc az eliminációs féléletideje
* nagy adagokban ADH-szerű hatás, hypotensio jelentkezhet
* fájásmegindításra vagy erősítésre használatos
* szülés után, placentáris fázisban im vagy lassú iv
* császármetszésnél direkt a myometriumba
* kontrahálja az emlő myoepithelsejtjeit -> tejkilövellés
* intranasalisan néhány perccel szoptatás előtt alkalmazható

-Ergometrin:

* szerkezete erősen hasonlít az LSD-re, de nem hallucinogén
* félszintetikus methylergometrin
* tónusos méhkontrakciót okoz
* csak a magzatmegszületése után adhatók inj./po
* atoniás vérzés megelőzésére, involutio elősegítésére
* kevésbé hatnak az összehúzódott uterusra, mint az atoniásra
* oxytocint és ergometrint együtt is lehet adni
* ergotamin is hasonló
* MH: hányinger, fejfájás, vérnyomás-emelkedés, érspasmus, látászavarok

-prostaglandinok és származékaik:

* AA-származékok
* szülés előtt megnő a szintjük az anyai vérben, amnionfolyadékban
* csökkentik a dysmenorrhoeás panaszokat
* cervix érése és tágulása, ritmusos vagy tónusos kontrakciók érhetők el vele
* vaginalis gél, kúp, pesszárium, tableta, iv., infúzió, extraamnialis inj.
* MH: rosszullét, kólikás és alhasi fájdalom, hasmenés, fejfájás, hypotensio, láz, reakció az inj. helyén, bronchoconstrictio
* indikációk: szülés megindítása, előkészítése, intrauterin elhalt magzat megszületésének segítése, gyógyszeres abortus, műszeres terápiás interruptio előkészítése, atoniás vérzés kezelése vagy megelőzése
* mifepriston előkezelés növeli a prostaglandin-érzékenységet
* dinoproston, sulproston, gemeprost, dinoprost, carboprost

Tocolyticumok:

-fenyegető vetélésben, koraszülésben, sűrgősségi helyzetekben a megindult szülés alatt

-használt gyógyszerek tünetiek, nem szelektívek

-ß2-agonisták:

* fokozatos tolerancia
* fenoterol, terbutalin, salbutamol, ritodrin
* utóbbit tocolyticumnak fejlesztették ki
* MH: anyai és magzati tachycardia, tremor, ritkán anyai tüdőoedema

-egyéb szerek:

* COX-gátlók csak válogatott esetekben (duct. art. korai záródása)
* naproxen dysmenorrhoea kezelésére
* ritkán etilalkoholt a méh elernyesztésére
* nifedipin
* magnézium-szulfát infúzió: Ca-csatornákon át hat
* progesteron is hatásos
* ahol fertőzés áll a háttérben megfelelő Ab

17.: Perifériás értágítók. Migrén ellenes szerek

-hatásmechanizmus alapján:

* a vér reológiai tulajdonságaira hatók
* a vér alakos elemeire hatók

-szerkezet szerint:

* imidazolinok (phentolamin)
* nikotinsav-származék (nikotinsav, xantinolnikotinat)
* ergotalkaloidok (nicergolin)
* xantinok (pentoxifyllin)
* Ca-csat. gátlók (cinnarizin, flunarizin)
* vinca-alkaloidok (vinpocetin)
* egyéb (bencyclan, naftidrofuryl, Na-pentosapoliszulfát – SP54)

-localis keringést csak akkor tudjuk jelentősen növelni, ha az ischaemia funkcionális eredetű

-terápiás indikációk:

* bőrkeringés localis fokozása (Raynaud > fekély, gangraena): alfa-szimpatolitikumok
* vázizomkeringés fokozása (claudicatio intermittens)
* cerebralis keringés: értágító hatás elmarad a hypoxiában felszaporodó CO2-től (subarachnoidalis vérzést követő agyi érszűkületben, akut agyi ischaemia károsító hatásainak kivédésére)- nimodipin

Niccergolin:

-alfa-blokker és tct-aggregáció gátló

-agyban fokozza a DA-ACS-t és a fehérjeszintézist

-agyi ACS és vérellátási zavarok, dementia, perifériás keringési zavarok kezelésére

-szem és belső fül metabolikus vascularis eredetű betegségeiben

-ischaemiás stroke-ot követo rehabilitációban

-gyors és jó felszívódás

-májban metabolizálódik, vesén át ürül

-ne adjuk együtt más ergotalkaloidokkal, infarctus, ritmuszavar, vérzés és collapsus hajlamban, terhességben, szoptatás alatt

Cinnarizin

-fluorozott származéka a flunarizin

-Ca-csat. blokkolók

-szívizomra nem hatnak

-értágító, tct-aggregáció gátló, vvt-k rigiditását csökkenti

-perifériás érszűkületek, trophicus zavarok, agyérbántalmak, Meniere, kinetosisok kezelésére

-erős hisztaminantagonista

-vestibularis rendszer működésének gátlása

-MH: KIRi, GI, súlynövekedés

-flunarizin jelentősen kötődik plazmafehérjékhez, ellenjavallt EP-zavarokban, depresszió, szoptatás esetén

Vinpocetin

-növeli az agyi perfúziót

-microcirculatio javítása -> elősegíti az oxigenizáltságot

-agyi keringészavarok, emlékezetzavarok, mozgászavarok, klimaxhoz kapcsolt zavarok, szédülés, fejfájás csökkentésére

-másodlagos zöldhályog, vascularis és gyógyszer okozta halláscsökeknés, fülzúgás mérséklésére

-MH: kismértékű vérnyomáscsökkenés, tachycardia, ES-k

Pentoxifyllin

-növeli a szöveti perfúziót

-vér kóros folyadékáramlási tulajdonságainak előnyös befolyásolása

-javítja a vvt-k alakjában beállt kóros változásokat

-tct-aggregáció gátló

-csökkenti a vér viszkozitását

-növeli az ischaemiás szövetek oxigén- és tápanyagellátottságát

-jó felszívódás

-vvt-khez kötődve metabolitja keletkezik, ami a májban tovább metabolizálódik

-vesén át ürül

-indikáció:

* arterioscleroticus, diabateses angiopathia
* szem- és fül keringési zavarai
* agyi keringési zavarok
* postapoplexiás tünetek kezelésére

-MH: GI, kipirulás, forróságérzés, parox. tachycardia, angina, allergia

-óvatosan adjuk vérnyomáscsökkentőkkel és OAD-mal

Nikotinsav és észterei

-arterioscleroticus keringési zavarokban

-TG szintet csökkenti

-értágító hatás

-localis érgörcsökben, tartós érszűkületekben önmagában vagy papverinnel kombinálva

-po/pe

-hasonló a xantinolnicotinat

-thrombosis, embolia, gangraena diabetica, agyi áramlászavarok kezelésére

-ellenjavallt AMI, vérzéshajlam, májbetegség, ulcus esetén

Bencyclan

-értágító, tct-aggregáció gátló, vvt-k flexibilitását fokozó

-perifériás ereken, coronariákon, agyi ereken hat

-spasmolyticus visceralis simaizmokban

-Ca-csat. és ggl-blokkoló

-gyenge szedatív és kismértékű tachycardizáló hatás

-indikáció:

* perifériás és agyi vascularis kórképek
* visceralis görcsoldás

-jó felszívódás, ba 25%

-májban metabolizálódik

-vizelettel választódik ki

-MH: GI, KIR, ritkán ritmuszavarok, allergiás bőrjelenségek

-kölcsönhatások:

* hatásfokozódás vérnyomáscsökkentő és görcsokozó MH-al rendelkező gyógyszerekkel
* ritmuszavarok digitalissal, paraszimpatomimetikumokkal, hypokalaemiát okozó szerekkel

-ellenjavallt: túlérzékenység, légzés-, vese-, máj-, szívelégtelenség, AV-blokk, AMI, epilepsia, agyi trauma, apoplexia, óvatosan terheseknek, szoptatás alatt

Naftidrofuryl

-vasoaktív anyag

-perifériás keringésfokozó

-több támadáspont

-Raynaudban hatékony

-májban hidrolizálódik

-konjugálódva epével választódik ki

-ellenjavallt: decompensatio, ritmuszaavar, hypotonia, vérzés esetén

-MH: angina, ritmuszavar, vérnyomásesés, oedema, nyugtalanság, alvászavar, szédülés

SP-54

-vér reológiai tulajdonságainak előnyös befolyásolása

-thrombin inaktiváló, fibrinolysist elősegítő hatás

-endothelregenerációt elősegíti, ér simaizom-proliferatio gátló, antilipaemiás, gyulladásgátló

-indikáció:

* thrombosis, embolia
* thrombophlebitis, varicophlebitis
* thromboembolia megelőzése
* diabetes és degenerativ betegségek artériás keringési zavarainak megelőzésére és kezelésére
* transluminalis angioplastica, thrmbolysis elő- és utókezelése

-ellenjavallt: ulcus, agyi-GVi, szemműtét, máj-, vese-, pancreasbetegség, abortushajlam, placentaleválás esetén

-terhességben óvatosan

-heparinhoz hasonlóan oszlik el, de po. felszívódik

-vesén át választódik ki

-féléletidő 25 óra

-MH: émelygés, hasmenés, túlérzékenység

-tilos diuretikumokkal együtt adni!!!

-óvatosan alvadásgátlókkal együtt

Ticlopidin

-tct-aggregáció gátló

-agy és végtagok artériás keringési zavaraiban

-agyi és CV ischaemiás komplikációk kivédésére

-haemodialysis okozta tct-rendellenességek kivédésére

-ellenjavallt: agranulocytosis, thrombocytopaenia, haemorrhagiás diathesis, ulcus, agyvérzés, terhesség, szoptatás esetén

Vénás és kapilláris keringési zavarokban alkalmazott szerek

-dihydroergotoxin:

* hidrálással az ergotalkaloidok közvetlen érösszehúzó hatása sokkal erősebben csökken az artériákon, mint a vénákon
* vénák tónusának növelése
* csökken az alvadás veszélye

-rutosid, dosmin:

* vénás pangást csökkentik
* thrombusképződést megelőzhetik
* flavinszármazékok

-gingko biloba kivonatai:

* PAF antagonista
* tct-aggregáció gátló
* csökkenti a vvt-k aggregációs hajlamát
* gyorsítja a véráramlást
* stabilizálja a kapillárisok permeabilitását
* késlelteti az ischaemia által kiváltott citotoxikus oedema kialakulását
* javítja az oxigén és a glükóz szövetekbe való felvételét
* szabadgyökök semlegesítése
* gátolja a kóros lipidperoxidáció kialakulását
* fülzúgás, fejfájás, hangulati labilitás, memóriazavarok, csökkenő intellektuális teljesítőképesség, koncentrációképesség kezelésére

-calcium dobesilat:

* csökkenti az érfal permeabilitását
* gátolja a vazoaktív anyagok hatását az endothelre
* megelőzi az endothelsejtek leválását
* microangiopathiák, kapilláriskárosodások, DM okozta retinopathia kezelésére

Értágító szöveti anyagok

-ACh, hisztamin, bradykinin

-endothelből felszabaduló NO felelős érte

-aktív ferritin, adenozinszármazékok, kallikrein, kallidin, SP

-prsztaglandinok (PGE, prosztaciklin)

-gyógyszerként alprostadil-t használjuk

-III-IV stádiumú artériaszűkület, congen. szívbetegség kezelésére

-sildenafilra nem reagáló erekciózavarokban intracavernosalis injekcióban

Fejfájások típusai

-nem tüneti, primer fejfájások gyógyszerelése

-csoportosítás:

* migrén-csoport
* cluster-fejfájás
* ismeretlen etiológiájú chr. parox. hemicrania
* tenziós fejfájás
* fejfájás terápiájában alkalmazott szerek túlhasználatából eredő fejfájás

-életet nem veszélyeztetik

-tüneti fejfájás lehet életet veszélyeztető kórfolyamat jelzője (intracranialis törés, állapot, pszichiátriai kórképek, keringési zavar)

Migrén

-7 típus

-2 fő típus: aurával járó és aurával nem járó

-olyan, nem tüneti jellegű, többnyire epizodikusan ismétlődő fejfájás, melyet az erős, lüktető féloldali fájdalom és sajátos menetrendű kísérő tünetegyüttes jellemez

-kísérő tünetek: pszichomotoros és neurológiai bevezető és utótünetek, hányinger, hányás, fény-, hangkerülés, sápadt arcbőr

-kb. 3x-os női prevalencia

-legjellegzetesebben 25-34 év között jelentkezik először

-patomechanizmus:

* neuropathiás fájdalomtípusok egyikének tartjuk
* nociceptiv és neuropathiás fájdalmak
* nociceptiv: nociceptorok közvetítik
* neuropathiás: forrásai a kórosan működő/károsult neuronok
* neuronalis lánc bármely szegmensében
* hyperalgaesia: nocicepció hatékonyságának fokozódása
* vascularis és neuralis teóriák
* fájdalom abban a neuronalis háózatban keletkezik, melynek receptív területe az agyburkokban és az extracerebralis cranialis artériák falában található
* aktuális epizód kezdeményezése történhet a periféria felől és a központ felől is
* centralis háttér: féloldali localisatio, jellemző személyiségjegyek (kb. az A-típusú személyiség)
* aura: centralis neuronalis funkciózavar, szorosan összefügg a kúszó kérgi depresszió jelenségével

-mediátorok szerepe:

* szerotonin -> szerotonerg aktivitást fokozó szerek rohamot provokálnak, antagonisták pedig profilaktikusak
* NO: rohamoldás
* prostanoidok, LT-ek, bradykinin, CGRP: kiválthatnak rohamot

-etanol és ösztrogének is provokálhatnak rohamot

-előfázis:

* szerotonerg hiperreaktivitás
* 5-HT2B izgatása -> NO-felszabadulás
* NO izgatja az érző idegvégződéseket -> neuropeptidek, CGRP, SP, neurokinin-A szabadul fel

-fájdalmi fázis:

* neurogén gyulladás
* prosztanoidok, bradykinin, hisztamin
* vasodilatatio, extravasatio
* fájdalom
* perifériás nocisensoros up-reguláció és centralis szenzitizáció -> hyperalgaesia
* trigeminoparaszimpatikus reflexpálya -> kísérő tünetek

-rohamoldó gyógyszerelés:

* specifikus szerek az 5-HT agonisták
* intracranialis erek simaizmain, CNS-neuronokon, trigeminalis idegvégződéseken
* erek összehúzása, trigeminalis neuronok gátlása, transzmisszió gátlása, plazmaprotein extravasatio gátlása
* CGRP felszabadulásának gátlása
* sumatriptan után előállított minden szernek nagyobb a ba-a és a penetrációs tulajdonságai
* MAO-A metabolizációban részt vesz
* MH: angina
* sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan

-általános szerek:

* NSAID
* ibuprofen, naproxen, tolfenamat
* ergotamin-NSAID-belladonna kombináció koffeinnel vagy anélkül
* ne adjunk mellé spasmolyticumot
* kortikoszteroid „menekítő” gyógyszerelés
* hányáscsillapítók (metoclopramid)

-profilaktikus kezelés:

* más betegségeg
* tolerálhatóság
* életvezetésből adódó preferenciák figyelembe vétele

-újabb perspektívák:

* botulinumtoxin kis dózisának mikroinjektálása glabellaris, frontalis és temporalis izomzatba
* BGRP-R-antagonisták fejlesztése

