**1.: Farmakodinámia I. (A gyógyszerek molekuláris támadáspontjai. Receptorelmélet)**

-receptor minden a hatóanyagok célpontjául szolgáló makromolekula

-specifikus kötődés

-target ált. maga a terápia célpontjául szolgáló szervezet

-target lehet exogén kórokozó is

-többnyire proteinek

-localisatio szerint lehet:

* EC
* plazmamembránban/sejtfalban
* subcellularis kompartmentet határoló membránban
* sejtmagban
* szolubilis állományban
* ezek kombinációja

-funkció alapján lehet:

* receptor
* ioncsatorna/vízpórus
* enzim
* transzporter

***Receptorok***

-kémiai típusú kommunikáció

-kis molekulatömegű szerkezetcsoportokat specifikusan felismernek -> ligand

-egy receptornak lehet több kötő/felismerőhelye is

-ahova az endogén jelhordozó ligand kötődik = primer/ortoszterikus kötőhely

-többi kötőhely = alloszterikus kötőhely

-a ligand által hordozott információt dekódolnia kell, jelet továbbítania kell -> változás a sejtműködésben

-nagycsaládokra, családokra, típusokra és altípusokra osztjuk őket.

-G protein kapcsolt receptorok:

* 7 TM hélix ligandkötőhely + heterotrimer G fehérje
* ST lehet G-protein kapcsolt vagy más utakon is
* alfa alegység alapján csoportokba sorolható
* ACh-M-R, biogén aminok receptorai, prosztanoid receptorok, purinerg mediátorok, glutamát, aspartát, GABA, glicin metabotrop R-ai, legtöbb neuropeptid/peptidhormon R-a
* jellemző rá a homo-, heterodimerekbe, oligomerekbe rendeződés
* receptormozaik kialakítás esetleg más membránreceptor nagycsalád tagjainak bevonásával

-ionotrop recepetorok:

* 4 TM hélix
* csatornanyitás -> gyors jeltovábbítás
* ACh-N-R, glutamát, aspartát, GABA és glicin ionotrop R-ai, 5-HT3 szerotonerg és P2x purinerg R

-enzimkapcsolt receptorok:

* ált. tirozin kináz akt.
* ritkán guanilil cikláz
* 1 TM hélix
* inzulin, GF, citokinek, leptin, ANP R-ai

***Ioncsatornák***

-ligandfüggő ioncsatornához kapcsolva:

* „ioncsatorna alkotó R” =ionotrop

-ionmozgáshoz kötött transzporter ?

-feszültségfüggő:

* Na, Ca, K
* 6 TM szegmensből álló doménből 4 összekapcsoltan/tetramerikusan adja a centralis alegységet

-aquaporinok:

* 10 + 1 csatorna létezik
* AQP0: szemlencsében adhaesios szerep (cataracta)
* többi vízcsatorna vagy víz mellett glicerint és egyéb kis molekulákat engednek át
* AQP2: ADH szabályozott a vesében
* AQP5: szekretoros epitheliumban (könnymirigy, nyálmirigy, verejtékmirigy, légút, cornea -> asthma, Sjögren)

***Transzportproteinek***

-vese prox. tub.-ban Na-K-2Cl-kotranszporter

-dist. tub.-ban Na-Cl-kotranszporter

-ubikviter Na-pumpa

-gyomor protonpumpája

-vezikularis biogén amin transzporterek

-kolintranszporterek

-glialis GABA és glicin transzport

-glükóz- és AS-transzporterek

***Enzimek***

-antimikrobialis szerek ált. enziminhibitorok/ mikrobialis enzimek hamis szubsztrátjai

-kolin észterázok

-MAO-A, -B

-COX

-ACE

-karboanhidráz

**2.: Farmakodinámia II. (Populációszintű dózis-hatás összefüggések. Terápiás index. Tolerancia. Farmakodinámiai kölcsönhatások)**

***Szigmoid görbe***

-X tengelyen: hatáserősség (affinitás, potency)

-Y tengelyen: hatékonyság (efficacy, intrinsik aktivitás)

-kitüntetett pontok:

* Emin
* Emax
* ED16, ED84 -> köztük lineáris szakasz
* ED50

-agonisták összehasonlítása ED50 alapján

***Intrinsik aktivitás***

-egy ligand azon képessége, hogy a jelátviteli rendszert aktiválja

-ha a gyógyszerhatás arányos a gyógyszer-receptor komplex-el:

E = Kia (GR)

* Kia = 1: tiszta agonista
* 0-1: parcialis agonista
* 0: kompetitiv antagonista

***Agonista gyógyszerhatás***

-agonista ligand kötődik a R-hoz -> aktiválja a ST-t

-tiszta agonizmus -> teljes ST-s kapacitást képes aktiválni

-endogén ligandokra jellemző

-parciális agonizmus -> ST egy részét képes aktiválni

-legtöbb gyógyszer ilyen

-2 tiszta agonista:

* hatáserősség más, hatékonyság azonos
* görbék eltoltak, más kiindulási pont
* párhuzamos lefutás
* Emax azonos

-1 tiszta agonista és 1 parcialis agonista:

* hatékonyság más, hatáserősség azonos
* görbék nem párhuzamosak
* Emax eltérő

-tiszta agonisták összehasonlítása: ED50

-parciális agonisták összehasonlítása: Emax

***Inverz agonizmus***

-receptorpopuláció aktív és inaktív tartomány között fluktuál

-agonista hiányában egyensúlyban van

-agonista aktív tartományba tolja -> agonista hatás

-inverz agonista inaktív tartományba tolja -> inverz agonista hatás

-antagonista (neutralis antagonista) -> felfüggeszti az agonista és az inverz agonista hatását

-lehetnek teljes vagy parciális agonisták

-konstitutiv R: spontán R aktivitás áll fenn -> agonista hiányában is fennáll biológiai válasz

***Antagonista gyógyszerhatás***

-kompetitiv antagonista:

* antagonista kötődése reverzibilis/irreverzibilis
* agonista és antagonista közt kompetálás az ortoszterikus kötőhelyért
* antagonista affinitása > agonistáé -> agonista nagyobb koncentrációban áttöri
* antagonistának nincs intrinzik aktivitása csak ha egy agonistát szorít le
* agonista görbe antagonista jelenlétében jobbra tolódik -> II-os eltolódás -> Emax azonos
* DR1= ED50\*/ED50
* DR2 = ED50\*\*/ED50
* DR3 = ED50\*\*\*/ED50
* ha DR-eket mérünk számítható a log(DR-1) érték
* ha ezt ábrázoljuk a logB értékek függvényében (B = antagonistakonc.), meghatározható az a log(B) érték, amely DR=2-t hoz létre
* ha DR=2, log(ED50 antagonista jelenlétében/ED50 antagonista hiányában) – 1 =0 => pA2 érték -> kompetitiv antagonisták összehasonlítására

-nem kompetitiv antagonista:

* kompetálás nem azonos kötőhelyért
* agonista nagy koncentrációban sem tudja az antagonista hatását áttörni
* agonista görbe antagonista jelenlétében jobbra tolódik
* Emax eltérő lesz
* adott agonista koncentrációnál ER1 = EDmax/EDmax\*
* ER2 = EDmax/EDmax\*\*
* ER3 = EDmax/EDmax\*\*\*
* ha ER értékeket mérünk log(ER-1) értékek számíthatók
* log(ER – 1) abrázolva logB függvényében -> az a log(B) érték, amely ER = 2t hoz létre =pD2’ érték -> nem kompetitiv antagonisták összehasonlítására

***Alloszterikus moduláció***

-gyógyszerhatás megvalósulásának helye alloszterikus kötőhelyen

-hatás lehet pozitív vagy negatív -> R-ok pozitív és negatív alloszterikus modulátorai

-alloszterikus agonisták/antagonisták

***Ismételt hatóanyag bevitel kapcsán észlelet jelenségek***

-megváltozhat a válaszkészség a farmakon iránt

-csökkenő tendencia = tolerancia

-hirtelen jön létre = tachyplexia vagy akut tolerancia

-hátterében állhat farmakodinámiai és farmakokinetikai tényező is

-fokozott metabolikus degradáció (barbiturát, etanol)

-receptoriális szintű adaptív változások (affinitásváltozás, jelátviteli hatékonyság változása, receptorszám változás)

-mediátorkészletek kimerülése

-élettani adaptív mechanizmusok

-receptordeszenzitizáció

* agonista affinitása csökken a receptoron (ritka)
* agonistakötődés és effektorrendszer működésének szétkapcsolása (gyakoribb)
* receptorszám csökkenése késői szakaszban (korai szakaszában még csak nem elérhető a ligandnak, később internalizálódik) = down reguláció

-minden részjelenségben fontos a receptorprotein foszforilációja

-homológ/heterológ reguláció

-receptorszám növekedése is előidézhető farmakológiailag antagonistával = up reguláció

-élettani adaptív mechanizmusok

* ha a reguláció szintje távolabb esik a kiváltó beavatkozástól

-tolerancia és fizikai dependencia

* gyakran jár együtt
* dependencia -> tartós expozíció során olyan adaptív mechanizmusok épülnek ki, melyek a gyógyszer jelenlétét feltételezve biztosítják az érintett rendszer normális élettani paraméterű működését
* megvonáskor ekkor -> túlműködési vagy hiánytünetek

**3.: A gyógyszerek felszívódása, eloszlása, biológiai hozzáférhetőség**

-gyógyszernek el kell jutnia a célszervhez

-ott megfelelő koncentrációban kell jelen lennie

***Felszívódás***

-gyógyszernek be kell jutnia a véráramba, onnan pedig ki kell lépnie, hogy a célhelyre eljusson

-biológiai membránokon, barriereken kell áthaladnia

***Biológiai membránok felépítése, tulajdonságai***

-mozaik felépítésű, bimolekuláris lipoid réteg

-inkább folyadék konzesztencia

-lipoid rétegben: gliko- és lipoproteinek

-membrán 2 oldalán poláris csoportok

-fehérjeelemek mintegy úsznak a membránban

-pórusokon át a vízoldékony kis molekulák

-csatornákon át nagyobb moltömegű vízoldékony anyagok és ionok

-lipoidoldékony molekulák szabadon járnak

-rajtuk vagy bennük receptormolekulák, enzimek

***Gyógyszermolekulák fizikokémiai tulajdonságai és a pH hatása a felszívódásra***

-átjutást a membránon a lipoid-víz közötti megoszlás határozza meg

-ennek jellemzője a megoszlási hányados = azt mutatja meg, hogy egy vegyület milyen arányban oszlik meg a két fázis között, ahol az organikus fázis a membránt, a vizes puffer (7,4 pH) pedig a plazmát reprezentálja

-ha nő a molekula polaritása -> nő az ionizáció mértéke/karboxil, hidroxil vagy amino csoportok hozzáadása => csökkentjük a megoszlási hányadost

-visszaszorítjuk a polaritást -> csökken az ionizáció mértéke/butil, fenil csoportok hozzáadása => növeljük a megoszlási hányadost

-gyógyszerek ált. szerves elektrolitok (gyenge bázisok leginkább)

-csak a gyógyszerek lipoidoldékony, nem ionizált frakciója számára szabadon átjárható a membrán

-adott gyógyszermennyiség milyen hányada ionizált, ill. nem ionizált -> vegyület disszociációs konstansa (Kd) és a közeg pH-ja határozza meg

-Henderson-Hasselbach-egyenlet szerint:

pKd – pH = lg (C) nem ionizált/(C)ionizált => szerves sav esetén

pKd – pH = lg (C)ionizált/(C)nem ionizált => szerves bázis esetén

***Gyógyszermolekulák transzportjának törvényszerűségei***

-gyógyszerhatás kiváltásának előfeltétele, hogy a gyógyszer a szisztémás keringésbe jusson

-passzív diffúzió:

* leggyakoribb
* azok a gyógyszermolekulák, melyekben az elektronok eloszlása egyenletes
* koncentrációgrádiens irányában akadálytalanul
* intenzitást elsősorban a megoszlási hányados határozza meg
* lipoidoldékony rész addig kumulálódik a membránlipoidokban, míg az EC tér és a membrán közti megoszlás eléri a megoszlási hányados értékét
* közben a membrán és az IC tér közti egyensúly is kialakulóban van
* a folyamat addig tart, míg a membrán 2 oldalán az ionizálatlan molekulák száma nem lesz egyenlő
* mozgatóereje a koncentrációgrádiens

-filtráció:

* részben a nyomáskülönbség a membrán 2 oldala közt, részben a filtrálódó molekulák mérete és a membrán pórusnagysága határozza meg
* filtrációs nyomás a vérnyomásból ered
* pórus átmérője < 0,4 nm -> max. százas moltömegnél kisebb, vízoldékony molekulák tudnak átjutni
* pórusok töltéssel rendelkeznek
* azonos töltés -> nem vagy rosszabbul jut át
* ionok hidrációja -> csökkenti a filtráció sebességét, mert a méretet növeli
* ozmolaritás fenntartása -> molekulák mindig vízzel együtt transzportálódnak

-vérárammal való tömeges szállítás:

* átjutás sebessége nagy
* átjutás a kapillárisendothelben lévő IC csatornákon át
* hajtóerő a RR
* teljesítóképesség a keringési- és a perctérfogat függvénye
* BBB!