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| specifikus szerek | általános szerek | profilaktikum |
| DHE | paracetamol | ß-blokkoló (propranolol) |
| ergotamin | aspirin | szerotonin-antagonista (pizotifen, methysergid) |
| triptánok | egyéb NSAID | Ca-csat.-blokkolók (verapamil, flunarizin) |
|  | NSAID-koffein-barbiturát kombináció | antidepresszánsok (TCA, SSRI, MAO-gátló) |
|  | opioidok? | antiepilepticumok (valproat, gabapentin) |
|  | neuroleptikumok | NSAID |

18.: Szívelégtelenségben használt gyógyszerek I.: Akut kardiális elégtelenség gyógyszerei. A szívet tehermentesítő gyógyszerek

-több okra visszavezethető, komplex klinikai szindróma

-érintheti külön a jobb és bal kamrát, vagy mindkettőt

-perctérfogat olyan mértékben csökken, amely már nem elegendő a szervezet megfelelő oxigenizáltságához, perfúzióhoz

-prognózisa rossz

-progresszió késleltethető, életminőség javítható

-alapbetegség ismeretében több ponton beavatkozhatunk

cAMP-szint növelő pozitív inotrop szerek

-IC cAMP szint emelése

-SZE-ben csökken a szívizomsejtek cAMP-szintje

-kevesebb a működő ß1-R-ok száma

-G-proteinek működését gátló Gi-hatás dominál

ß1-agonisták

-viszonylag szelektívek

-dobutamin és dopamin (lásd: katkolaminok)

-csak rövid távú, sűrgősségi iv. terápiában

-megnöveli a szív oxigénigényét, akártachyarrhytmiákat is okozhat

-hosszabb adagolás csökkenti a R-ok sűrűségét -> tachyphylaxia

Foszfodiészteráz gátlók

-csökkentik a cAMP lebontását

-IC Ca-szint nő -> pozitív inotrop hatás

-vasodilatatio jön létre

-inodilatator hatás -> haemodinamikailag kedvező

-erekben a cAMP gyorsítja a miozin-könnyűlánc kináz inaktiválódást

-SZE akut kezelésében használjuk (chr. alkalmazásra gyenge)

-metilxantinok:

* theophyllin, aminophyllin
* ASZE, tüdőoedema kezelésére

-bipiridinek:

* amrinon (inamrinon), milrinon
* iv. infúzióban
* perctérfogat nő
* csökken a BPi töltőnyomás és a TPR
* **amrinon:**
* refrakter és dopaminnal/dobutaminnal szembentachyphylaxiás esetekben
* áthidaló kezelésre transzplantra váróknál
* MH: thrombopaenia, májfunkciós zavarok, tachyarrhythmia, hypoxiás szívizomkárosodás
* **milrinon:**
* nem okoz thrombocytopaeniát

Kalciumérzékenyítők

-myocardium kontraktilitását az IC Ca-szint növelése nélkül fokozzák

-Ca-koncentráció pozitív inotrop hatásgörbéjét balra tolják -> kontrakciós erőt fokozó hatása megnő

-pimobendan:

* troponin C Ca iránti affinitását növeli
* gátolja a foszfodiészterázt
* növeli a szívizom kontrakciós erejét
* nem befolyásolja a diastoles időt
* növeli a terhelési kapacitást
* terápiás szélessége kicsi

-levosimendan:

* troponin C-hez kapcsolódik
* azt a konformációt stabilizálja, mely az aktin-miozin interakcióhoz szükséges
* kontrakció erejét növeli
* relaxációt nem befolyásolja -> troponin C-hez Ca-függő módon kötődik -> így systoleban erősen, diastoleban nem vagy alig
* nem okoz proarrhythmiát
* nem vezet toleranciához
* aktiválják az erek ATP-függő K-csatornáit
* értágító
* iv. súlyos chr. és infarktus okozta ASZE-ben
* növeli a perctérfogatot
* csökkenti a pulmonalis kapillaris nyomást, a TPR-t és a mortalitást

Nem pozitív inotrop szerek

ACE-gátlók

-TPR és utóterhelés csökken

-aldoszteronszekréció gátlása -> só- és vízvisszatartás csökkentése

-előterhelés mérséklése

-remodelling gátlása

-szimpatikus aktivitás mérséklése

AT1-R blokkolók

-hasonló módon mint előző

Diuretikumok

-különösen a spironolakton

-csökkentik a vénás nyomást és a kamrai előterhelést

-aldoszteron okozta szívizom- és érfibrosist csökkenti

Vasodilatatorok

-venodilatatio és/vagy arteriolák tágítása

-hydralazin, isosorbid dinitrat tartós kombinációs adagolásban -> CSZE-ben a perctérfogatot növeli, a töltőnyomást csökkenti, mérsékli a remodellinget

ß-blokkolók

-carvedilol, bisoprolol, metoprolol

-antiischaemiás, antiarrhythmiás hatás

-negatív inotrop hatás nem érvényesül

-ejekciós frakció mérsékelt növekedése

-szimpatikus aktiváció ellensúlyozása

-mérséklik a remodellinget

19.: Szívelégtelenségben használt gyógyszerek II: szívglikozidok

-különböző növényekben és egyes békafélék bőrében

-egymáshoz hasonló szerkezetű glikozidok -> szívhatás jelentős

-digitalis és strophantinfélék sokáig egyeduralkodóak voltak a SZE kezelésében

Hatás-szerkezet összefüggések

-egy szteránvázas rész + ún. genin + ahhoz kapcsolódó cukorrész

-terápiás fontosságú az A-glikozid: digitoxigenint tartalmaz

-cukorrész a hatását erősíti

-stabil szívglikozid, mely csak a genint és a hozzá kapcsolódó 3 molekula digitoxózt tartalmaz

-digitoxin

-lanatozid-glikozidok: cukorrész mellett ecetsav (acetilszármazék)

-digoxin

-deslanosid: mesterséges acetilcsoportnak a lanatozid-C-ről való lehasításával

Farmakológiai hatások

-szívizom-kontrakciók erejének fokozása

-szívfrekvencia csökkentése

-többi poz. inotrop szer ált. tachycardizál

-pumpafunkciót fokozva csökkenti a szív nagyságát, a vénás pangást

-diuresist váltanak ki, megszünteti az oedemát

-közvetlen hat a szívre és az erek simaizomzatára

-idegi és hormonális rendszereken keresztül is befolyásolja szívműködést, TPR-t, veseműködést, keringést

-poz. inotrop hatás:

* dózisfüggően minda pitvari, mind a kamrai roston
* izometriás körülmények között növeli a syst. erejét
* tökéletesebbé válik a diast.
* függ a szívizom kezdeti állapotától
* Na/K transzport ATP-áz gátlása a felelős érte

-neg. kronotrop és dromotrop hatás:

* fokozzák a PS tónust
* vaguskp. izgatása, baroR-ok érzékenységfokozása
* szívizom ACh iránti érzékenysége nő
* S tónus csökken
* fokozott vagustónus: bradycardia, AV ingervezetés gátlása, pitvari refrakter szak rövidülése
* pitvari fluttert PF-á alakítja át
* ingervezetést, ingervezető rostokat is gátolja (neg. dromotrop)
* növelik az AV refrakteritását
* védi a kamrát
* teljes AV-blokkot is eredményezhet
* S tónus csökkentése -> baroreflex-érzékenység javulásának következménye
* toxikus adagok növelhetik a S tónust
* atropinnal felfüggeszthető

-arrhythmogén hatás:

* fokozott heterotop ingerképzés
* ectopiás fókuszokingerlékenységét növeli
* másod-harmadfokú AV-blokk, bigeminia, kamrai tachycardia, fibrillatio alakulhat ki

-extracardialis hatások:

* vese: csökken a reninfelszabadulás
* simaizom: simaizomtónus nő, vasoconstrictio -> utóterhelés nő
* GI: hányinger, hányás, hasmenés (kemosensitiv triggerzóna ingerlése)
* KIR: dezorientáció, hallucinációk, színlátási zavarok, izgatottság, görcsök

Hatásmechanizmus

-hatás a kontraktilis elemek kh.-nak erősségéből következik

-kontraktilis filamentumok közvetlen közelében systole alatt meg kell növekednie a Ca-koncentrációnak

-függ az SR-ből felszabadítható Ca-mennyiségtől, AP plató fázisának nagyságától és időtartamától, jelenlévő Ca mennyiségétől

-beavatkozás: kontraktilis proteinek Ca-ellátása > kontraktilis proteinek Ca iránti érzékenysége, kontraktilis proteinek interakciója

-SZE-ben a myoplasma Ca- koncentrációja nyugalmi állapotban a fiziológiásnál nagyobb

-kontrakció során lassabban és kisebb mértékben emelkedik

-relaxációban a helyreállás elhúzódó

-kontrakció erejének, syst. és diast. sebességének csökkenése

-Mg-függő, K-mal és Na-mal aktiválható membrán ATP-áz gátlása = szívglikozid R-a

-IC Na nő, K csökken

-kötőhelyek szaturációjával toxikus hatások jelentkeznek

-ilyenkor a nyugalmi potenciál nagymértékben csökken, arrhythmiakészség fokozódik

-terápiás koncentrációban 20-30%-át foglalják el

-rezervkapacitás mértéke különböző

-kis rezerv: Purkinje -> érzékenyebbek az arrhythmogén hatásra

-digitalis primer R-a a sarcolemmalis ATP-áz (Na-pumpa) -> műkdését csökkenti

-Na-Ca csere -> Ca IC koncentrációja nő -> több Ca szabadul fel -> gyorsabb és erőteljesebb kontrakció

-raktárak jobban feltöltődnek

-serkenthetik a Ca-ATPázt -> SR-ba visszapumpálja -> szintén növeli a Ca-raktárakat -> elernyedés zavartalanságát biztosítja

-toxikus digitalishatás Na-pumpa túlzott gátlásának következménye

-hatást befolyásolja:

* beteg klinikai állapota
* életkor
* egyéb betegségek
* elektrolitzavarok
* egyéb gyógyszerek

Kinetika

-felszívódás, eloszlás:

* lipofil és hidrofil részek aránya fontos
* digitoxin felszívódása csaknem 100%
* digoxiné 65-75%
* deskabatosidé 45%
* strophantin nem szívódik fel
* digoxin felszívódását néha bélbaktériumok is gátolhatják (redukálják)
* legnagyobb koncentráció hcs. izomban
* digitoxin nagyon erősen, digoxin kevésbé, strophantin egyáltalán nem kötődik fehérjékhez
* digoxin féléletideje 36 óra, digitoxiné 5-7 nap

-metabolizmus, kiürülés:

* digoxin emberben kevésbé metabolizálódik
* nagyrészt változatlan formában, vesén át ürül (VE-ben óvatosan)
* digitoxin metabolizmusa a májban -> epével ürül
* kardioaktív metabolitok a bélből újra felszívódnak -> VE nem befolyásolja

Toxicitás

-hatászélesség kicsi

-szívhatások:

* nagymértékű bradycardia
* AV-blokk
* ST eltérések
* QT rövidül
* T hullám változások
* kamrai bigeminia, AV disszociáció, AV junctionalis tachycardia váltakozó fokú AV blokkal
* kamrai tachycardiába és kamrafibrillatioba megy át

-extracardialis:

* GI zavarok
* látási zavarok
* neurotoxikus
* gynecomastia
* étvágytalanság, hányinger, hányás, fejfájás, gyengeség, szédülés, álmatlanság, szemkáprázás, sárga-zöld színlátászavar
* ritkábban: hasi fájdalom, hasmenés, neuralgiás fájdalom, mentális zavartság, dezorientáció, görcsök, hallucináció, delirium

-terápiás dózisnál is kialakulhat:

* hypokalaemia
* hypercalcaemia
* hypomagnaesia
* szívizom hypoxia, ischaemia, gyulladás
* vesemegbetegedés
* hypothyreosis

Indikációk

-SZE PF-val

-pitvari flutter, PF

-akut SV tachycardia

-súlyos chr. decompensatio (NYHA III-IV)

Kontraindikációk

-HCMP (fokozza a kiáramlási obstructiot, gátolja a relaxációt)

-WPW bizonyos formái (serkenti az anterograd vezetést -> kamrai tachycardia keletkezhet)

-AV blokk

-digitalis intoxikáció gyanúja

-diastoles működési zavar

Relatív kontraindikáció

-AMI

-akut myocardialis ischaemia

-sinus bradycardia, SSS

-AV-vezetést gátló egyéb gyógyszerek

-digitalisérzékenységet fokozó állapotok

-VE

-cardioversio

Digoxin

-felszívódás 75%

-hatást gyorsan kifejti

-felezési idő 36-48 óra

-nem kumulálódik

-vesén át ürül

Digitoxin

-bélből tökéletes felszívódás

-erős szérumfehérje kötődés

-májon keresztül eliminálódik

-felezési idő 5-7 nap

-erősen kumulálódik

Deslanosid

-hatás gyorsan beáll

-felezési idő 32 óra

-nem kumulálódik

Interakciók

-potencírozó szinergizmus: Ca

-antagonista kh.: K

-katekolamin: érzékenyíti a szívizmot a disitalis arrhythmogén hatására

-cholestyramin, tumorellenes szerek, antacidok gátolják a felszívódását

-erythromycin, tetracyclin elősegíti a felszívódását

-kinidinnel adva digoxin vérszintje kétszeresére nő

-megemelkedhet amiodaron, propafenon és varapamil mellett is

-metabolizmusát serkenti -> rifampicin, cimetidin

-vesekiválasztását fokozza -> hyperthyreosis, sulfasalazin

20.: Ritmuszavarok kezelésében használatos gyógyszerek

Nyugalmi potenciál

-Na, K, Ca, Cl-ionok EC és IC eloszlása és a sejtmembrán permeabilitása határozza meg

-egyenlőtlen ioneloszlás -> szemipermeabilis membrán, Na-K pumpa

-IC K-szint >>>> Na

- -45 és -95 mV között

Akciós potenciál

-alakja a szívizom különböző területein eltérő

-effektív refrakter periódus (ERP) -> az a legrövidebb időtartam, mely után a szívizom az előző akciós AP-t követően újra ingerelhetővé válik

-szívizom nem tetanizálható

-ERP-t a repolarizáció időtartama határozza meg

-Na-csatornának nyugalmi állapotba kell visszatérnie

-visszatérési sebességet lassítani lehet -> Na- és Ca-csatorna gátlók

-ERP/API arány nő -> postrepolarizációs refrakteritás jöhet létre (AV és SA-ban fiziológiás)

-AP a szívben több fázisú:

* 0. fázis: gyors depolarizáció, negatív membránpotenciál átmenetileg pozitívvá válik
* 1. fázis: gyors repolarizáció
* 2. fázis: hosszú plató
* 3. fázis: gyorsabb repolarizáció, membránpotenciál visszatér az eredeti negatív értékre
* 4. fázis: pacemaker szöveteken, spontán lassú diastoles depolarizáció

Na-csatorna

-ingerületvezetést biztosítja a gyors Na-csatorna

-nyitott állapotban Na-áram -> INa

-ezt gátolja az antiarrhythmiás szerek többsége

-kapumechanizmusok:



Ca-csatorna

-IC tér felé létrejövő Ca-áram

-L és T típus

-L a jelentős a szívizom esetén

-Na-csatornákhoz hasonlóan működnek

-aktiváció és inaktiváció kevésbé negatív membránpotenciák mellett következik be

-lassabb folyamat

-SA, AV, súlyosan sérült és depolarizált szöveteken a Ca-áram felelős a depolarizációért és az ingerületvezetésért

-L-típusú: cAMP-szint nő ß-R stimuláció hatására, praszimpatikus hatásra a cAMP szint csökken

K-csatorna

-repolarizációért felelősek

-gátlása megnyújta az ERP-t

-befelé egyenirányító K-áram (IKl):