-aktív transzport:

* koncentrációgrádienssel ellenében
* energiaigényes
* endogén anyagok: cukrok, AS-ak, NS-prekurzorok
* hordozó (carrier/pumpa) a membrán alkotórésze
* szelektíven köti a szállítandó molekulákat
* transzport jellemzői: szelektív kötődés, energiaigényes működés, telíthető, hőmérsékletfüggő
* xenobiotikumok felhalmozódása ellen védekezőmechanizmus
* négy transzportercsalád: OCT, OAT, MDR, MRP
* influx és efflux pumpák
* egyszerre is előfordulhat a 2 típus pl májsejtben
* egyirányú (MDR1) vékonybél hámsejtjeiben, BBB-ban, placentában

-endocytosis:

* sejt felszínére adszorbeált részecskék: baktérium, vírus, gyógyszerkristály
* fagocytosis
* oldatban lévők esetén pinocytosis
* lysosoma -> emésztőenzimek -> kiszabadulás
* liposzómába zárt monoklonalis At-ekhez kapcsolt vagyületek bejuttatása
* szelektíven felhalmozódhat -> terápiás hatás kevesebb MH-al

***Felszívódás***

-rossz lipoidoldékonyságú gyógyszerek alig/egyáltalán nem szívódnak fel a gastrointestinumból

-néhány gyógyszer carriertranszporttal vevődik fel

-felszívódást befolyásolja:

* GI traktus motilitása
* GI traktus pH-ja
* gyógyszer kristálymérete
* fiziko-kémiai interakció a gyomortartalommal

***Biológiai hozzáférhetőség***

-a beadott gyógyszer azon frakciója, mely változatlanul bekerül a szisztémás keringésbe

-rossz felszívódás, intenzív forst pass metabolizmus csökkenti

***Bioekvivalencia***

-főbb farmakokinetikai paraméterek összehasonlítása alapján 2 azonos hatású gyógyszerforma között nem tapasztalható szignifikáns eltérés

-főbb paraméterek: AUC, Cmax, tmax

***Eloszlás***

-az a folyamat, mikor a gyógyszer a szisztémás keringésből a szövetekbe jut

-befolyásolja:

* kapillárisok permeabilitása
* szöveti perfúzió
* gyógyszerek plazma és szövetfehérjéhez kötődése
* localis pH
* transzportmechanizmusok fajtái
* szöveti membránok permeabilitása

-kapillárisból a sejt közti térbe gyorsabb folyamat, mint a biológiai membránokon át

-endothel laza felépítésű

-hézagon a fehérjéhez nem kötött, oldott molekulák a RR erejével átjutnak

-szívhez közeli és távoli szövetek szinte egyszerre kapják meg

-gyógyszerek a szervezet víztereiben oszlanak el -> testsúly kb 60%a

-többi a zsírszövetbe jut

-szelektív akkumuláció a szervezetben

* nem egyenletes az eloszlás
* egyes szervekben szelektíven halmozódnak fel
* függ az egyes szervek szövettani és kémiai felépítésétől, vérellátásától
* vesében, tüdőben, zsírszövetben könnyen akkumulálódnak

-biológiai barrierek a szervezetben:

* BBB: vízoldékony vegyületek bejutása sokkal rosszabb, mint más szövetbe
* gyulladás, bakterialis fertőzés esetén a BBB gyengülhet
* magzatban és újszülöttben a BBB még nem teljesen funkcionál
* lipofileket MDR1 visszapumpálhatja
* placentabarrier nem abszolút -> lipoidoldékonyak jól penetrálnak
* lipofobok nem jutnak át, lipofilekben szerepet játszhat az MDR1
* penetráció a koncentrációgrádiensnek megfelelően
* magzati máj még nem metabolizál jól -> gyógyszer-koncentráció megemelkedik => anyára veszélytelen koncentráció is veszélyes lehet a magzatra!
* zsíroldékonyak tartósan a magzatban maradnak
* alkohol jól penetrál a magzatba
* dohányzó anya COHb-ja rontja a magzat szöveti oxigenizációját
* vér-here gát védi a reproduktív hímivarsejteket

-gyógyszerek fehérjekötődése:

* érpályában reverzibilisen kötődnek a vér makromolekuláihoz
* albumin, globulinok, transzferrin, cöruloplazmin, glikoproteinek, lipoproteinek
* kötötten nem tudja a gyógyszer elhagyni az érpályát
* szabad gyógyszer + fehérje = gyógyszer-fehérje komplex
* kötődési kapacitás telíthető
* erősen kötő gyógyszer kis koncentrációban nem hatékony
* telítési szint fölé emelve ugrásszerűen nő a hatás
* szabad molekulák kijutnak a keringésből
* kötött frakcióból újra pótolja a szabad frakciót
* szérumkötés kvázi raktárt képez -> elnyújtja a gyógyszerhatást
* kötési helyek nem teljesen specifikusak -> kompetíció, gyógyszerinterakció

-látszólagos eloszlás (Vd) = az a térfogat, amelyben ha a beadott gyógyszermennyiség eloszlana, koncentrációja megegyezne a mérési időpontban tapasztalt plazmakoncentrációval

**4.: A gyógyszerek biotranszformációja és kiürülése, enziminduktorok. Gyógyszerkölcsönhatások**

-kiürülés esélyét a metabolizmus növeli -> metabolitok vízoldékonysága jobb

-biotranszformáció csökkenti, vagy megszüneteti a gyógyszerhatást, de:

* metabolit hatékony/ még hatékonyabb -> aktív metabolit (oxazepam, normorphin)
* maga a gyógyszermolekula teljesen hatástalan, hatását az aktív metabolit fejti ki (L-Dopa)
* növelheti az eredeti vegyület toxicitását (paracetamol)

-ált. fokozódik a polaritás

-hatás megszűnése lehet még redisztribúció által is

-biotranszformációt végző enzimek = gyógyszer-metabolizáló enzimek

-endogén anyagok, peszticidek, táplálékadalékok biotranszformációját is végzik

-hepatocyták a kulcssejtjei

-más szervek: tüdő, vese, bélnyh., bőr, placenta

-I. fázis: oxidáció, redukció, hidrolízis

-II. fázis: konjugáció

***Oxidáció***

-mikroszomalis oxidáció:

* leggyakoribb
* ER-ban
* elsősorban a magas lipoid-víz megoszlási hányadosú szerek, de bármilyen szer lehetséges
* kevert funkciójú oxidázok = MFO = CYP450 = monooxigenáz rendszer
* első lépésben oxigén atom épül be a molekulába
* majd gyakran spontán átrendeződés a molekulában
* oxigén a levegőből származik
* 1 oxigén a gyógyszerhez, 1 vízzé redukálódik
* obligát feltétele az oxigén és a NAPH jelenléte
* együtt csak az ER foszfolipidjeiben van
* mikroszomalis monooxigenáz rendszer 1 elektrontranszport láncból áll: NADPH citokróm c reduktáz, citokróm P450, foszfatidil kolin
* utolsó komponense a P450-gyógyszer-oxigén komplex
* oxidált szubsztrátra, vízre és oxidált P450re esik szét

-nem mikroszomalis oxidáció:

* enzimek a mitokondriumban vagy a sejtplazmában
* NAD kell hozzá

***Redukció***

-kevésbé gyakori

-részben mikroszomában, részben sejtplazmában

-jelentős készlet a bélbaktériumokban

-oxigén jelenlétében gátlódik

***Hidrolízis***

-valódi és pszeudo-kolin-észterázokra osztjuk őket

-sejtplazma > ER

-máj, vese, vérplazma bontja intenzíven az észtereket és az amidokat

-amidok metabolizmusa lassabb

***Konjugáció***

-reaktív csoportok konjugálódhatnak az endogén anyagokkal

-kapcsolódás enzimatikus jellegű, energiaigényes

-csökkentik vagy megszűntetik a gyógyszerhatást kevés kivétellel

-fokozott vízoldás -> gyorsítja a vegyületek kiürülését

-megakadályozza a további metabolizmust

-részleges további metabolizmus is végbemehet = III. fázis (pl glutationkonjugátum részleges hidrolízise)

-glukuronidkonjugáció:

* leggyakoribb és legfontosabb
* sok reaktív csoport képes kapcsolódni glükuronsavval
* bőséges a szervezet glükózellátottsága
* képzés fő helye a máj ER-a
* több reaktív csoport -> többszörös glukuronidok képződése
* megnövelheti a gyógyszermolekula tömegét annyira, hogy nehezen vagy egyáltalán nem filtrálódik a vese glomerulusokban
* ezek epén át a bélbe -> bélfal és bélbaktériumok ß-glukuronidáz aktivitása -> enterohepaticus körforgásba léphet
* pl ilyen a bilirubin metabolizmusa

-szulfátkonjugáció:

* enzim: szulfotranszferáz
* májsejtek citoszoljában
* szulfátdonor kofaktora a 3’-foszfoadenozin-5’-foszfoszulfát (makroerg kötés)
* gyorsan ürülő, erősen vízoldékony vegyületek
* aktivitás telíthető

-metilezés:

* enzim: metiltranszferázok
* máj, tüdő, vese szövetében
* ER > citoszol
* metildonor: S-adenozilmetionin

-acetilezés:

* primer aminok N-acetilezése gyakori
* N-acetiltranszferáz az acetil-CoA-val képez actetátokat
* májban, tüdőben, vesében, belekben

-AS konjugáció:

* leggyakrabban Glicin
* ATP-dependens

-glutationkonjugáció:

* Gly-Cys-Glu tripeptid
* szulfobromftaleinből (BSP) májban képződik ilyen
* vizelettel ürül
* konjugátum képződésének intenzitása jellemző a máj metabolizáló képességére
* májfunkciós próbára használható

***Gyógyszermetabolizáló izoenzimek***

-gyógyszerek a CYP 1, 2, 3 géncsaládba tartozó enzimeken metabolizálódnak

-többi izoenzim az endogén anyagok metabolizmusában vesz rész

-egy gyógyszermolekula metabolizmusában több izoenzim is részt vehet

***Enzimindukció***

-CYP450 mennyisége és katalitikus aktivitása egyes xenobiotikumok hatására növekszik =enzimindukció

-része annak a védekező mechanizmusnak, mely segítségével a szervezet meggátolja a toxikud, lipofil vegyületek felhalmozódjanak

-érinti az I. és II. metabolizáló enzimeket és a xenobiotikumokat kipumpáló aktív transzportereket

-xenobiotikus szenzorok -> PXR receptor, CAR, Ah receptor

-Ah R: citoszolikus TF

-PXR és CAR: szteroid R-ok

-vegyületek széles köre képes aktiválni őket

-aktivált forma -> DNS megfelelő szakaszához kötődik -> adott vegyület metabolizmusát/transzportját végző fehérjék szintézisét up-regulálja

***Gyógyszerek kiürülése a szervezetből***

-inaktivációs szerep: metabolizmus, redisztribució vagy raktározás

-raktározás ilyenkor más helyen, mint a farmakológiai hatás helye

-hatástalanítás 4 formája: kiürülés, raktározás, redisztribució, metabolizmus

-ugyanazok a fiziko-kémiai tulajdonságok befolyásolják, mint a felszívódást

-aktív transzport kiemelkedően fontos a polárossá vált vegyületek esetében

-vese a főszereplő, de epe, bélcsatorna, tüdő és mirigyek is részt vesznek benne

-vesén át ürülés:

* legtöbb gyógyszer, ha fehérjéhez nem kötődik, akadálytalanul filtrálódik a glomerulusban
* gyenge savak és bázisok aktívan is kiválasztódhatnak a tubulusokba
* lipoidoldékonyak passzívan reabszorbeálódhatnak a tubulusban
* vizelet pHja befolyásolja az ürülést
* savak lúgos pHn, bázisok savas pHn, forszírozott diurézis
* életkor és vesebetegségek hatékonyan befolyásolják