* -40 mV-nál negatívabb feszültségtartományban nyitott
* csak 1 kapumechanizmus -> aktivációs kapu
* aktiváció és deaktiváció
* nyugalomban a K permeabilitása nagy, a többi ioné kicsi
* döntő szerep a nyugalmi potenciál fenntartásában
* -40 mV-nál pozitívabb potenciáltartományban bezáródnak -> platófázis fenntartása
* más ionáramok működésé következtében megkezdődik a repolarizáció -> membránpotenciál újra kellően negatívvá válik
* fontos szerep a repolarizáció befejezésében
* gátlása késlelteti a repolarizációt

-tranziens K-csatorna:

* Purkinje-rost, pitvari- és kamrai munkaizomsejtek
* kétkapus mechanizmusú K-csatornák
* depolarizáció hatására aktivizálódnak
* gyorsan inaktiválódnak
* gyors I. fázisú repolarizációért felelős
* pitvarokban az akciós potenciálok időtartamának kialakításában is részt vesz
* gátlása nyújtja a pitvarsejtekben a re.
* polarizációs időt

-gyors késői egyenirányító K-catorna (HERG):

* gyógyszerhatások szempontjából a legfontosabb
* depolarizáció hatására -20 mV-nál pozitívabb feszültségtartományban aktiválódik
* negatív feszültségen deaktiválódik
* 3. fázisban
* pozitív feszültségtartományban az aktivációnál gyorsabban inaktiválódnak
* repolarizáció során gyorsan visszatérnek az inaktivációból
* elsősorban a platófázis végén és a gyors 3. fázisú repolarizációban működnek

-lassú késői egyenirányító K-áram:

* platófázis alatt lassan aktiválódik
* repolarizáció alatt gyorsan inaktiválódik
* cAMP-szint emelkedése fokozza -> replarizáció szimpatikus befolyás alatt áll

-muszkarinR-hoz kapcsolódó K-csatorna:

* pitvarokban acetilkolin hatására nyílik meg
* elsőhöz hasonlóan működik
* repolarizációt segíti elő

-ATP-függő K-csatorna:

* élettani körülmények között zárva van
* ATP-szint csökkenése, ADP-szint növekedése okozza a nyílását (hypoxia, ischaemia)
* jelentős mértékű repolarizációrövidülést eredményez

Arrhythmiák keletkezésének mechanizmusai

-keletkezését az ingerképzés és az ingerületvezetés zavaraival magyarázhatjuk

-nomo- vagy heterotop ingerképző helyeinek túlzott aktivitása = kóros automácia

-leggyakrabban cAMP-dependens folyamatok eredménye

-sajátos forma a triggerelt aktivitás

-korai utódepolarizáció (EAD)

* veleszületetten, genetikusan, mutációk eredményeként (hosszú QT)
* kóros hatásra (nagyfokú bradycardia, hypokalaemia, sérült szövet, bizonyos gyógyszerek)
* Purkinje-rostok és/vagy M-sejtek repolarizációját kóros mértékben nyújtja
* repol. teljessé válása előtt újabb depol.
* ES vagy TdP a következménye
* hátterében állhat Ca- vagy Na-áram újraaktiválódás

-késői utódepolarizáció (DAD)

* arrhythmogén depol. hullám repol. lezajlása után keletkezik
* ha eléri a küszöbpotenciált -> ES, tachyarrhythmia
* sejtek Ca-mal való kóros túltelítődése
* ált. ischaemia/digitalisintox. következménye
* emelkedett IC Ca -> Na/Ca cseremechanizmus -> depolarizálja a szívizmot
* kialakulásának a gyorsabb szívműködés kedvez

-reentry

* ingerületvezetés zavarán alapul
* normál körülmények között a refrakter szak kellően hosszú -> ingerület nem foroghat körbe
* sérült szívizom -> ingerületvezetés az egyik ágon anterograd irányban gátlódik -> rost retrograd irányból kerül ingerületbe = unidirectionalis blokk
* ha a retrograd irányból érkező ingerület kellően lassú a blokk előtti szívizomrész refrakteritása már véget ért -> körbefutó ingerület keletkezhet
* gyors ingerületvezetésű szöveteken (Na-csatorna-aktiválódás)
* AV (Ca-csatorna)
* megszűntetése: ingerületvezetés további gátlása vagy refrakter szak megnyújtása

Szívfrekvencia jelentősége

-szerek hatása függ a frekvenciától -> tachycardia, korai ES jöhet létre

-use-dependence:

* affinitás a Na-csatornákon feltételezett R-hoz a csatorna funkcionális állapotától függ
* aktív és inaktív állapotban a kötés affinitása nagy, nyugalmi állapotban kicsi (disszociáció)
* jelentős eltérések a frekvenciafüggés jellegében és mértékében
* disszociációs kinetika eltérő!
* lipidoldékonyságtól és molekulatömegtől függ
* gyors -> csak akkor gátol, ha a diastole lényegesen megrövidül -> ES vagy tachycardia idején
* lassú -> normál frekvencia mellett is jelentős mértékben csökkentik az ingerületvezetési sebességet

-reverz use-dependence:

* III. osztályúakra jellemző
* jobban nyújtják a repolarizációt lassabb, mint gyorsabb frekvenciánál (csak akkor nem hat mikor kéne)
* TdP-hez vezethet

Készítmények

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Osztályok*** | ***Celluláris hatás*** | ***Ioncsatorna-hatás*** | ***EKG-hatás*** | ***Szerek*** |
| I/A | depol. fázis gátlása már fiz. szívfrekvenciánál is, repol. megnyújtása | -Na-csat. gátlás-lassú leválási kinetika-K-csat. gátlás | -QRS szélesedik-QT megnyúlik | quinidin, procainamid, disopyramid |
| I/B | depol. fázis gátlása nagy frekvenciánál és sérült depol. szívizomban, AP időtartamának mérsékelt csökkentése | -Na-csat. gátlás-gyors leválási kinetika | fiz. frekvenciánál nincs változás | lidocain, mexiletin, phenytoin |
| I/C | depol. fázis erős gátlása fiz. szívfrekvencia mellett is, repol.-t nem befolyásolja | -Na-csat. gátlás-lassú leválási kinetika | -QRS kiszélesedik-QT mérsékelten megnyúlik | flecainid, propafenon |
| II. osztály: szimpatikus tónust csökkentők |  | cAMP függő ioncsatornák működése csökken | RR-távolság nő | propanolol, metoprolol, pindolol, esmolol |
| III. osztály: repolarizáció gátlók | AP időtartamának jelentős megnyújtása | K-csat. gátlás | QT megnyúlik | bretylium, sotalol, amiodaron, dofetilid, ibutilid |
| IV. osztály: Ca-csat. gátlók | lassú válasz típusú AP gátlása | Ca-csat. use-dependence gátlása |  | verapamil, diltiazem |

Proarrhythmiás hatás

-CAST tanulmány: I/C flecainid és encainid szignifikánsan növelte a postinfarctusos betegek mortalitását

-gyakoribb hirtelen szívhalál (reentry)

-SWORD tanulmány: III. osztályú D-sotalol szintén növelte a mortalitást

Quinidin

-ált. lsd táblázat (mindnél)

-nomotop és heterotop pacemakersejtek automáciáját is gátolja

-spontán diastoles depol. meredekségét csökkenti

-küszöbpotenciál-értéket a pozitív feszültségtartomány felé tolja el

-közvetlen módon csökkenti a szívizomerőt

-gátolja a Na-csatornákat, Ca-csatornákat, K-csatornákat (Kr, Ks, to)

-gátolja az alfa-adrenoceptorokat -> nagyobb adagban értágulat -> RR csökken -> reflextachycardia

-vagolyticus antimuszkarinhatás

-in vivo fokozhatja a sinusfrekvenciát és az AV-átvezetés sebességét

-pitvarlebegés esetén AV-átvezetést gátló szert kell adni!!!! (verapamil, B-blokker, digitalis)

-farmakokinetika:

* pe. < po.
* jó felszívódás
* hatás 1 órán belül
* féléletidő 6 óra
* szív- és/vagy VE-ben nő
* májban metab.
* 20%-ban változatlanul vesén át ürül
* savas vizeletben fokozódik az ürülése

-indikáció:

* egyre kevésbé használjuk
* pitvari tachyarrhythmiák
* PF-ben elektromos cardioversio támogatására

-MH-ok:

* veszélyes lehet SZE-ben
* reentry
* TdP
* bradycardia, asystolia
* különösen veszélyes sinus csomó betegségben
* quinidin-toxicitás: QRS 30%-os kiszélesedése
* fejfájás
* hasmenés, hányás, májkárosodás
* láz, angioneuroticus oedema, thromocytopaenia

-interakciók:

* növeli a digoxin vérszintjét
* minden, ami a QT-távolságot nyújtja fokozza az arrhythmogen hatást (sotalol, amiodaron, erythromycin)
* cimetidin csökkenti az eliminációját
* phenobarbital, hydantoinok, rifampicin növelik az eliminációját

Procainamid

-quinidinnél gyengébb gátló hatás a pacemaker szövetekre

-ganglionblokkoló -> csökkent TPR -> RR csökken (főleg iv adva)

-antikolinerg hatása kicsi

-kinetika:

* iv, im, po adható
* bioavailability 75%
* félélletidő 3-4 óra
* metabolikus útja acetilálás
* metabolitja az N-acetilprocainamid (III. osztályú hatás)
* vizelettel ürül
* vese- és szívelégtelenekben óvatosan

-indikációk:

* pitvari és kamrai tachyarrhythmiák
* iv postinfarctusos monomorf kamrai tachycardiákban
* másodikvonalbeli szer ITOn AMI-hoz társuló kamrai arrhythmiákban

-MH-ok:

* óvatosan SZE-ben
* proarrhythmiás
* lupus-szerű syndroma tartós kezelés során
* hányinger, hasmenés, májkárosodás
* kiütés, láz, agranulocytosis

-interakciók:

* cimetidin gátolja a kiürülését

Disopyramid

-negatív inotrop hatása erősebb -> használata SZE-ben kontraindikált!!!

-vagolyticus hatás sokkal erősebb

-kinetika:

* po, indokolt esetben iv
* jó felszívódás (ba.: 50%)
* erősen kötődik plasmafehérjékhez
* kötőhelyek telítődnek -> plasmaszint mérése félrevezető lehet
* vesén át választódik ki
* féléletidő 6-8 óra

-indikáció:

* hypertrophiás CMP-hoz társuló kamrai tachyarrhythmiák
* vagusexscessushoz társuló parox. PF

-MH-ok:

* negatív inotrop hatás, proarrhythmogen
* erős antikolinerg hatás: vizeletretenció, szájszárazság, obstipatio, látási zavarok
* ellenjavallt card. decomp.-ban, glaucomában, MG-ban, SSS-ban
* óvatosan obstipatioban, BPH-ban, terhességben

Lidocain

-viszonylag szelektív a szív Na-csatornáira

-aktív és inaktív csatornákhoz is kötődik

-erős Na-csat. blokker

-erős ingerületvezetés gátló akut ischaemiában

-leválási kinetika nyugalmi állapotban gyors

-use-dependence

-K-csat.-ra nem hat

-AP-rövidülés kifejezett mértékű lehet Purkinje rostokon

-postrepolarizációs refrakteritást okoz

-nem befolyásolja az AV-átvezetést és a vegetatív idegrendszert

-kinetika:

* jó felszívódás
* májban erőteljes metabolizmus
* csak pe.
* féléletidő rövid
* plasmafehérjékhez erős kötődés
* májbetegségben óvatósan adandó

-indikáció:

* AMI kórházi szakában fellépő kamrai arrhythmiák
* digitalisintoxikáció kiváltotta arrhythmiák

-MH-ok:

* proarrhythmia ritka
* neg. inotrop hatás csak nagy dózis esetén
* nagyobb adagok, túladagolás esetén remegés, görcsök, érzészavarok, halláscsökkenés, légzésbénulás

-interakciók:

* ß-blokkolók csökkentik a májkeringést, így a lidocain metabolizmusát
* cimetidin emeli a plazmaszintjét
* fokozza a szukcinil kolin hatását

Mexiletin

-„oralis lidocain”

-bélből tökéletes felszívódás

-plazmafehérjékhez kötődik

-májban metabolizálódik

-10% változatlan formában a vizelettel ürül

-féléletidő 10 óra

-indikáció:

* kamrai ES, tachycardiák tartós kezelése
* AMIt követő kamrai tachyarrhythmiák

-MH-ok:

* ataxia, szédülés, zavartság, remegés, görcsök
* terápiás és toxicus szint közel esik egymáshoz
* gyomorégés, hányinger, hypotonia
* ellenjavallt AV ingerületvezetési zavarokban, bradycardiaban, szoptatás alatt
* májbetegeknek óvatosan

-interakciók:

* rifampicin, fenitoin fokozza, cimetidin csökkenti a metabolizmusát

Phenytoin

-elsősorban epilepsia kezelésére

-hatásai megegyeznek a lidocainéval

-pe.: digitaliskezelés és szívműtétek utáni tachyarrhythmiákban

-KIRi MH-ok, anaemia, lupusszerű tünetek, tüdőinfiltráció

Flecainid

-Na, K, Ca-csatornákon hat

-direkt neg. inotrop hatás

-kinetika:

* csaknem tökéletes felszívódás
* plazmafehérjékhez kötődik
* májban metabolizálódik
* 40%-ban változatlan formában ürül a vesén át
* VE-ben toxicitás veszélye nő
* féléletidő 10-20 óra

-indikáció:

* gátolja a kamrai ES-kat
* CAST!
* SV arrhythmiák

-MH-ok:

* proarrhythmiás
* SZE-ben veszélyes
* károsodott SA működését tovább rontja

-interakciók:

* cimetidin emelheti a plazmaszintjét

Propafenon

-hatások, mint előző + gyenge ß-blokker

-kinetika:

* jó felszívódás
* first pass!
* 97%-ban kötődik plazmafehérjékhez
* májban szinte teljesen metabolizálódik
* 2 aktív metabolit
* féléletidő 5-6 <-> 15-20 óra

-indikáció:

* SV arrhythmiák

-MH-ok:

* deprimálja az SA működését és a szív kontrakciós erejét
* proarrhythmiás
* látási zavarok, GI panaszok, szédülés, impotencia, görcsök

ß-blokkolók (Propranolol)

-gátolja a szívfrekvenciát, az AV átvezetési sebességet és a szívizom kontrakciós erejét

-cAMP-függő IV pacemaker ionáram és L-típusú Ca-csat. gátlása

-ß-blokkoló szintnél egyel nagyobb adagban use-dependence Na-csat. gátlás (májbetegségekben, SZE-ben!)

-kinetika:

* po, iv
* csaknem teljes felszívódás
* first pass
* 30%-os ba
* erősen kötődik plazmafehérjékhez
* féléletidő 4 óra

-indikáció:

* SV arrhythmiák, aminek szimpatikus tónusfokozódás áll a hátterében (thyreotoxicosis, sinus tachycardia, phaeo, postop. állapotok)
* AV-t érintő reentry (WPW)
* csökkenti a reinfarktus és a postinfarctusos hirtelen szívhalál gyakoriságát

-MH-ok:

* receptor up-reguláció -> katekolamin túlérzékenység
* terápia hirtelen felfüggesztésekor ischaemia, infarktus, arrhythmiák
* alvási zavarok
* szexuális élet zavarai

-kontraindikáció:

* túlérzékenység
* asthma bronchiale, COPD
* bradycardia, magasfokú AV-blokk
* SSS

-interakciók:

* fokozza a quinidin, a disopyramid és a verapamil cardiodepresszív hatását
* növeli a MAO-gátlók és a lítium toxicitását
* cimetidin gátolja a hepaticus eliminációját

D,L-sotalol

-racém gátolja a ß-receptorokat is -> kevert hatás

-D-sotalol a tiszta III. osztályú

-repol. megnyújtása

-reentryben az ERP-t megnyújtja -> impulzus nem tud körbeforogni

-erősebben nyújtja a Purkinje rostok repol.-ját, mint a munkaizomrostokét

-reverz use-dependence

-hypokalaemiában, bradycardiában, hosszú QT-ben korai utódepol.-t -> TdP-t okozhat

-Kr gátlása

-automáciát némileg csökkenti

-kinetika:

* jó felszívódás
* kicsi plazmafehérjéhez kötődés
* féléletidő 10-15 óra
* vesén át ürül változatlan formában
* VE-ben csökkentett adagban

-indikáció:

* SV, V tachyarrhythmiák
* parox. SV tachycardia, PF, reentry

-MH-ok:

* pumpagyengeség
* bradycardia
* hypotensio
* proarrhythmia

-interakciók:

* OAD-k hatását fokozza
* ß2-agonisták hatását gyengíti
* clonidinnel kölcsönös antagonizmus
* quinidin, verapamil, disopyramid, TCA-k együttadásakor CV MH-ok jelentkezhetnek

Bretylium tosylat

-mint sotalol

-gyengén és kiszámíthatatlanul szívódik fel

-csak pe.

-nem metabolizálódik

-vesén át ürül

-féléletidő 5-10 óra (VE-ben, SZE-ben nő)

-indikáció:

* ITOn elsősorban
* kamrai tachyarrhythmiák
* fenyegető kamrafibrillatio, ahol más antiarrhytmiás szerek hatástalanok
* kamrafibrillatiora, ha nincs vagy eredménytelen az elektromos defibrilláció (kémiai defibrillátor)

-MH-ok:

* hypotensio -> TCA-k adásával meggátolható (adrenerg végkészülékbe a felvételt gátolják meg)
* hányinger, hányás

-inerakciók:

* szívglikozidok, szimpatomimetikumok toxicitását fokozza

Amiodaron

-akut alkalmazás:

* use-dependence Na-csat. gátlás
* I/B hatás
* reziduális, lassan inaktiválódó Na-csat. gátlása -> AP időtartamát rövidíti
* L-típ. Ca-csat.-k gátlása -> AV átvezetés lassítása: IV. hatás
* csökkenti a coronaria-ellenállást és a TPR-t
* nem kompetitiv módon gátolja az alfa, ß-R-okat (II. hatás) -> R-down-reguláció miatt
* Ca-csat. -> bradycardizáló hatás

-chronicus alkalmazás:

* kamrai repol. és QT-távolság jelentős megnyújtása (III. hatás)
* nem frekvenciafüggő és nem észlelhető a Purkinje-rostokon
* igen ritkán okoz TdP-t
* jódtartalom miatt befolyásolja a pm-működést -> K-csat. számának csökkenése

-kinetika:

* lassú és inkomplett felszívódás
* erősen kötődik plazmafehérjékhez
* átjut a placentán
* szívben, májban, tüdőben, zsírszövetben, bőrben felhalmozódik
* májban metabolizálódik
* fő metabolitja a desethylamiodaron biológiailag aktív
* féléletidő 40-80 nap

-indikáció:

* mindenféle SV és V tachyarrhythmia

-MH-ok:

* microdepositumok kialakulása a corneán
* bőr kékes vagy szürkés elszíneződése
* fényérzékenység
* hypothyreosis vagy hyperthyreosis
* májműködési zavar, hányinger
* szédülés, IRi zavarok
* ritkán tüdőfibrosis

-interakciók:

* egyéb antiarrhythmiás szerek, vérnyomáscsökkentők hatását fokozza
* OAC-ok, szívglikozidok vérszintjét emeli

Ca-csatorna gátlók

-verapamil, diltiazem

-use-dependence Ca-csat. gátlás

-gátolják a lassú válasz típusú AP-ok (SA, AV, sérült kamrai sejtek) depol.-ját, ingerületvezetését

-AV-átvezetés gátolttá válik

-sinusfrekvencia csökken

-direkt neg. inotrop hatás

-szimpatikus reflexizgalom részben ellensúlyozza

-gátolja az alfa-adrenoceptorokat

-elsővonalbeli szerek az AV-reentry mechanizmusú SV tachycardiákban

-PF-ben, kivéve ha WPW-hez társul

-MH: súlyos hypotensio, székrekedés, hányinger

Adenozin

-nagyon rövid féléletidő (5-10 sec)

-csak gyors iv. bolusban

-purinerg R-okon fokozza az ACh-függő K-áramot -> hyperpolarizáció -> automácia, lassú válasz AP-ok terjedésének csökkenése

-Gi-n át csökkenti a cAMP-szintet és így a Ca-áramot

-AV-t érintő parox. SV tachycardiában

-rövid féléletidő miatt alkalmazása kevesebb veszéllyel jár, mint a Ca-csat. gátlók

-asystoliát, forróságérzést, fejfájást, émelygést, hypotensiot okozhat

Magnézium

-gátolja a Ca-csatornákat

-gátolja a korai és a késői utódepolarizációt

-elsőként választandó iv. adva TdP-ben

Digoxin

-erős cardioszelektív PS hatás

-SV arrhythmiák kezelésére

-ACh-érzékeny K-csatornákat izgatja -> pitvaron rövidíti a repol. és a refrakter szakot

-veszélyesebb pitvarlebegést PF-vá alakítja át

-Gi-cAMP rendszeren gátolja a Ca-áramot -> AV-átvezetés gátolt

Antiarrhythmiás kezelés általános szempontjai

-betegek élettartamát növeljük meg (ß-blokkoló)

-panaszokat szünetessük meg (számos gyógyszer több-kevesebb sikerrel)

-terápiás és toxikus koncentrációk nagyon közel vannak egymáshoz

-oki terápia:

* szérum-elektrolit zavarok (hypokalaemia, hypomagnesiaemia), hyperthyreosis, túlzott kávéfogyasztás, alkohol
* gyógyszer okozta ritmuszavarok: digitalisglikozidok, antiarrhythmiás szerek, erythromycin, TCA-k, cisaprid, thioridazin, terfenadin, astemizol
* TdP-t okozhatnak

-pontos diagnózis jelentősége:

* tünetmentes arrhythmiákat nem kell kezelni

-pitvari ES-k:

* ált. nem kell kezelni
* nagyon gyakori és panaszokat okoz: ß-blokkoló

-pitvari flutter:

* ált. organikus szívbetegség megnyílvánulása
* kis energiájú elektromos shock, propafenon, amiodaron
* kamrafrekvencia csökkentésére verapamil, diltiazem, digitalis
* gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén transzkatéteres radifrekvenciás ablatio

-PF:

* súlyosabb, haemodinamikai rosszabbodással járó esetekben elektromos cardioversio
* hibrid cardioversio -> gyógyszer adása (amiodaron, sotalol, propafenon, flecainid) után elektromos cardioversio
* gyógyszeres cardioversio -> flecainid (!), propafenon, amiodaron, sotalol, quinidin, disopyramid
* profilaktikus kezelés -> propafenon (!), sotalol, flecainid, disopyramid, amiodaron

-WPW:

* iv, ajmalin, propafenon, flecainid, amiodaron
* thromboemboliás veszély elhárítása: OAC
* ablatio az elsődlegesen választandó
* rohammegszűntetésre iv. verapamil, adenozin

-kamrai arrhythmiák:

* panaszokat nem okoz, ne kezeljük
* AMI-hoz társuló: ITOn lidocain, procainamid
* súlyos, kamrafibrillatio veszélyével fenyegető postinfarktusos esetben implantálható cardioverter defibrillátor
* postinfarktusos kamrai tachycardiák terápiájában amiodaron, sotalol
* I/C által előidézettre iv. Na-laktát
* digitalis intoxikációhoz társuló: I/B-vel vagy a gyógyszert fajlagosan megkötő Fab-antitesttel
* TdP-t magnéziummal

21.: Hypertonia kezelésében használt gyógyszercsoportok és hatásmódjaik.

-HT = szisztémás artériás RR emelkedése

-kísérő tünet lehet <-> esszenciális HT

-kóros elváltozást okoz az érrendszerben, BK hypertrophia

-AMI-hoz, hirtelen szívhalálhoz, SZE-hez, agyvérzéshez, VE-hez, dissecáló aortaaneurysmához vezet

-HT, ha a syst. 140 felett van, diastole 90 felett

-prekap. artériák általános szűkületének következménye

-oka lehet:

* erek falának megbetegedése
* vesekárosodás
* pszichés okok
* agyi kp.-ok betegségei
* ICP fokozódás
* hormonalis (mv, hypophysis, pm)
* toxicus ártalom (ólom, nikotin, ergotalkaloid, anilin, CO)

-80-95%-ában esszenciális

-enyhe: 159/99-ig

-mérsékelt: 179/109-ig -> szemfenéki tünetek kezdődnek, EKG-n esetleg elváltozások

-súlyos: 180/110 felett -> jelentős szemfenéki elváltozások, BK-hypertrophia, veseműködés károsodása

-malignus: 210/120 felett -> rapidan emelkedő RR, intézeti akut ellátást igényel

-RR meghatározója a perctérfogat és a TPR

-mérsékelhetik a perctérfogatot: ß-blokkolók

-csökkenthetik a TPR-t: értágítók, ACE-gátlók, SIR gátlói

-mindkettőre hathatnak: diuretikumok, ß-blokkolók

-perctérfogat csökkenthető a szívizom kontraktilitásának csökkentésével, BK-i nyomás mérséklésével

Na-ürítést fokozó húgyhajtók

-tiazidok

-kacsdiuretikumok

-K-spórolók

-sószegény diéta, NaCl ürítés fokozása

-kezelés első, 2-3 hétig tartó fázisában a Na-ürítés az EC-tér depléciójával áll összefüggésben

-vénás nyomás csökken, csökken a perctérfogat

-második fázisban a perctérfogat helyreáll, csökken a TPR

-érszövet folyadékvesztése növeli az érlumen átmérőjét

-érfal Na-vesztése -> Ca-csökkenés -> érválasz csökkn a kontrakciós hatásokra

-gyakran elsőnek választandó szerek

-kifejezetten jó idős, kövér, fekete betegeknek

-kombinálható ß-blokkolóval, ACE-gátlóval

-RR-csökkentő hatás már diuretikus hatásnál kisebb adagban is megjelenik

-kis adagokra nem reagál -> kombináció vagy másik támadásponton ható antihypertensiv szer

-tiazidok:

* hatás 2-4 hét után
* gyakran kombinálva K-spórolóval
* hyperkalaemiára hajlamosítanak az ACE-gátlók -> kombináció

-kacsdiuretikumok:

* jó vesefunkció mellett gyengébb
* mert rövid hatástartamú
* torsemid jelentősebb
* jó hatás azotaemiával, oedemával járó HT-ban

-K-spórolók:

* előnyösen alkalmazhatók metabolikus elváltozások okozta HT-ban (DM, köszvény)
* spiron: primer hyperaldosteronismus tüneti kezelésére
* ACE-gátlóval, ß-blokkolóval, NSAID-dal nem adjuk!!
* nem javasolt VE-ben
* amiloridot, triamterent fix kombinációban hydrochlorotiaziddal

A SIR gátlói

-KIR-i támadáspont:

* nyúltagyi kp. alfa2-R-ain: clonidin, guanabenz, methyldopa
* centralis alfa- és szerotonin-R: uradipil
* agytörzsi imidazolin-R: moxonidin, rilmenidin

-perifériás támadáspont:

* ggl.-bénítók: trimetaphan
* adrenerg neuron bénítók: guanethidin, debrisoquin, resepin
* alfa-R blokkolók: phentolamin, phenoxybenzamin, prazosin
* alfa- és ß-blokkolók: labetalol, carvedilol
* ß-blokkolók: atenolol, metoprolol, pindolol, propranolol

-nem specifikus anxiolyticus, sedatohipnoticus, tranquillans hatású szerek

-valódi antihypertensiv: clonidin, methyldopa, resepin, propranolol

-clonidin:

* alfa2-agonista
* csökken a szimpatikus tónus, csökken a keringő NA keringő mennyisége
* kötődik a medullaris imidazolinR-okhoz is
* növeli a vagustónust
* gyakran kombinálják diuretikumokkal és értágítókkal
* hasonló a guanfacin

-methyldopa:

* DOPA-dekarboxiláz hamis szubsztrátja
* prodrug
* aktív metabolitja az alfa-metil-NA -> RR-csökkentő
* centralis NA-erg neuronokban metabolitja felhalmozódik -> alfa2-R izgatása -> nyúltagyi neuronokon gátolt a NA-kiáramlás
* csökken a TPR és a RR
* perctérfogat és a vesekeringés nem változik
* keringési reflexek megtartottak
* kevésbé okoz orthostaticus hypotoniát
* erős, tartós hatás
* előnyös ISZB-ben, diastoles működészavarban

-urapidil:

* centralis 5HT-1A-agonista
* centralis és perifériás alfa1-gátló
* feltehetően alfa2-agonista

-moxonidin:

* viszonylag szelektíven hat az agytörzsi imidazolin-R-okra
* kisebb affinitás: centralis alfa-2 -> szedáció, szájszárazság

-ggl.-bénítók:

* tartós kezelésre ma már nem használjuk
* csak dissecáló aorta aneurysmában és műtét alatti hypotonia fenntartásában
* trimetaphan iv.