-ürülés epével:

* aktív transzport + lipoidoldékonyak passzív transzportja révén jut be
* metabolikus átalakulás -> enterohepatikus recirculatio lehetséges
* epében sok konjugátum ürül

-ürülés tüdőn át:

* gázok és más illékony anyagok (pl alkohol)
* alveolaris levegő parcialis nyomása határozza meg
* passzív diffúzió szabályai szerint
* változatlan formában ürülnek
* arányos a légzés frekvenciájával
* arányos a tüdőkeringés intenzitásával
* ha rosszul oldódik a vérben akkor a tüdőn átfolyó vér teljesen megtisztul tőle
* alkohol jól oldódik a vérben -> lassú, elhúzódó ürülés a tüdőn át

-ürülés testnedvekkel:

* izzadság- és nyálmirigyek
* passzív diffúzióval
* mirigyváladák és a vér pHja közti különbség hajtja
* mirigyek exkrétuma ált. savas -> bázikus vegyületek koncentrációja magasabb
* nyálat a beteg újra lenyeli -> gyógyszerre jellemző íz
* verejtékkel kiválasztott gyógyszerek mennyisége elhanyagolható
* localisan nagy koncentráció jöhet létre -> ha toxikus patológiás bőrreakció léphet fel
* anyatejből bejuthat a csecsemőbe
* mezőgazdaságban használt kémiai anyagok a tehéntejjel bejuthatnak az ember szervezetébe

***Gyógyszerinterakciók:***

-bármely ponton jelentkezhet

-példák a részletes tételekben….

**5.: A kolinerg transzmisszió és preszinaptikus befolyásolásának lehetőségei. Ganglionbénítók**

***Az acetilkolin szintézise és felszabadulása***

-kolin ecetsavas észtere

-összes kolinerg neuron természetes transzmittere

-bizonyítottan transzmitter:

* vegetatív ggl.-ban
* NMJ motoros véglemezén
* paraszimpatikus postggl.-is végkészüléken
* KIR kolinerg szinapszisaiban

-élénk szintézis

-raktározás

-kolin-acetiláz a sejttestben termelődik -> axonalis transzport -> axon terminalisba

-nagy része vezikulákban tárolódik -> exocytosis -> szinaptikus résbe

-az exocytosis ATP függő, specializált kontraktilis fehérjéket (SNARE)igényel -> botulinumtoxin utóbbit hasítja

-acetilkolin postszinaptikus membránon R-hoz kötődik

-átlagosan 2 ms-ig marad a R-hoz kötve -> ACh-észteráz elbontja

-ACh észteráz a pre- és postsinapticus membránban is jelen van

-kolin felszabadul -> nagy affinitású felvevőrendszer -> vissza a presinapticus végkészülékbe -> újra szintetizálódhat ACh

-végkészülék depolarizációja növeli a kolinfelvételt

-kis affinitású rendszer -> kolin foszforilkolinba beépülése -> raktározás

-Ach aktiválja a postsinapticus kolinerg R-kat és izgatja a preszinaptikus membrán M2 ACh-R-ait

-gyakori kotranszmitter a NO és a VIP

***Az acetilkolin metabolizmusa***

-lebontását a kolin-észterázok végzik

-1 acetilkolin -> 1 ecetsav + 1 kolin + 1 víz

-valódi és pszeudo kolinészterázok végzik

***Az acetilkolin hatásmódja***

-NMJban az ACh a neuron és az izomrost közti pontos és gyors ingerületátvitelt biztosítja

-autonóm idegrendszerben nincs szükség ekkora gyorsaságra és pontosságra -> kevesebb vezikula -> muszkarinos R-ok => veszteség a sebességben, de gazdaságosabb

-muszkarinerg R -> G-prot. -> sec. messenger

-enzimatikus mechanizmus -> 1 molekula Ach megkötése -> sok ioncsatorna megnyílása => hatás megsokszorozódása

-Ach hatása ált. izgató jellegű

-fő postggl.-ris R nikotinos, de muszkarinos is előfordul

-effektorsejt membránjának depolarizációját okozza

-depolarizáció -> ingerületbe kerülés -> vegetatív ggl. -> postggl.-ris rost -> NMJ -> izomkontrakció

-mirigyeken szekréciófokozódás

-M2/4 R-okon hyperpolarizáció!

-kolinerg transzmisszió gátlása:

* ggl-bénítók
* NMJ-n curare és hasonló gátló vegyületek
* paraszimpatikus végkészüléken atropin és egyéb paraszimptaikus bénítók
* KIR-ben muszkarinoson atropin, nikotinoson mecamylamin

***Az acetilkolin hatása különböző szerveken***

-szem:

* ggl. ciliareból m. sphincter pupillaehez
* ACh muszkarin R-on hat
* myosis
* megnyílnak a Fontana űrök, a Schlemm csatorna, gyorsul a csarnokvíz elfolyása
* ha a szembelnyomás fokozott volt (glaucoma) -> terápiás lehet

-simaizom:

* nő a hörgők, a GI-rendszer, az epehólyag és az epevezeték, a hólyag és az ureter tónusa
* sphincterek nyílnak

-CV rendszer:

* erek tágulnak
* RR csökken
* NO szabadul fel az endothelsejtekből muszkarin R-hoz kötődött ACh hatására
* tüdőben vér torlódik -> dyspnoe
* pulzusgyengülés
* szív ingerületvezetésének lassulása -> diastoleban megállhat
* csökken a szívizom kontraktilitása
* systole gyengül, diastole fokozódik
* inkább a pitvarokra hat (vagus)
* pitvarokban csökken a refrakter idő

-szekréció:

* fokozódik
* nő a nyál és a gyomornedv-, hasnyáltermelés
* nagy mennyiségű, híg váladék
* epetermelés, verejtéktermelés is nő

-ivarszervek:

* erekció NO-mediált

***ACh R-ok. Muszkarin és nikotin R-ok és heterogenitásuk***

-muszkarin R: metabotrop => transzmitterkötés -> G-fehérje -> IC messengerek

-nikotin R: ionotrop => ionpermeabilitás megváltozása

-ionotrop gyorsabb jelátvitelt biztosít

-szelektív gyógyszeres befolyásolhatóság

-nikotinR izgatása: depolarizáció -> Na és Ca lép be

-M2 és M4: hyperpolarizáció -> K-csat. nyílik, K lép ki

-muszkarin R-ok:

* M1,2,3,4,5
* M1,3,5: pertussistoxin inszenzitiv G fehérje -> PLC -> IP3, PKC Ca-ot szabadítanak fel -> IC Ca szint nő -> simaizom-kontrakció, exocrin mirigy szekréció, neuron excitabilitása nő
* M2,4: pertussitoxin szenzitiv G fehérje -> adenilát-ciklázt gátolja -> K-csat. nyílik -> hyperpolarizáció
* M1: neuralis típusú, ggl. késői excitatorikus válaszáért felelős, pirenzepinnel gátolható
* M2: cardialis típusú, paraszimpatikus szívhatásokért felelős
* M3: glandularis típusú, visceralis simaizom kontrakció stimulálása érsimaizomzat tónusa csökken
* összes gátolható atropinnal

-nikotin R-ok:

* vegetatív ggl.-ok, NMJ-k, KIR
* ioncsatornákat nyit -> Na, Ca lép be -> depol.
* nagyon gyors jelátvitel (ms)

***Kolinomimetikumok***

-paraszimpatikus izgatók

-3 mechanizmus:

* direkt módon úgy hat, mint a paraszimpatikus postggl.-is neuron ingerlése: ACh, kolin-észterek, muszkarin, pilocarpin, arekolin
* fokozza az ACh hatását: kolin-észteráz bénítók, physostigmin, neostigmin, alkilfoszfátok
* paraszimpatikus ggl.-ban a postggl.-is rost nikotinR izgatása: ggl. izgatók, nikotin

***Direkt kolinomimetikumok – kolinészterek***

-ACh, muszkarinizgatók

-ACh gyógyszerként nehezen hasznosítható, mert gyorsan bomlik

-lassabban bomló analógok használatosak

-metacholin:

* kevésbé hat a nikotin R-okra
* sokkal tartósabb hatás, mint ACh
* kolinészteráz lassabban bontja
* per os is hatékony
* asthma bronchiale diagnosztikában használatos

-carbachol:

* 50-100x erősebb mint az ACh
* kolinészteráz nem bontja
* különösen erős hatás a GI-traktusban, hólyagizomzatban
* nikotinszerű hatás erős
* ma már csak szemcseppként használatos

-bethanechol:

* karbaminsavas béta-metilkolin
* kolin észteráz nem bontja
* nagyon tartós hatás
* nikotin R-on nem hat
* postop. abdominalis dístensioban, gastroparaesisben, periop. vizeletretenció kezelésére használatos

-asthmásokban a kolinerg-agonisták súlyos MH-okkal járnak! (bronchospasmus) => kontraindikált

-túladagolásuk atropinnal jól kezelhető

-muszkarin (alkaloidok):

* szelektíven izgatja a PS végkészüléket
* terápiás jelentősége nincs
* bélből bomlatlanul felszívódik
* kolinészteráz nem bontja

-pilocarpin (alkaloidok):

* csak muszkarinszerű hatások
* 0,01-0,02 g -> szekréció erős fokozása
* minden nedvtermelés (közel) a maximális kapacitásra erősödik fel
* pupillát erősen szűkíti
* ma már csak szemészetben alkalmazzák glaucomában
* xerostomiában

-arekolin (alkaloidok):

* pilocarpinhoz hasonló
* de az ACh nikortinszerű hatásaival is rendelkezik
* nedvelválasztás fokozódik
* enyhe euforizáló hatás

***Indirekt kolinomimetikumok – kolin-észteráz-bénítók***

-erősítik és tartósítják az endogén ACh hatását

-nikotinszerű hatásokat is potencírozzák

-két aktív hely:

* anionos hely: ACh N-jével kapcsolódik
* észterkötési hely: ACH karbonilcsoportjával kapcsolódik

-gátolják az aktív centrumokhoz kötődést -> nincs hidrolízis

-reverzibilis gátlás:

* mindkét aktív centrumhoz kötődik reverzibilisen
* komplex rövid életű
* egyik se szenved kémiai átalakulást

-irreverzibilis gátlás:

* foszforilálja az enzimet az észter kötőhelyen
* nem regenerálódik spontán
* pralidoximmel regenerálható
* endogén ACh felszaporodik

-farmakológiai hatások:

* PS izgatás: myosis, bronchoconstrictio, hasmenés, szekréciófokozódás, RR csökkenés
* motoros véglemez izgatása: fibrillatio, izomgyengeség
* KIR izgatása: nyugtalanság, tremor, pszichés zavarok, hallucinációk, légzésbénulás
* atropin hatékonyan antagonizálja a muszkarin hatásokat

-physostigmin (reverzibilis):

* nagyon toxikus
* leggyakrabban szemészetben glaucoma kezelésre
* kis dózisban Alzheimer-kórban a kolinerg deficitet ellensúlyozza

-neostigmin (reverzibilis):

* kvaterner N-t tartalmaz -> nem jut be a KIRbe
* erősebb a physostigminnél
* erős PS izgalmi tünetek
* szekréció fokozás, negatív chronotrop, RR csökenés, myosis gyengébb, mint physo
* hcs. izom hatás, bél- és hólyagtónus hatás erősebb, mint physo
* motoros véglemezen az effektorokat közvetlenül is stimulálja
* indikáció főleg myasthenia gravis

-demecarium, ambenomium, distigmin (reverzibilis):

* terápiásan is alkalmazott neostigmin származékok

-pyridostigmin (reverzibilis):

* neostigminhez hasonló hatás
* N gyűrű be van zárva

-bispyridostigmin (reverzibilis):

* terápiában használatos
* előbbiből származtatott

-benzpyrinum (reverzibilis):

* előző származéka
* N-hez benzilgyök

-edrophonium (reverzibilis):

* rövid hatástartamú (5-15 perc)
* főleg curareantagonistaként használatos

-alkilfoszfátok (irreverzibilis):

* foszforsav alkohollal alkotott észtere
* egy része extrém mértékben toxikus
* erős hatású lipoidoldékony vegyületek
* künnyen bejutnak a KIRbe
* ACh muszkarin és nikotin hatást egyaránt fokozzák
* erős és tartós PS izgatók
* főleg KIRi tünetek (nyugtalanság, tremor, ataxia, görcsök), légzésbénulás
* ecothiopat: glaucoma kezelésére, kisebb lipoidoldékonyság
* reaktiválás: pralidoxim iodid (PAM) vagy 2 pralidoximmolekula egy oxigén híddal összekötve az obidoxim chlorid
* reaktiválás annál sikeresebb, minél rövidebb idő telt el a mérgezéstől kezdve