-adrenerg neuron blokkolók:

* perifériás adrenerg idegvégződések felveszik, kiürítik a NA-raktárakat
* raktározó vezikulákban elfoglalják a NA helyét
* meggátolják a NA-felszabadulást
* „farmakológiai sympathectomia”
* jellemző az orthostaticus hypotonia, hasmenés, ejakulációs zavar
* guanethidin
* debrisoquin, guanadrel, bethanidin: rövidebb hatástartam, gyorsabban beálló hatás, kevésbé okoz szimptomatikus tüneteket, kevésbé üríti ki a NA-raktárakat
* ritkán alkalmazzuk: súlyos, más szerre rezisztens HT-ban
* resepin: meggátolja a biogén aminok visszavételét, kiürítik a NA-raktárakat, DA-t és 5-HT-t

-alfa-R-bénítók:

* kompetitv antagonisták
* szelektív: prazosin, terazosin, doxazosin
* prazosin: artériás és vénás tónust is csökkenti, tartós kezelés hatására TPR csökken, szívmunka javul, frekvencia alig nő, LDL-HDL arány javul, mérsékelt folyadékretenció, nincs tolerancia
* főleg enyhe és mérsékelt HT-ban
* monoterápiában vagy kombinálva ß-blokkolóval
* jó DM, hyperlipidaemia, BPH mellett
* doxazosin: hosszabb hatástartam
* phentolamin, phenoxybenzamin: minden alfát blokkol, phaeo kezelése

-alfa és ß-antagonisták:

* labetalol: szelektív alfa1, nem szelektív ß-antagonista, parciális agonista
* ß-antagonista izomer: dilevalol
* hasonló a carvedilol

-ß-blokkolók:

* szív perctérfogatának csökkentése
* renin felszabadulásának gátlása
* NA-felszabadulás gátlása presynapticusan
* KIR szimpatikus tónusának csökkentése
* ideális a hosszú hatástartamú, cardioszelektív, tolerancia nélkül, gyenge lipofil, nem metabolizálódik a májban, nincs aktív metabolitja és nem kötődik plazmafehérjékhez
* jelenleg ez a nebivolol: értágító hatás, NO-felszabadítás miatt
* iv. csak esmolol
* szimpatikus túlsúly melletti fiatal HT-soknak adjuk
* hyperkinetikus síndromában, anginával járó HT-ban, infarctus utáni állapotban
* phaeoban alfa1-blokkolóval együtt
* jól kombinálhatók diuretikumokkal, nifedipinnel, minoxidillel
* alacsony reninszintű betegekben diuretikumokkal, értágítókkal kombináljuk

RAS-gátlók

-reninfelszabadulást gátló: ß-blokkolók

-renint gátló szerek: aliskiren

-ACE-gátlók: captopril, enalapril

-AT II-R antagonisták: losartan, candesartan

Értágítók

-erek simaizomzatát direkt módon ernyesztő: nitroprusszid-Na, hydralazin

-K-csatorna-serkentők: minoxidil, diazoxid

Ca-csatorna gátlók

-verapamil, diltiazem, nifedipin, egyéb DHP-ek

HT-krízis kezelése

-iv.: nitroglicerin, Na-nitroprusszid, enalaprilát, labetalol, diazoxid, urapidil, esmolol, dihydralazin

-egyedi kezelési szempontok

-amíg a beteg intézetben nem kerül krízis megelőzésére gyors, átmeneti hatást elérni: nifedipin, captopril, lacidipin, nitroglycerin

-sublingualisan, szétrágva

HT gyógyszeres kezelésének szempontjai

-monoterápiában elsőnek választandó a diuretikum, ß-blokkoló, Ca-csat. gátló, ACE-gátló

-BPH-ban alfa-gátlók

-ha nincs megfelelő eredmény egymással kombináljuk

-malignus HT-ban, hypertensiv encephalopathiában, agyvérzéssel, akut BK-elégtelenséggel járó reakciókban, eclampsiában, phaeoban, sajtreakcióban drasztikus akut RR-csökkentés -> nitroprusszid-Na, enalaprilát, labetalol, diazoxid

22.: Ca-csatorna blokkolók és egyéb vasodilatátorok

Ca-csatorna blokkolók

-olyan szervees anyagok, melyek elsősorban specifikusan a sejtmembrán Ca-csatornájának működését gátolják

-csökkentik a Ca sejtbe bejutását

-DHP-ek: nifedipin

-fenilalkilaminok: verapamil

-benzotiazepinek: diltiazem

Hatásmechanizmus

-csatornafehérje alfa1-alegységén található R-hoz kötődnek

-különböző szövetekben eltérő az alfa1-alegységek szerkezete -> gátlók kötődése is eltér

-szövetspecificitás és szelektivitás -> egyaránt gátolhatják az érfal simaizomzatát és a szívizom Ca-csatornáit

-fenilalkilaminok egyforma erősséggel hatnak

-DHP a szívizmon gyengén

-jelentős értágító hatás az artériás érpályán, kevésbé érintik a vénákat

-nifedipin értágító hatása 10x erősebb, mint a verapamilé + diuretikus hatás

-érfalvédelem, szívhypertrophia kivédése, agyvérzés gyakoriságának csökkenése, vese működésének megőrzése

-haemodinamikai hatásai: verapamilnak neg. inotrop és kronotrop hatása van

-nifedipin kezdetben növeli a szívfrekvenciát és a kontrakciót

-nifedipin:

* SIR reflexes serkentése -> poz. inotrop és kronotrop
* jelentős érfal-simaizom szelektivitás
* gyorsan kialakuló vérnyomáscsökkenés
* baroR-okon reflexes szimpatikus izgalom (iv. főleg)
* retard esetén ritkán
* lacidipin esetén nincs
* nimodipin: agyi erekre szelektív

-elnyújtott hatástartam: felodipin

-nagy érszelektivitás: isradipin

-arteriosclerosisban is jó, legnagyobb érszelektivitás: nisoldipin

-amlodipin: R-hoz tartósabban kapcsolódik, lassabban kialakuló, de igen tartós hatás

-lacidipin: nagy lipofilitás, sejtmembránban akkumulálódik, tartós receptorialis kapcsolat, lassan kialakuló, igen tartós hatás

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| név | féléletidő | indikáció | speciális tulajdonság |
| verapamil | 3-7 óra | angina, arrhythmia, HT, érszűkület | digoxin plazmaszintje nő, kh. kinidinnel, disopyramiddal, ß-blokkolóval együtt óvatosan |
| diltiazem | 4-7 | angina, arrhythmia, HT | digoxin szint nő, óvatosan ß-blokkolóval, hosszú hatású nitráttal |
| rövid hatású DHP-ek |  |  |  |
| nifedipin | 6 | HT, angina, érszűkület | oldata fényérzékeny, sublingualisan, spray HT-krízisben, terápia hirtelen megszűntetésénél rebound |
| nicardipin | 4 | angina, HT | nagy coronariaszelektivitás, vízoldékony, nem fényérzékeny |
| nimodipin | 5 | subarachnoidalis vérzés | nagy cerebrovascularis szelektivitás |
| közepes hatástartamú DHP |  |  |  |
| isradipin | 8 | angina, HT, arteriosclerosis | nincs digoxin-szint növekedés, interakció antikoagulánsokkal, görcsgátlókkal, rifampicinnel |
| felodipin | 8 | angina, HT | digoxinszint nő, calmodulin-antagonista |
| nisoldipin | 8-11 | angina, HT | igen nagy érszelektivitás |
| nitrendipin | 7-8 | angina, HT | digoxinszint nő |
| hosszú hatású DHP-ek |  |  |  |
| amlodipin | 35-50 | angina, HT | hatás 24 óráig tarthat, digoxinszint nem nő |
| lacidipin | 7-8 | angina, HT, arteriosclerosis | nagy lipofilitás, spec. membrándepot., fokozatosan kialakuló tartós hatás, kevesebb MH |

Mellékhatások

-kirirulás, szédülés, fejfájás

-bokatáji oedema

-fáradtság, gyengeség, zsibbadás

-értágító hatás következményei

-extravascularis simaizmokon hatás miatt

-székrekedés, GERD

-túladagolásnál hypotonia, bradycardia

-nifedipin: CV halálozás fokozódhat

Kontraindikációk

-első trimeszterben tocolyticus

-perctérfogat növelő hypertensiv CMP-ban

-BK hypertrophiában

-rövid hatásúak kerülendők ISZB-ben

-alkohol hatásfokozó

-első szakaszában járművet vezetni, baleseti veszéllyel járó munkát végezni csak nagy óvatossággal

Klinikai alkalmazás

-HT minden formájában

-elsőként választandó: alacsony reninszintű, fekete, idős, intenzív szellemi munkát végzők esetén

-szövődményes obstr. légúti megbetegedéssel szövődött, coronariakeringési elégtelenséggel, perifériás érbetegséggel, vesebetegséggel, sclerodermával, DM-al együttjátó HT-ban

-arteriosclerosishoz társult HT: isradipin, lacidipin

-terhességi HT-ban: alfa-methyldopával kombinálva

-ált. 1-2 hét kell a hatás kialakulásához

Értágítók

-érfal simaizomzatára direkt relaxáló hatás

-ioncsatornák működésének gátlása (Ca-gátlók), serkentése (K-csat.)

-cGMP-szint emelése (nitroprusszid-Na)

-nem ismert hatásmechanizmus (hydralazin)

Nitroprusszid-Na

-artériák, vénák simaizomzatának elernyesztése

-vérnyomást 30 sec alatt csökkenti

-érfal simaizomzatában metabolizálódik -> NO keletkezik -> guanil-ciklázt aktiválja -> cGMP -> elernyedés

-nincs tolerancia

-nem okoz tachycardiát

-szívizom oxigénigényét még inkább csökkenti

-rövid hatástartam (3 perc)

-véráramban nagyon gyorsan cianogén, majd cianid lesz -> máj szulfocianidot képez -> ez felelős a MH-okért (eliminációja lassú, 3 nap)

-MH:

* súlyos hypotonia
* laktát acidosis
* elkerülésére állandó monitorozás
* kezelés hirtelen megszakítására rebound HT
* hosszabb alkalmazás (2 nap): fáradtság, hánáys, dezorientáció
* veseműködési zavarnál a megnövekedett tiocianát-koncentráció hypothyreosist okoz

-iv. infúzióban

-kontraindikáció: hypotonia, súlyos obstructiv szívbillentyűbetegség

-alkalmazás:

* HT krízis
* különösen, ha dissecáló aneurysmával vagy HTs encephalopathiával jár együtt
* BKi elégtelenséghez vezető infarctus
* súlyos, chr. dekompenzáció regurgitáló billentyűzavarral
* coronaria bypass utáni reaktív HT

Ftalazinszármazék

-hydralazin, dihydralazin

-arteriolák simaizmait elernyesztik

-csökkentik a TPR-t

-jobban csökkentik a diastoles, mint a systoles nyomást

-vénákra alig hatnak

-agyi-, coronaria- és vesekeringést fokozzák

-kompenzációs mechanizmusok -> szívfrekvencia és –kontraktilitás fokozódik, szívizom oxigénigénye nő, plazma reninaktivitása nő, folyadékretenció

-ß-blokkolókkal, diuretikumokkal jül ellensúlyozhatók

-kinetika:

* jó felszívódás
* first pass, ba 25%
* részben acetilálódik
* MH-ok gyakoribban lassú acetilálókban

-MH:

* fejfájás, könnyezés
* nyh.-duzzadás
* tachycardia, hányás
* allergiás reakciók, ritkábban RA-szerű állapot, disseminált lupus
* tolerancia előfordul

-alkalmazás:

* közepes és súlyos HT
* különösen eclampsiában
* csaknem kizárólag kombinációban
* kis dózisok tartósan is adhatók
* szívhypertrophiában
* előnyös mitralis regurgitáció és sinus bradycardia esetén
* HT-krízisben, főleg terhesség esetén

-po., HT krízisben iv., im.

-pe. nem adható coronariabetegekben, dissecaló aortaaneurysmában

-nem javallt agyvérzésben és 40 év felett

Káliumcsatorna-agonisták

-szív- és izomroston a K-csat. aktiválása hyperpolarizációt eredményez -> Ca-csatorna gátlódik -> relaxáció

-diazoxid:

* nincs diuretikus hatása
* gyorsan és erőteljesen süllyeszti a vérnyomást
* közvetlenül az arteriolákat tágítja
* vénákra nem hat
* ATP-függő K-csat. serkentése
* iv 5-10 percenként amíg el nem érjük a kívánt RR-t
* iv. infúzióval lassabban kialakuló, de jól kontrollálható
* erősen kötődik plazmafehérjékhez
* lassabban jut el a simaizmokhoz
* hatás 3-14 órán át tart
* **MH:** extrém hypotonia, reflexes tachycardia, angina, infarctus
* ISZB-ben kerülendő
* só- és vízretenció
* diabetogén, hyperuricaemia
* uterust ellazítja, szülés leállhat
* kerülendő HT encephalopathiában, dissecaló aortaaneurysmában, agyvérzésben
* GI zavarok, nyálfolyás, íz- és szagérzési zavarok
* szőrzet növekedése fokozódik (nőknél arcon)
* ritkán használjuk ma már

- minoxidil:

* májban aktív minoxidil-N-O-szulfát
* hatékonyan ernyeszti az érsimaizmot
* ATP-függő K-csatorna aktiválása
* vénákra nem hat
* másodlagos reflexek növelik a szív kontraktilitását, frekvenciáját, perctérfogatot és oxigénigényt
* reninszekréció fokozódik
* veseereket tágítja
* hypotonia a veseáramlás csökkenéséhez vezet -> vesefunkció romlik
* tartósabb hatású, mint a hydralazin
* glukuronsavval konjugálódva vizelettel ürül
* MH: reflexes tachycardia, ischaemia, pericarditis
* növeli a folyadékretenciót
* célszerű ß-blokkolóval, diuretikummal kombinálni
* nem tanácsos coronariabetegeknek, BK-hypertrophiában, diastoles zavarban
* súlyos más szerekre nem reagáló, különösen vesebetegséghez kapcsolódó HT kezelésére
* szőrzet gyakran erősen nő (hypertrichosis)

23.: A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek

RAAS élettani szerepe

-rövid- és hosszútávú vérnyomásszabályozás

-TPR nő

-angiotenzin II direkt érszűkítő főleg a prekapillaris arteriolás szakaszon

-legjelentősebb érszűkítés a vesében és a splanchnicus érpályán

-NA-felszabadulást serkenti, felvételét presyn. gátolja, érválaszát serkenti

-így fokozza a centralis sympathicus tónust, fokozza a vazopresszin-felszabadulást

-mvv-ből katekolamin-felszabadulás

-gyors vérnyomásemelő hatás miatt gyógyszerként angiotensinamidot iv. használjuk

-átépülés a CV-rendszer szerkezetében -> hozzájárul a halálozási kockázat növekedéséhez

-RAAS fokozott működése (preload nő, folyadékretenció, arterialis ellenállás nő) -> szívhypertrophia, CV kórképek

RAS-gátlók

-3 ponton lehet gátolni

1. csökkenteni a renin felszabadulását: ß-blokkolók
2. gátolni az angiotenzin I -> II átalakulást: ACE-gátlók
3. angiotenzin II R-t blokkolni

Reningátlók

-renin-At-ek

-prorenin analógjai

-angiotenzinogén-analógok

-aliskiren

ACE-gátlók

-captopril

-igen szelektív

-karboxipeptidáz-A-t gátolja

-vérben keringő és szövetekben, sejtekben termelődő ATII koncentrációját is csökkenti

-megemeli a bradykinin-szintet -> nő a PG-termelés

-kémiai szerkezet alapján:

* SH-csoportot tartalmaz: captopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril
* dikarboxi-csoportot tartalmaz: enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, perindopril, ramipril, cilazapril
* foszfortartalmú: fosinopril

-kinetika:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | captopril | enalapril | cilazapril | perindopril | benazepril | lisinopril | fosinopril | spirapril | quinapril | ramipril |
| prodrug | - | +  | + | + | + | - | + | + | + | + |
| SH-csoport | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ba (%) | 70 | 40 | 47 | 70 | 17 | 25 | 27 | 50 | 30 | 60 |
| plazma felezési idő (h) | 2 | 11 | 7,5 | 9 | 11 | 12,5 | 4 | 8 | 2 | 15 |
| elimináció | vese | vese | vese | vese | vese, máj | vese | vese, máj | máj, vese | vese, máj | vese |
| plazmafehérje kötés (%) | 30 | 50 | 10 | 15 | 95 | 10 | 95 | 90 | 20 | 55 |
| hatás kezdete (h) | 10-20 perc | 2-4 | 1 | 1-2 | 0,5 | 1-2 | 1 | 1 | 1 | 1-2 |
| hatástartam (h) | 4-8 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 |

* lisinopril nem metabolizálódik, változatlan formában ürül
* captopril felszívódását táplálékfogyasztás nagymértékben csökkenti (1 órával étkezés előtt)
* csökkent veseműködés esetén dózist csökkenteni kell, vagy fosinoprilt, spiraprilt kell adni

-MH-ok:

* ált. jól tolerálják
* kevés és enyhe
* száraz, kínzó köhögés (bradykinin miatt)
* vérnyomás csökkenése (sóvesztés, kombináció, pangásos SZE)
* ilyenkor kis dózisokat adjunk
* hyperkalaemia
* nagyfokú óvatosság VE-ben, K-spóroló diuretikumoknál, K-túlsúly, gyulladásgátlók, ß-blokkolók mellett
* kétoldali veseartéria stenosis AVE alakulhat ki
* terhesség 2. és 3. trimeszterében fejlődési rendellenességeket okozhat
* angioneurotikus oedema, proteinuria
* captopril: neutropaenia, agranulocytosis, ízérzészavarok

-alkalmazás:

* HT
* chr. pangásos SZE
* bal kamrai SZE, AMI

-leggyakrabban captopril, enalapril

-kölcsönhatások:

* hyperkalaemiára hajlamosító gyógyszerek
* kapszaicin
* növelhetik az allopurinol iránti túlérzékenységi reakciót, digoxin és Li plazmaszintjét
* savkötők csökkentik a felszívódását

- kontraindikáció:

* kétoldali a. renalis stenosis
* hypotonia
* terhesség

Angiotenzin II-R-antagonisták

-AT1-R szelektív antagonistái

-szervezetben termelődő összes ATII hatását meggátolják

-mind hatás, mind MH szempontjából eltérnek az ACE-gátlóktól

-losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan

-MH: hyperkalaemia

-kontraindikáció: azonos az ACE-gátlóéval + szoptatás

-kinetika

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ba (%) | felezési idő (h) | májkiválasztás (%) | vesekiválasztás (%) |
| candesartan | > 40 | 9-10 | 20-30 | 35 |
| eprosartan | 15 | 5-7 | 90 | 10 |
| irbesartan | 60-80 | 11-15 | 75 | 20 |
| losartan | 33 | 2-3 | 60-70 | 30-40 |
| telmisartan | 50 | >20 | 98 | 1-2 |
| valsartan | 25 | 5-9 | 85 | 15 |

-valsartan:

* ba jó és tápláléktól független
* nem metabolizálódik
* kontraindikált terhességben, szoptatás alatt, gyermekkorban

-candesartan:

* javul az agyi perfúzió
* idős betegekben a kognitiv funkciót is javítja

-eprosartan:

* nem a CYP450-rendszeren metabolizálódik
* nincs interakció más gyógyszerrel
* májbetegség esetén sem kell csökkenteni a dózist

-irbesartan:

* legjobb ba

-telmisartan:

* nagy affinitás
* tartós kötődés
* CV rizikófaktorral járó más betegségekben preventive
* kumarinszármazékokkal, digoxinnal együtt adva ezek szérumszintje változhat

24.: Angina pectoris kezelésében használt gyógyszerek

-szöveti ischaemia oka a szívizom oxigénellátása és oxigénigénye közti egyensúly felborulása

-karakterisztikus tünete az angina pectoris

-„silent” angina, klasszikus stabil vagy effort angina, Prinzmetal angina

-instabil angina -> AMI

-kontrakció és relaxáció zavarához vezet -> preload nő

-EDV és EDP nő

-kamrafal feszülése nő

-kamrai compliance rosszabbodik

-oxigénigény ezért nő

anaerob metabolizmus fokozódása és ATP-szint csökkenése -> IC pH csökken

-aktív transzportfolyamatok (Ca-ATPáz, Na-K-ATPáz) működése elégtelen

-Na-H és Na-Ca cseretranszport fokozódik

-IC Ca-szint nő

-oxidatív stressz

-gyulladásos mediátorok termelődése

-proteázok aktiválása

-pumpafunkció zavara, arrhythmiák, necrosis, apoptosis alakul ki a myocardiumban

-enyhe ischaemia -> citoprotektív mechanizmusok túlsúlyához vezet -> védi a myocardiumot egy rákövetkező ischaemiás károsodással szemben

ISZB-ben alkalmazott gyógyszerek

-elsősorban azok, melyek képesek az oxigénigény és az oxigénellátás között megbomlott egyensúlyt helyreállítani

-értágító hatású nitrát-származékok, ß-blokkolók, Ca-csatorna blokkolók, tct-aggregáció gátlók, statinok

-értágítók:

* pre- és afterload csökkentése
* vérellátás fokozása
* sok ronthatja az ischaemiás állapotot (véreloszlást rossz irányba befolyásolja) -> ischaemiás szöveten kevésbé tágítja a coronáriákat (coronaria steal)
* hathatnak sejtfelszíni R-on (alfa-blokkolók, AT-R-gátlók, ß-agonisták, adenozin)
* ioncsatorna működésére hat (Ca-csat.-antagonista, K-csat. serkentők)
* endogén anyagokom vagy direkt úton növelik a sec. messengerek aktivitását
* végső folyamat minden esetben a Ca-koncentráció csökkenése
* érgörcs oldására közvetlen az érfalra ható, nem túlságosan tartós hatású vegyületek

-ß1-blokkolók:

* oxigénigény csökkentése
* fokozott szimpatikus tónus mérséklése

-tct-aggregáció gátlók:

* atherosclerosis és a thrombusképződés gátlása
* érszűkület kialakulása megelőzhető
* eret elzáró thrombus feloldható

-citoprotektiv szerek:

* ischaemia által előidézett kóros biokémiai mechanizmusok ellen hatnak
* csökken a Ca-overload és az oxidativ stressz
* szív munkájának hatékonysága nő

-vitaminok és táplálékkiegészítők:

* omega3-zsírsavak, Q10-koenzim
* citoprotektivek
* lipidprofilt javítja
* thrombusképződés csökken

-nem gyógyszeres beavatkozások:

* PCI
* ballon angioplastica
* coronaria stent
* coronaria bypass

ISZB-ben alkalmazott szerek hatástani csoportosítása

-oxigénellátást növelő és oxigénigényt csökekntő szerek:

* nitrátok
* Ca-csat. gátlók
* ß-blokkolók, carvedilol
* ACE-gátlók

-thrombusképződés és atherosclerosis ellen ható szerek:

* ASA
* anticoagulánsok
* statinok

-citoprotektiv szerek:

* nitrátok
* Ca-antagonisták
* ATP-szenzitiv K-csat. aktivátorok
* Na-H-cseretranszport gátlók
* ACS-modulátorok (zsírsavoxidáció gátlók)
* antioxidánsok
* gyulladáscsökkentők

-vitaminok és táplálékkiegészítők

Nitritek és nitrátok

Farmakodinámia

-erős simaizom-ernyesztő

-szelektív értágító

-közvetlen citoprotektiv hatás

-direkt coronariatágító

-venulákra, 100 mikronnál nagyobb átmérőjű arteriolákra kifejtett szisztémás keringési hatás

-coronariahatás:

* ér coronariarendszerben dilatatlják a coronariákat és az intramuralis kisereket
* patológiás körülmények közt erek tágításával a kollaterális keringést képesek fokozni
* subendocardialis régió vérellátása javul az epicardium kárára

-vénás rendszerre gyakorolt hatás:

* terápiás adagoknál a vénás rendszerre kifejtett hatás a domináns
* csökken a jobb pitvari nyomás, a pulmonalis vénás nyomás és a bal kamrai diastoles nyomás és volumen
* javul a subepicardialis perfúzió
* kamrafal feszülése mérséklődik
* csökken a szívmunka és a myocardium oxigénigénye

-artériás rendszerre gyakorolt nyomás:

* nagyobb dózisban
* afterload csökken
* tovább csökken a szívizom oxigénigénye
* vérnyomás csökken, reflextachycardia, sápadtság, gyengeség
* többi simaizomzat is elernyed, csökken a motilitás
* jól kombinálható ß-blokkolókkal, Ca-csat.-gátlókkal

-hatást a molekuláról enzimatikusan lehasadó NO fejti ki

-sejtekben SH-csoporttal kapcsolódik -> guanilát-ciklázt aktiválja -> IC cGMP nő -> ATP-függő K-csat. aktiválása

-Ca-beáramlás gátlása -> relaxáció

-myocardiumsejtekben SR-ból Ca-felszabadulás gátlódik

-véd az ischaemia alatti Ca-overloadtól

-K-csat. szintén a Ca-terhelést csökkenti

-reaktív oxigén intermedierek termelődése csökken

Kinetika

-leginkább ebben térnek el egymástól

-organikus nitritszármazékokból a glutation-, nitrát-reduktáz enzim nitritionokat hasít le

-májban, néha simaizomban

-kivétel: isosorbid-mononitrat

-jó felszívódás

-változatlanul/glukuroniddal konjugálva ürülnek

-leggyorsabban inhalációs alkalmazásnál jelenik meg a hatás

-iv, sublingualis és oralis spray elkerüli a májat

-hatás gyors (1-2 perc)

-hamar lezajlik a hatás (3-30 perc)

-oralis adásnál májban metabolizáció -> lassabban jelentkező hatás, de elhúzódóbb

-transdermalisan lassan alakul ki, hosszú hatás

Nitroglycerin

-bomlékony és robbanékony olaj

-aeroszol, spray és inj. formájában

-jó felszívódás a nyh-król, bőrről

-májban metabolizálódik

-inaktv metabolitok vizelettel ürülnek

-aeroszol, spray, sublingualis tabl. 2-3 percen belül hat, kb fél órán át

-kapsz., tabl.: később kezdődő hatás, 3-5 órán át tart

-kenőcs lassan alakul ki, 7 órán át tart

-tapasz lassan, 2-24 óráig egyenletes vérszint

-roham, más akut beavatkozás esetén

Isosorbid dinitrát

-száj nyh.-ról, gyomorból lassan szívódik fel

-májban aktív mononitráttá metabolizálódik

-vesén keresztül ürül

-hatás lassan alakul ki, 8 órán át tart

-subling. tabl., spray 5-10 perc alatt, kb 1 óráig

-anginás rohamok megelőzésére

Isosorbid mononitrát

-ba igen jó

-rögtön a célsejtre jut

-hatás fél-2 óra alatt, tartós

-tabl., kapsz.

-anginás rohamok megelőzésére

Amylium nitricum

-illékony, gyúlékony, kellemes szagú, édeskés folyadék

-pólyázott ampullákban

-feltöréskor az elpárolgó folyadékot lélegzik be

-gőzei másodpercek alatt fejtenek ki rendkívül erős hatást

-hatás max fél-1 órán belül, 5 perc alatt szűnik

-nagyon ritkán, dg. célból és elsősegélyben, roham megelőzésére

Mellékhatások

-fejfájás, szédülés, hányinger, pirulás

-migrénes tünetek

-súlyos hypotonia, ájulás, tachy-/bradycardia

-nyelvzsibbadás, methaemoglobinaemia

-erekciós zavarokban alkalmazott szerek fokozhatják hatását, CV rizikót

Nitráttolerancia

-leggyakrabban megelőzésre használt, tartós vérszintet biztosító po/transdermalis készítmények esetén

-kivédésre adagolási sémát változtatjuk (napi 2x, szünetekben egyéb szer)

Indikációk

-anginák

-effort angina: kombinálhatjuk ß-blokkolóval, Ca-csat. gátlókkal

-AMihoz társult halmozott anginás rohamok

-infarctus akut szakaszában bal-szívfél elégtelenség kezelésére, kivédésére

Kontraindikáció:

-HCMP

-cardiogen shock

-akut hypotoniás állapotok

-pericarditis

-agyvérzés

-fokozott óvatosság: cor pulmonale, glaucoma, mitralis stenosis, migrén

Interakciók

-vérnyomáscsökkentők, neuroleptikumok, TCA-k

-erectilis dysfunctio kezelésére használt szerek

-fokozódhat a súlyos hypotonia és a CV rizikók megjelenése

Nitrátokhoz hasonló szerkezetű újabb antianginás szerek

Molsidomin

-májban keletekező aktív metabolitja a SIN-1 -> értágító

-spontán NO-donor vegyület

-vizes oldatban spontán szabadul fel az NO

-tolerancia ritka

-tabl. napi 3x

Nicorandil

-nikotinamid-nitrát szerkezetű

-csökkenti a pre- és az afterloadot

-tágítja a nagy coronariákat

-2 támadáspont: NO-donor mechanizmuson át, ATP-függő K-csat. közvetlen aktiválásával

-kevésbé alakul ki tolerancia

Ca-csatorna gátlók

-általánosan lásd: külön tétel

Nifedipin

-tabl. lassan hat

-retard készítmények

-sublingualisan és spray formájában

-HT-krízisben, HT-ban, anginában, perif. érbetegségben

-megvonáskor rebound

-máj- és vesebetegségben óvatosan

-kontraindikáció: túlérzékenység, cardiogen shock, AMI, SSS, terhesség, szoptatás, aortastenosis, obstruktív HCMP

-MH: fejfájás, kipirulás, palpitatio, végtagi oedema

-kölcsönhatások: ACE-gátlók, H2-R-gátlók (fokozott vérnyomáscsökkentő hatás), digoxin, phenytoin szérumszintje nő, kinidiné csökken, kinidinnel együtt kamrai arrhythmiák, terbutalin, salbutamol hatása nő

Nitrendipin

-hatás nifendipinéhez hasonló

-kinetika eltérő

-enyhe diuretikus hatás

-hatása lassabban alakul ki és tovább tart

-napi 1x

-chr. máj- és vesebetegség esetén csökkent dózis

-főleg HT-ban

-terhesség, szoptatás mellett kontraindikált

-MH: DHP-kra jellemzők

Nimodipin

-agyi erek iránti nagy érzékenység

-agyi keringési zavarokban, agyvérzés, posttraumás cerebralis vérzések kezelésére

-infúzió és filmtabl.

-terhesekben, szoptatás mellett óvatosan

Nisoldipin

-legnagyobb érszelektivitás

-filmtabl.

-terhesség, szoptatás óvatosan

Felodipin

-igen nagy érszelektivitás

-tartósabb hatás, kevesebb MH

-emeli a digoxin szérumszintjét

-phenytoin és barbiturátok csökkentik, cimetidin növeli a szérumszintjét

-terhességben, szoptatás mellett óvatosan

Isradipin

-növeli a propranolol biológiai hatékonyságát

-biológiai aktivitását antikoagulánsok, antikonvulzív szerek, kinidin fokozzák

-rifampicin, phenytoin, carbamazepin, barbiturátok csökkentik

-más antihypertensiv szerrel együtt adva vérnyomáscsökkentő hatás összeadódik

Amlodipin

-lassabban kialakuló, igen tartós hatású (nagy féléletidő)

-R-hoz tartósabb kapcsolódás

-igen kevés MH

Lacidipin

-nagy R-affinitás

-erősebben kötődik R-ához

-nagyon jelentős érszelektivitás

-cardiodepresszív hatás csak nagy dózisban

-hatás fokozatosan alakul ki, tartós, egyenletes a vérnyomás, diurnalis ritmusa nem változik

-hatása az ACE-gátlókéval egyenlő erősségű

-coronariákat relaxáló hatás -> ischaemiás szíven protektiv hatás

-elősegíti a HT-s szövődmények megelőzését

-kevés MH

-terhességben, szoptatásban óvatosan

ß-blokkolók

-monoterápiában vagy kombinációban

-jelentős antianginás hatás

-szívizom oxigénigénye csökken

-gátolják a különböző stressz-stimulusok hatását

-szív munkája csökken

-legkevésbé Prinzmetal-anginában

-kis dózissal az infarktusos betegek mortalitását is csökkenti

-nitrátokkal jól kombinálhatók

-verapamil és diltiazem esetén a hatások összeadódnak -> kombináció veszélyes

ACE-gátlók

-artériák és vénák tágítása

-pre- és afterload csökkentése

-bradykinin B1-R-okat közvetlenül aktiválják

-bradykinin lebontása gátlódik

-citoprotektiv szignalizáció

ACS-modulátorok

-növelhető a szívizom munkájának hatékonysága anélkül, hogy az oxigénigénye növekedne