***Kolin-észteráz-bénítók terápiás felhasználása, adagolása***

-paralyticus ileus, hólyag atonia, reflux oesophagitis: 0,5-1 mg

-glaucoma: 0,5% physostigmin, 2-4% pilocarpin szemcsepp

-myasthenia gravis: neostigmin, pyrisostigmin, ambenonium, diagnosztikus célból edrophonium

-atropinmérgezés: 0,5-2 mg physostigmin

-Alzheimer-kór: physostigmin, tacrin, rivastigmin, donepezil

-sebészi anesthaesia curare hatás visszafordítására: neostigmin, edrophonium

-SV tachycardia: edrophonium

***Ganglionbénítók***

-vegetatív ggl.-okban a postsyn. nikotin R-okon keresztül gátolják az ingerületáttevődést

-3 mechanizmus:

* ACh felszabadulásának gátlása: procain, botulinumtoxin
* ACh postsyn. gátlása: postggl. membrán stabilizátorai, pentolinium, hexamethonium, mecamylamin
* ggl-sejt tartós depolarizációja: gátlódik a ggl-ris ingerületáttevődés

-klinikai hatások:

* szem: mydriasis, szemtekebénulás
* bronchusok: csekély hatás
* GI: csökkent motilitás, obstipatio
* UG traktus: kontraktilitás csökken, erekció, ejakuláció gátlása
* szív: kontrakcióerő és perctérfogat csökken, reflex-tachycardia
* erek: tónuscsökkenés, RR csökken, orthostaticus hypotonia
* mirigyek: csökkent szekréció
* hcs. izom: nincs szignifikáns hatás

-ritkán használatosak ma már

-trimetaphan: ultrarövid hatású, néha műtéti vérzés csökkentésére, acut hypotensio előidézésére, sűrgősségi vérzéscsillapításra használatos

-nikotin:

* vegetatív ggl.-okat izgatja, majd bénítja
* először a S, majd a PS ggl.-okra hat
* kötődik az ACh-R-hoz és depolarizálja a membránt
* szív: vagus izgatása először diastoles szívmegállást vált ki, majd a S túlsúly tachycardiát
* RR: vagusizgalom miatt először csökken, majd a PS ggl.-ok bénulása után emelkedik, nagy adag után a S ggl.-bénulás miatt ismét süllyed
* mirigyszekréció: először nő, majd megszűnik
* szem: myosis, majd mydriasis
* GI: peristaltica, émelygés, hányás, erős hasmenés
* terhes méh: görcsös összehúzódások
* motoros végkészüléken depolarizál, fibrillatio
* átmeneti hatás -> bénulás, rekeszbénulás miatt fulladásos halál
* KIR-ben az extrapyramidalis rendszert, hippocampust stimulálja

-nikotinmérgezés:

* acut mérgezés: bőrön keresztül, inhaláció útján is
* gyilkosság, medicinalis mérgezés, ipari mérgezés, mezőgazdasági munkaártalom
* halálos adag: 20-60 mg (néhány csepp felszívódása bőrön át)
* jellegzetes tünetek, majd ájulás, rángógörcsök, shock, légzésbénulás, halál
* csak tüneti kezelés
* enyhe mérgezés: fejfájás, hányás, didergés, térdremegés, izomgyengeség, hasmenés, verejtékezés
* tolerancia alakul ki
* chronicus mérgezés: tartós dohányzás
* légúti károsodás
* erős dohányosokban ritkábban alakul ki Parkinson-kór -> nikotin dopamint szabadít fel a subst. nigrából

**6.: Az adrenerg transzmisszió és preszinaptikus befolyásolásának lehetőségei**

-szimpatikus postggl.-ris neuron a transzmitter a NA

-szimpatikus postggl. rost ingerlésekor felszabaduló szimpatin katekolaminok keveréke, mely 9:1 arányban tartalmaz NA-t:A-t

***A katekolaminok bioszintézise***

-NA tirozinből lesz, A NA-ból

-NA halmozódik fel a szimpatikus idegekben, a KIR sok sejtjében, a mellékvesében, a köztiagyban, szívizomban

-metiláció -> A képződik

-IR egyes neuronjaiból hiányzik a dopamin-ß-hidroxiláz -> szintézis csak dopaminig jut

-bioszintézis prekurzora: L-tirozin -> Na-felvétellel egybekötött transzporterrel vevődik felaz idegvégződésbe

-tirozin hidroxiláz a sebességmeghatározó

-NA szintézis gátlása ezen enzim gátlásán a leghatékonyabb

-mvv módosul ggl.-ként fogható fel

-mvv chromaffin sejtjeiben, egyes neuronokban feniletanolamin-N-metiltranszferáz A-t szintetizál

-mvv-ből ezért elsősorban A szabadul fel

-ezt a hatást a preszinaptikus ACh felszabadulás hozza létre

-ACh -> chromaffin-sejtek N-ACh-R-a -> depolarizáció, Ca felszabadulás -> chromaffin granulumok exocytosisa

***A katekolaminok raktározása***

-Vezikulák:

* nagy > 75 nm
* kicsi 50 nm elektrondenz vezikulák
* nagy vezikulákban NA + dopamin-ß-hidroxiláz, reverzibilisen kötött ATP, szekretogranin II, kromogranin A és B, NPY, enkefalinok
* kromograninok a raktározást segítik
* szekretograninok az exocytosisban segítenek
* kis vezikulákban nincs utóbbi 2

-plazmában is raktározható, de féléletideje 2 óra lesz csak (vezikulumban 24 óra)

-plazmából koncentrációgrádiensnek megfelelően mindig szivárog ki valamennyi NA

-vezikulákba fel nem vett katekolaminokat a MAO bontja le

-uptake mechanizmusok:

* specifikus transzportfehérjékkel
* Na-kotranszport útján
* lehet neuralis, extraneuralis (keringás útján)
* kinetika és szubsztrátspecificitás különbözik -> uptake1 és uptake2

-uptake1:

* nagy affinitás
* maximalis sebesség kicsi
* relative szelektív NA-ra
* gátlói: cocain, amphetamin, triciklikus antidepresszánsok, phenoxybenzamin