-zsírsavoxidáció-gátlók energiatermelést a glükózoxidáció irányába terelik

-egységnyi oxigénfogyasztás mellett több ATP keletkezik

Trimetazidin

-zsírsavoxidáció-gátló citoprotektiv szer

-IC acidosis mértéke csökken

-mérséklődik a reaktív szabadgyökök képződése

-po gyorsan felszívódik

-bomlatlanul a vesén át ürül

-féléletideje 45 óra

-jól kombinálható egyéb CV hatású szerekkel

-ritkán GI MH-ok

-stabil angina esetén megelőzésre

-rohamok megszűntetésére nem alkalmas

-ellenjavallatok nem ismertek

-terhesség és szoptatás időszakában kerülendő

Ranolazin

-szívizom kontraktilitását csökkenti

-késői Na-áram gátlása

Új szerek

Ivabradin

-kizárólag a szívfrekvenciát csökkenti

-SA-ra gyakorolt közvetlen hatás

-nem befolyásolja az AV-átvezetést, a kamrai repolarizációt és a szív kontraktilitását

-pacemaker-áram csökkentése

-áram vezetését biztosító csatorna gátlása

-lassabb szívfrekvencia okozta kisebb myocardialis oxigénigény

25.: Antihyperlipidaemiás szerek

-kockázati tényezők módosíthatók vagy sem

-azon szerek amik csökkentik a koleszterinkoncentrációt, a klinikai kipróbálás során csökkentették az AMI és az agyvérzés előfordulásának gyakoriságát

-kockázati tényező endothelialis diszfunkciót okoz

-ACh-ra csökkent vasodil. válasz vagy flow-mediated dilatation (NO-szintézis gátlóval megakadályozható)

-első lépés lehet csökkent PGI2 és NO-bioszintézis következtében kialakuló dysfunctio

-károsodást elősegíti még a monocyták/macrophagok kitapadása

-predilekciós helyek, ahol turbulens az áramlás

-szabadgyökök oxidálják az endothelen megkötött LDL-t -> lipidperoxidáció tönkreteszi az LDL-R-mediált clearancehez szükséges receptorokat

-módosult LDL felvétele: macrophagok scavenger R-on

-habsejtek subendothelialisan migrálnak

-+ Tc -> fatty streak (későbbi atherosclerosis magja)

-tct, macrophag, endothel citokinek, GF-ok felszabadulását indukálják

-simaizomsejt proliferáció, ksz.-lerakódás

-lipideket ksz.-i tok zárja körül -> atheromás plakk

-plakk megrepedése -> thrombusképződés

-metabolikus X-syndroma:

* HT
* elhízás
* inzulinrezisztencia
* atherosclerosis

Megelőzés lehetőségei

-ACE-gátlók:

* javítják az endothel diszfunkciót
* bradykinin-akkumuláció -> fokozott NO és prosztaciklin-szintézis

-statinok:

* lipidcsökkentő
* javítják a diszfunkciót

-rendszeres testedzés:

* növeli a HDL-koncentrációt

-omega3-zsírsavak:

* csökkenti a TG-szintet
* EPA, DHA: esszenciális zsírsavak
* csökkentik a májban a TG-szintézist
* nagyon gyenge szubsztrát a TG-szintézisért felelős enzimek számára
* gátolják más zsírsavak észterifikációját
* ß-oxidáció a peroxiszómákban fokozódik
* csökken az FFA
* monoterápiában/statinnal kombinálva

-mérsékelt alkoholfogyasztás:

* növeli a HDL-t, TG-et

-folsav, B6- és B12-vitamin:

* emelkedett homocisztein koncentráció is kockázati tényező
* ezek csökkentik

-antioxidánsok

-ösztrogén hormonok

-plazmakoleszterinszintet csökkentő vegyületek:

* koszorúér-megbetegedések megelőzésében is kedvező hatás

A lipoproteinek

-vérben lipid + fehérje

-központi mag (hidrofób) + külső burok (hidrofil)

-apoproteinek: stabilitás, R-ligand, metabolizmusban részt vevő enzimek számára kofaktor

-exogén útvonal:

* C, TG a GI-traktusból feszívódik
* C-észter, TG nyirokkeringéssel a vérbe
* plazmában 100-1000 nm-es kilomikronként izom- és zsírszövet kapillárisaiba
* LPL hidrolizálja -> FFA felvehető
* 30-50 nm remnant eljut a májhoz -> R-mediálta endocytosis
* C májsejtekben felszabadul -> tárolódás vagy kiválasztás az epébe vagy epesavakká oxidáció
* VLDL-ben zajló lipidtranszport endogén útvonalába lép be

-endogén útvonal:

* C + májban újonnan szintetizálódott szabad zsírsav
* TG perifériás szövetekhez
* periféria felől májba
* 30-80 nm-es VLDL partikulumok
* izomban, zsírban LPL hidrolizálja -> FFA szöveteknek
* 20-30 nm maradék LDL
* felszabaduló C membránba beépül vagy szteroid- és epesavszintézisben vesz részt
* LDL-R mediálta endocytosissal felvétel

-telítetlen zsírsavak és C-fogyasztás csökkentése, statinok -> LDL-R-ok up-regulációja

Dyslipidaemiák

-dg.: szérumlipidek és lipoproteinek legalább 10 óra éhezés után

-minél magasabb az LDL- és alacsonyabb a HDL-szint annál nagyobb a CV rizikó

-elsődleges vagy másodlagos

-primer:

* genetikailag determinált
* különösen nagy kockázat ISZB-re
* familiáris hypercholesterinaemia: LDL-R defektus
* kezelés: diéta
* gyógyszeresen csak súlyosabb esetben

-secunder:

* egyéb betegségekben
* DM, alkoholizmus, nephrosis, CVE, hypothyreosis, májbetegség, anorexia nervosa, magas kortikoszteroid szintek mellett

-HDL-deficiencia:

* ritka genetikai elváltozás
* lecitin-koleszterin-acil-transzferáz
* familiáris hypoalphalipoproteinaemia
* korai atherosclerosis
* csökkent HDL
* terápia: niacin (HDL-t hatékonyan emeli)

Lipidszint csökkentő szerek

-plazma LDL-csökkentésre

-étrendi korlátozások

-egyéb, módosítható CV-rizikó korrekciójának kiegészítésére

-statinok: HMG-CoA-reduktáz gátló

-nikotinsav

-epesavkötő gyanták

-C-felvételt gátló szerek

-fibrátok

Statinok

-koleszterinszintézis sebességmeghatározó lépése: HMG-CoA-reduktáz

-lovastatin kompetitiv gátló

-simvastatin inaktív laktonvegyület, bélcsatornában aktív ß-hidroxi forma

-paravastatin nyitott laktongyűrű

-atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin F-tartalmú aktív vegyületek

-hatásmechanizmus:

* máj felveszi és metabolizálja
* HMG-CoA-red. gátlása
* C-bioszintézis csökken
* LDL-R-ok csökkent szintézise
* LDL fokozott felvétele a vérből
* plazma LDL, TG csökken, HDL nő
* atorvastatin tartós inhibitor

-egyéb hatások:

* endotehl funkció javul
* atheroscleroticus plakk stabilizálása
* csökkent vascularis gyullladás
* LDL-oxidáció gátlása
* simaizom-proliferatio gátlása
* antithromboticus hatás
* fokozott fibrinolysis
* immunszuppresszív

-kinetika:

* po, este
* C-szintézis főleg éjjel zajlik
* 40-75%-ban felszívódik (fluvastatin 100)
* first pass
* epével > vizelettel ürül
* féléletidő 1-3 óra, atorvastatiné 14, rosuvastatiné 19

-MH:

* enyhe GI
* emelkedett májenzimek
* álmatlanság, kiütések
* monoterápiában ritka: myopathia, rhabdomyolysis

-interakciók:

* cerivastatinf és gemfibrozil: rhabdomyolysis
* statinokat CYP3A4, fluvastatint CYP2C9 metabolizálja
* paravastatin CYP nem metabolizálja

-kontraindikáció: terhesség

Niacin

-nikotinsav, B3-vitamin

-minden lipidparamétert kedvezően befolyásolja

-nikotinamiddá alakul -> beépül a NAD-ba

-nikotinamin hatástalan a lipoproteinszintekre

-hatásmechanizmus:

* aktiválja a LPL-t
* gátolja a VLDL-szekréciót
* csökkenti a kilomikron, VLDL- és TG-szinteket
* csökkenti a HDL ApoA által közvetített lebontását
* emeli a HDL-szintet
* csökkenti a hormonszenzitív-lipáz aktivitását
* csökkenti az FFA áramlását
* TG és VLDL-szint csökken

-kinetika:

* szinte teljes mértékű felszívódás
* féléletidő kb 1 óra
* napi 2-3x
* máj felveszi
* nagyobb dózisban egy része a vizelettel változatlan formában ürül

-MH:

* dyspepsia
* ulcusban kontraindikált
* ritkábban májtoxicus
* DM-ban kontraindikált -> inzulinrezisztenciát okoz
* húgysavszintet emeli
* terhességben a nagy dózis kontraindikált

-adagolás:

* TG, LDL csökken
* epesavkötő-gyantával kombinálva LDL nagyobb mértékben csökken

Epesavkötő gyanták:

-cholestyramin, colestipol

-po. vékonybélben megköti az epesavakat

-nincs enterohepaticus recirculatio

-exogén C csökkent felszívódása

-endogén C metabolizációja nő

-LDL-R up-reguláció

-csökkent plazma LDL

-HDL változatlan

-TG nőhet

-MH:

* nem szívódik fel, így szisztémás toxicitás csekély
* GI panaszok dózisfüggően
* csökken az étvágy
* minimalizálható ha gyümölcslében fogyasztják el
* ritkán a K-vit. és folsav felszívódása csökkenhet
* egyes gyógyszerek felszívódása csökkenhet (kivéve niacinnal kombinálva)
* gyanta bevétele után 2 órával vegye be a többi gyógyszert

Koleszterinfelszívódást csökkentő szerek

-ezetimib

-C intestinalis felszívódását szelektíven gátolja

-kinetika:

* jó felszívódás
* glükuronid-konjugációval aktiválódik
* EH-körforgása van
* plazma féléletidő 22 óra
* széklettel ürül
* fibrátok növelik, epesavkötő gyanták csökkentik a koncentrációját

-MH:

* nem metabolizálódik CYP-en
* csekély potenciális hepatotoxicitás
* statinnal együtt adva enyhén emelkedhet

-adagolás:

* monoterápiában csökkenti a C-szintet
* statinnal kombinálva az LDL csökken

Fibrátok

-clofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, ciprofibrat, bezafibrat

-csökkentik a VLDL- és TG-szinteket

-mérsékelten csökken az LDL, nő a HDL

-hatásmechanizmus:

* PPAR-alfa agonista
* sejtmagban lévő R
* zsírsavak ß-oxidációja nő
* LPL-aktivitás nő -> VLDL-ből, kilomikronból FFA szabadul fel
* tárolódhat/metabolizálódhat az FFA
* zsírszövetben a hormonszenzitiv lipázt gátolja
* csökken a májban a VLDL-termelés, nő az LDL-felvétel
* csökken a plazma fibrinogen
* javul a glukóztolerancia
* gátolt az érsimaizom-gyulladás (NF-kB expresszió csökkenése révén)

-kinetika:

* étekezés közben adagolva > 90% felszvódás
* 95%-ban albuminhoz kötődik
* féléletidő 1-20 óra (gemfibrozil -> fenofibrat)
* glükuroniddal konjugálva a vizelettel ürülnek
* súlyos VE-ben kontraindikált

-MH:

* myosistis, rhabdo
* különösen VE-ben
* kerülendő alkoholistákban
* statinnal együtt adva myositis, rhabdomyolysis kockázata nő: indikáció kombinációra súlyos, refrakter kevert hyperlipidaemia (kivéve: 65 év felett, GFR < 30, májbetegség, női nem, kis izomtömeg, hypothyreosis)
* egyhe GI
* clofibrat epekőképződésre hajlamosít -> csak st. p. cholecystectomiamban

26.: Káliumvesztő diuretikumok

-diuretikum = só- és vízürítést növelő vegyületek

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Na | K | H | Ca | Mg | Cl | HCO3 | PO4 |
| Karboanhidráz- bénítók | nő | nő | csökken | nő | - | csökken | nő | nő |
| Csúcshatású diuretikumok | nő | nő | nő | nő | nő | nő | - | - |
| Tiazidok | nő | nő | csökken | csökken  | nő | nő | nő | nő |
| Kálium-megtakarítók | nő | csökken | csökken | csökken | - | nő | - | - |

Karboanhidráz-bénítók

-acetazolamid

-támadáspont: prox. tubulus

-karboanhidráz jelen van:

* prox. tubulusban
* pl. choroideusban
* corpus ciliareban
* gyomor mucosában
* pancreasban
* vvt-ben

-karboanhidráz reverzibilis, nem-kompetitív bénítója

-egyéb hatásai:

* humor aquosus termelés csökkentése (glaucomában)
* csökkent liquortermelés (epileptiform görcsök oldása)
* gyomor- és pancreasnedv H és HCO3-tartalma csökken
* vvt-ben hyperkapnia

-kinetika:

* jó felszívódás
* 6-8 órás hatás
* nem metabolizálódik
* vesén át ürül

-alkalmazás:

* acut glaucomás roham, glaucoma
* Meniere-syndroma
* epilepsia
* hegyi betegség
* vizelet pHjának alkalikus irányba eltolása
* SB-egyensúly helyreállítása metab. alkalosisban

-MH:

* metab. acidosis
* hypokalaemia
* cirrhosisban, hepatitisben desorientáció (csökkent NH3-ürítés)
* vese- és ureterkő képződése (fokozott Ca- és PO4-ürítés)
* hypersensitiv reakciók, láz, bőrreakciók, CSV-károsodás

-kontraindikáció:

* vese- és májbetegségek, cirrhosis, hepatitis
* hepaticus encephalopathiát okozhatnak
* mvk-elégtelenség
* fennálló hyponatraemia, hypokalaemia
* metab. acidosis
* obstructiv tüdőbetegség
* graviditás

-adagolás:

* K-plazmaszintjét mérni kell
* adjuk intermittálva
* K-pótlás szükséges
* K-spóroló diuretikummal kombinálhatjuk

Csúcshatású diuretikumok

-furosemid (gyenge karboanhidráz-gátló), etakrinsav

-egyéb: bumetanid, torsemid, piretanid, muzolimin

-támadáspont: Henle-kacs

-gátlják a Na-K-2Cl-transzportert

-Na-reabszorpció gátlódik -> Na-ürítés nő

-Cl ue. -> Cl lesz a domináns anion a vizeletben -> hypochloraemia

-K ue.

-tubularis Na-mennyiség nő -> fokozódik a Na-K-csere -> K-vesztés a dist. tubulusban -> K-pótlás kell!

 -> Na-H csere fokozódik a dist. tubulusban -> gyűjtőcsatornában a H-

 ürítés nő -> vizelet pH savas -> alkalosis marad vissza

-furosemid és bumetanid a HCO3-ürítést nem befolyásolják érdemben (gyenge karboanhidráz gátló)

-NH4-ürítés nő -> vizelet pH savas

-Ca- és Mg-reabszorpció csökken, ürítés fokozódik -> Ca-vesztés -> szimptomatikus hypercalcaemia kezelésére alkalmas

-kiválasztás:

* kompetíció húgysav és diuretikum között
* akutan fokozza
* chr. gátolja -> hyperuricaemia

-vesevelő perfúzió nő -> kimossa az ozmotikus grádienst -> IS hyperosmolaritása csökken -> koncentrálóképesség csökken

-vesekéreg perfúzió nő -> renin és aldoszteron elválasztás nő -> K-kiválasztás nő

-kinetika:

* **furosemid:**
* jó felszívódás
* diuretikus hatás 30 perc alatt po., 5 perc iv.
* hatástartam 6-8 óra po., 2-3 óra iv.
* erős plazmafehérje-kötődés
* prox. tub.-ban szekretálódik
* vizelettel, széklettel ürül
* **etakrinsav:**
* jó felszívódás
* erős plazmafehérje-kötődés
* vese és máj választja ki

-alkalmazás:

* tüdőoedema, agyoedema iv.
* cardialis, hepaticus és renalis oedemák
* HT
* nephrosis, CVE, AVE
* szisztémás hypercalcaemia

-MH:

* EC-folyadéktér depléciója
* elektrolit összetétel megváltozása
* GI-panaszok
* szédülés, süketség, fülzúgás (endolympha összetétele is változik)

-interakciók:

* probenecid és más NSAIDok: hatást csökkentik
* aminoglikozid: ototoxicitás
* szívglikozid: fokozott arrhythmogenitás
* hypoglikaemia fokozza a szívglikozid hatását, toxicitását
* nephrotoxicus hatásokat fokozza

Tiazidok

-hydrochlorothiazid (diuretikus hatás, kisebb dózisban antihypertensiv)

-chlorthalidon, clopamid, indapamid

-támadáspont: dist. tubulus

-Na-Cl-transzporter gátlódik -> Na- és Cl-visszaszívódás gátlódik, ürítés nő

-dist. tubulusba a filtrált Na 15%-a kerül, 3-5% kerül kiürülésre

-Cl a vizelet vezető anionja

-Na-K ioncsere fokozódik -> hypokalaemia

-vizelet pH-eltérés nem jelentős (kettős hatás) -> gyenge karboanhidráz-gátló + Na-H csere fokozódása

-Ca-kiválasztás csökken

* Ca-reabszorpció nő a dist. tub.-ban
* chr. alkalmazás: prox. és dist. tubulusban is
* osteoporosisban adható
* vesekő képződési hajlamban adható

-Mg-kiválasztás fokozódik: hypomagnaesia, idősekben mentális zavar

-húgysavürítés:

* akut: fokozódik
* chr.: csökken -> hyperuricaemia

-I és Br ürítés fokozódik -> bromizmusban használható

-kinetika:

* po felszívódás jó
* hatás 1-2 óra alatt
* hatástartam clearance-től függ
* alacsony GFR mellett csökkent hatás
* filtrálódnak és szekretálódnak (gyenge savak)

-alkalmazás:

* oedema (card. decomp., hepaticus, renalis)
* DI-ban paradox antidiuretikus hatás
* hypercalciuriában csökkenti a Ca-kiválasztást
* osteoporosis
* artériás HT minden formájában antihypertensivum monoterápiában/kombinációban

-MH:

* folyadék- és elektrolitegyensúly eltolódása
* hypokalaemia: arrhythmia, görcs
* akut köszvényes roham
* diabetogén hatás
* LDL, C, TG emelkedik
* cirrhosisban hepaticus coma

-interakció:

* OAC, OAD
* szteroid, fogamzásgátló -> folyadékretenciót váltanak ki -> csökkentik a hatását
* NSAID -> prostaglandin szintet csökkentik -> csökkentik a hatását
* Ia és III antiarrhythmiás szerek -> kamrai arrhythmia

27: Kálium-megtakarító diuretikumok, ADH antagonisták, ozmotikus diuretikumok

Káliummegtartó diuretikumok

-triamteren, amilorid

-támadáspont: gyűjtőcsatornák

-Na-K ioncsere -> Na-reabszorpció K-szekrécióval kapcsolt

-Na-K csere gátlása:

* K-retenció
* kismértékű Na-ürítés fokozódás
* K-szekréció csökkenése

-Na-H transzport gátlása: H-szekréció csökken -> enyhén alkalikus vizelet

-Cl-ürítés: Na-Cl-transzporteren hat -> enyhe ürítés fokozódás

-Ca-ürítés csökken

-kinetika:

* po abszorpció 50%
* plazmafehérjéhez kötődik
* szerves bázisok: prox. tub.-ban kation-szekréciós rendszerrel ürülnek

-alkalmazás:

* oedema vagy HT kezelésre ált. kombinációban
* kis hatásfok a gyenge Na-ürítés miatt
* K-vesztő diuretikumokkal kombinálható
* 2 K-spórolót nem kombinálunk!
* spironolaktonnal nem kombináljuk!

-MH:

* hyperkalaemia
* glükóz tolerancia csökken
* GI tünetek
* fejfájás, szédülés
* impotencia

Aldoszteron antagonisták

-spironolacton, canrenon, eplerenon

-aldosteron kötődik a R-hoz -> komplex nucleusba -> DNS specifikus részéhez kötődik -> proteinszintézis

-aldosteronhatás: basolateralis membránban Na-pumpa aktivitása nő -> Na-K és Na-H csere fokozódik

-antagonisták dist. tub. , gyűjtőcsat. tubulussejtjeinek cytoplasmájában lévő mineralokortikoid R-hoz kötődnek

-spironolakton:

* kompetitív gátló aldosteron-R-on
* hatékonyság az endogén aldoszteron-szinttől függ
* Na-ürítést és K-megtakarítást eredményez
* progesteron, androgén, glukokortikoid R-on is hat
* szteroid bioszintézis nagy koncentrációban gátlódik

-kinetika:

* spironolakton kp. jó po felszívódás
* metabolizmus májban
* metabolitja a canrenon -> aktív, hosszú felezési idő, elnyúlt spiron hatás
* canreonat -> inaktív metabolit, intrinzik aktivitás nincs, de canrenonná alakulhat

-eplerenon:

* spironszármazék
* más szteroid R működését nem befolyásolja
* diuretikus hatás endokrin MH nélkül
* nincs jelentős first pass
* inaktív metabolitok
* nem indukálja a CYP 450-et

-alkalmazás:

* K-megtakarítás céljából tiazidokkal vagy csúcshatásúakkal kombinációban
* oedema
* HT
* refrakter oedema (cirrhosis, nephrosis)
* primer hyperaldosteronizmus

-MH:

* metab. acid.
* GI tünetek
* KIRi tünetek
* endocrin dysfunctiok (gynecomastia, BPH, impotencia)

-interakciók:

* CYP3A4-gátlókkal együtt nem adhatók
* szalicilátokkal együtt nem adhatók
* nem kombináljuk más K-megtartó diuretikummal

Ozmotikus diuretikumok

-olyan nem elektrolit anyagok, melyek szabadon filtrálódnak a glomerulusokban, de nem vagy csak kis mértékben reabszorbeálódnak a tubulusból

-mannitol, glicerin, isosorbitol, carbamid

-prox. tub. és Henle-kacs leszálló részében Na- és víz reabszorpció csökkentése

-ozmotikus vízmegkötés a tubulusban

-vizelet koncentrálódása csökken

-MH:

* EC-tér expanziója
* card. decomp.-ban tüdőoedema
* fejfájás, hányás

-alkalmazás:

* ICP-fokozódásban liquorcsökkentő hatás
* IOP nyomáscsökkenés

Antidiuretikumok

-vizelet termelését csökkentő vegyületek

-természetes a vasopresszin

-AVPR1: érszűkítő hatásért felelős

-AVPR2: antidiuretikus hatásért felelős

-V1a és V1b altípus: Gq-hoz kötött -> PLC

-V1a: simaizomsejten, vese medullaris IS sejten, gyűjtőcsatorna epithelialis sejten, húgyhólyagban, májsejten (glikogenolizis), zsírsejten, tct-n (aggregáció)

-V1b: adenohypophysis (ACTH-felszabadulás szabályozása)

-V2: Gs-kapcsolt -> cAMP nő; vese gyűjtőcsatornában -> aqp foszforilálódik -> luminalis vízpermeabilitás fokozódik

-V1 és V2 agonisták:

* argipressin: természetes humán ADH
* lypressin: antidiuretikus és vérnyomásemelő hatás kisebb fokú

-V1-agonista:

* ornipressin: helyi érzéstelenítővel együtt adva műtéti terület vérátáramlását csökkenti

-V2-agonista:

* desmopressin: D-Arg-bevitele -> diuretikus hatás megmarad, vasoaktív hatás csökken

-vasopressin antagonisták:

* V1-antagonista: megemelkedett TPR kezelésére
* V2-antagonista: oedemás állapotok kezelésére

-kinetika:

* po nem adhatók
* desmopressin hatásideje hosszabb
* nasalis alkalmazás
* allergiás reakció lehetséges

-alkalmazás:

* vasopressin, desmopressin centralis és renalis DI-ban
* centralisban allergia esetén: chlorpropamid (OAD), varbamazepin (antiepilepticum)
* vasopressin adható: postop. ileusban, varixvérzésnél, cirrhosist követő gyomorvérzés, shock

-MH:

* V1-en: sápadtság, izomgörcs, hányás, hasmenés, érgörcs, coronaria görcs, angina
* nem adhatók AVE-ben

17.: Hisztamin és H1-blokkolók

Hisztamin

-hisztidin -> hisztamin dekarboxiláz -> hisztamin

-hyzósejtekben, basophilekben

-gyamornyh. histaminocytái

-KIR hisztaminerg neuronjai

-hízósejtekben IC granulumokban tárolódik : savas jellegű fehérjéhez kötődik : heparinhoz kötődik = 1:3:6 arányban

-gyulladás, allergia -> degranuláció preformált mediátorokkal együtt (heparin, proteáz)

-gyulladásos mediátorok de novo szintézise (PG, LT, citokin)

-Ag sejtfelszíni IgE-hez kötődve Ca-beáramlást és IC Ca-felszabadulást eredményez -> exocytosis

-bázikus karakterű gyógyszerek (morfin, curare, vancomycin, polipeptidek, polymixin-B) nem receptoriális mechanizmussal szabadítják fel (de szintén IC Ca-emelkedés)

-erős hatású hisztaminfelszabadítók a méh-, pók- és kígyómérgek

-imidazol-N-metil-transzferáz metabolizálja -> N-metil-hisztamin -> MAO lebontás / nem specifikus diamin-oxidáz lebontás

-vizelettel ürül

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | H1-R | H2-R | H3-R | H4-R |
| agonista | histaprodifen | impromidin | R-alfa-metilhisztamin | clobenpropit |
| neutrális antagonista | - | burinamid | thioperamid, clobenpropit, impromidin | JNJ 7777120 |
| inverz agonista | diphenhydramin, loratidin, cetirizin, fexofenadin stb. | cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin | - | - |
| G-protein | Gq | Gs | Gi | Gi |
| jelátvitel | IP3/DAG nő, PLA2, NF-kB | cAMP emelkedés | cAMP csökken, MAPK | IP3/DAG nő, cAMP csökken, MAPK |
| fontosabb hatások | vasodilatatio, plasma-extravasatio, bronchoconstrictio, pruritus, ébrenlét-alvás, kognitív funkciók szabályozása | HCl-szekréció, vasodilatatio, pozitív inotrop hatás | neurotranszmitter-felszabadulás gátlása | myeloblastok, promyelocyták differenciálódása, hízósejtek, basophilek és eosinophilek kemotaxisa |

H1-antagonisták

-kompetitíven, reverzibilisen gátolja a hisztamin H1-hez kötődését

-közös szerkezeti jellegzetesség: hisztamin-etilénamin oldallánc

-valójában inverz agonisták

-nem befolyásolja a szerek klinikai alkalmazásának alapelveit -> nincs olyan kórállapot, melyben a H1-R konstitutiv aktivitását mutatná

-első generációs szerek:

* vér-agy gáton könnyen átjutnak -> kifejezett KIRi hatás
* szelektivitás korlátozott
* antagonista muszkarin, adrenerg alfa és egyes szerotonin R-okon

-második generációs szerek:

* BBB-n rosszul penetrálnak
* szelektívek a H1-R-ra

-első generációsok:

* alkilaminok: dimetinden (pheniramin, chlorpheniramin)
* piperazinok: hydroxyzin (cyclizin, meclizin, oxatomid)
* piperidinek: cycloheptadin, ketotifen
* etiléndiamin-szérmazékok: chloropyramin (pyrilamin, tripelennamin)
* etanolaminok: diphenhydramin, dimenhydrinat (carbinoxamin, clemastin, setastin)
* fenotiazinok: promethazin

-második generációsok:

* alkilaminok: acrivastin
* piperazinok: cetirizin, levocetirizin
* piperidinek: loratadin, desloratadin, fexofenadin, mizolastin, levocabastin, olopatadin, ebastin
* egyéb: azelastin, emedastin, epinastin, mequitazin

-simaizom- és érhatások:

* simaizom-kontrakció gátlása hörgőkben, bélben, nagyerekben
* csökken az endothelfüggő értágulat, bőrpír és postkapillaris venulák permeabilitás fokozódása
* megmaradó értágulat H2-antagonistákkal blokkolható

-gyulladáscsökkentő hatások:

* második generációs
* számos citokin termelődését csökkentik
* ICAM-1 expresszió down-regulációja
* gyulladásos sejtek aktivitását mérsékli
* gyulladásos sejtes fázisra kifejtett hatás közvetlen H1-blokkoló hatás
* ketotifen, azelastin, epinastin, olopatadin antagonizmustól függetlenül gátolják a degranulációt (valószínűleg Ca-beáramlás gátlása révén)
* csökken a szuperoxid gyökök és LT-ek szintézise, toxikus anyagok felszabadulása

-anaphylaxia:

* tengerimalacban gátolható
* emberben alig kimutatható
* következtetésképp a hisztamin hatása anaphylaxiában kevés az egyéb mediátorokhoz képest
* viszketést jól gátolja, hypotensiot viszont alig

-KIR:

* szedatív
* kognitiv funkciók csökkenése
* vestibularis magokban antiemetikus hatás

-kinetika:

* jó felszívódás
* hatás 4-6 órán át tart, második generációs akár 24 óra
* megoszlás jó
* második generációs szerek hidrofilek -> P-glikoproteinek az agyi kapillárisok endothelsejtjeiben visszapumpálják -> BBB-n nem jut át
* májban metabolizálódnak, mikroszomális oxidációval
* második generációs szerek CYP3A4-en
* vesén át, epével ürül

-MH-ok:

* második generációnak sokkal kevesebb
* **KIR:** sedáció, aluszékonyság, fáradtság, csökkent figyelem és szellemi teljesítmény, reakcióidő megnyúlása, idősekben zavartság
* szédülés, kettőslátás, dyskinesia, ingerlékenység, gyermekeknél görcsök
* fokozzák az alkohol és más KIRi depresszánsok hatását
* perifériás antikolinerg mellékhatások: szájszárazság, látási zavarok, vizeletretenció, székrekedés, GI-tünetek
* **CV rendszer:** tachycardia, SV arrhythmiák, hypotensio, megnyúlt QT-idő -> TdP
* szívben HERG-csatornát gátol
* fexofenadin, cetirizin, loratadin nem arrhytmogének
* **allergiás dermatitis és fotoszenzibilizáció:** elsősorban localis alkalmazáskor
* **haematológiai eltérések:** leukopaenia, haemolyticus anaemia
* **egyéb:** hypotensio, helyi érzéstelenítő hatás (diphenhydramin, promethazin), cyproheptadin testsúlynövelő (5-HT-antagonista), azelastin és levocabastin orrspray nyh. irritációt okozhat

-alkalmazás:

* **allergiás rhinoconjunctivitis:** pollendús időszakban megelőzésre is
* szisztémás kezelésre loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin, fexofenadin
* helyileg levocabastin, azelastin, emedastin, olopatadin, epinastin sokszor érszűkítő szimpatomimetikumokkal együtt
* **urticaria:** csökken a bőrpír, flare, plazma-extravasatio és viszketés
* **asthma bronchiale:** hatása minimális
* **anaphylaxia:** angioedemát, viszketést és urticariát csökkenti, adjuvánsként
* **hányinger, hányás, szédülés:** utazási betegségben, más vestibularis eredetű kórképekben
* dimenhydrinat, diphenhydramin, promethazin
* **szerotonin-antagonista:** cyproheptadin