-uptake2:

* kis affinitás
* maximalis sebesség nagy
* A-t és isoprenalint is felvesz
* gátlói: szteroid hormonok, phenoxybenzamin

***Noradrenalin metabolizmusa***

-MAO, COMT, konjugázok

-A és NA bontását is végzik -> azonos végtermékek

-kivéve: A gyűrűzáródással történő indolképződése

-MAO:

* külső mt membránhoz kötött enzim
* nagy mennyiségben az adrenerg terminálisokban
* glia, májsejt, bél epithel is tartalmazza
* megfelelő aldehiddé oxidál, majd a periférián aldehid-dehidrogenáz tovább oxidálja karboxisavvá
* NA: dihidroxi-mandulasav
* KIRben aldehid-reduktáz út: alkohol képződik
* szubsztrátja a dopamin és a szerotonin is
* 2 izoforma: MAO-A és –B
* mindkét forma legnagyobb koncentrációban a májban
* MAO-A: agyban specifikusan lokalizálódik a katekolamin tartalmú neuronokhoz
* MAO-B: szerotonerg neuronokban, gliában

-COMT:

* katekolgyűrű hidroxilcsoportját metilálja
* normetanefrin képződik
* majd ezután a MAO reakciók

***Adrenoceptorok***

-alfa1, alfa2, ß csoportok

-periférián az alfa és ß receptorok megoszlása nem egyenletes

-NA a vázizomban és coronariákban nagyobb számban lévő ß-n vasodilatatiot okoz

-vesében, bőrben, splanchnicus területen, inkább alfa -> vasoconstrictio

-alfa-adrenerg receptorok:

* alfa1: különböző szervek simaizomzata, Gq fehérjéhez kapcsolva, IP3-DAG ST-val -> simaizomkontrakció
* alfa2: preszinaptikusan, inkább gátlási folyamatokban vesznek részt, Gi fehérjéhez kapcsoltan, cAMP csökken -> transzmitterfelszabadulás csökken

-ß-adrenerg receptorok:

* ß1 elsősorban a szívben
* ß2: simaizmok felszínén
* ß3: zsírsejtek felszínén
* Gs-hez kapcsoltak -> cAMP nő
* ß1-re és ß2-re szelektív vegyületek vannak

-dopamin receptor:

* D1: simaizomban
* Gs-hez kötött
* érfal simaizom elernyedése a vesében

***A szimpatikus tónus befolyásolásának gyógyszeres lehetőségei***

-tónus fokozása:

* NA raktárak teltségének növelése: MAO-bénítók
* visszavétel bénítása: triciklikus antidepresszánsok, cocain
* NA kiáramlásának növelése a plazmából: tiramin, ephedrin, amphetamin

-tónus gátlása:

* NA szintézisének gátlása (tirozin hidroxiláz gátlása): alfa-metil-paratirozin
* NA raktározási képességének gátlása: resepin, benzokinolizinek
* idegingerület NA felszabadító hatásának gátlása: adrenerg bénítók
* felszabadult NA hatásának gátlása: szimpatolitikumok

**7.: Kolinerg izgatók**

-paraszimpatikus izgatók

-3 mechanizmus:

* direkt módon úgy hat, mint a paraszimpatikus postggl.-is neuron ingerlése: ACh, kolin-észterek, muszkarin, pilocarpin, arekolin
* fokozza az ACh hatását: kolin-észteráz bénítók, physostigmin, neostigmin, alkilfoszfátok
* paraszimpatikus ggl.-ban a postggl.-is rost nikotinR izgatása: ggl. izgatók, nikotin

***Direkt kolinomimetikumok – kolinészterek***

-ACh, muszkarinizgatók

-ACh gyógyszerként nehezen hasznosítható, mert gyorsan bomlik

-lassabban bomló analógok használatosak

-metacholin:

* kevésbé hat a nikotin R-okra
* sokkal tartósabb hatás, mint ACh
* kolinészteráz lassabban bontja
* per os is hatékony
* asthma bronchiale diagnosztikában használatos

-carbachol:

* 50-100x erősebb mint az ACh
* kolinészteráz nem bontja
* különösen erős hatás a GI-traktusban, hólyagizomzatban
* nikotinszerű hatás erős
* ma már csak szemcseppként használatos

-bethanechol:

* karbaminsavas béta-metilkolin
* kolin észteráz nem bontja
* nagyon tartós hatás
* nikotin R-on nem hat
* postop. abdominalis dístensioban, gastroparaesisben, periop. vizeletretenció kezelésére használatos

-asthmásokban a kolinerg-agonisták súlyos MH-okkal járnak! (bronchospasmus) => kontraindikált

-túladagolásuk atropinnal jól kezelhető

-muszkarin (alkaloidok):

* szelektíven izgatja a PS végkészüléket
* terápiás jelentősége nincs
* bélből bomlatlanul felszívódik
* kolinészteráz nem bontja

-pilocarpin (alkaloidok):

* csak muszkarinszerű hatások
* 0,01-0,02 g -> szekréció erős fokozása
* minden nedvtermelés (közel) a maximális kapacitásra erősödik fel
* pupillát erősen szűkíti
* ma már csak szemészetben alkalmazzák glaucomában
* xerostomiában

-arekolin (alkaloidok):

* pilocarpinhoz hasonló
* de az ACh nikortinszerű hatásaival is rendelkezik
* nedvelválasztás fokozódik
* enyhe euforizáló hatás

***Indirekt kolinomimetikumok – kolin-észteráz-bénítók***

-erősítik és tartósítják az endogén ACh hatását

-nikotinszerű hatásokat is potencírozzák

-két aktív hely:

* anionos hely: ACh N-jével kapcsolódik
* észterkötési hely: ACH karbonilcsoportjával kapcsolódik

-gátolják az aktív centrumokhoz kötődést -> nincs hidrolízis

-reverzibilis gátlás:

* mindkét aktív centrumhoz kötődik reverzibilisen
* komplex rövid életű
* egyik se szenved kémiai átalakulást

-irreverzibilis gátlás:

* foszforilálja az enzimet az észter kötőhelyen
* nem regenerálódik spontán
* pralidoximmel regenerálható
* endogén ACh felszaporodik

-farmakológiai hatások:

* PS izgatás: myosis, bronchoconstrictio, hasmenés, szekréciófokozódás, RR csökkenés
* motoros véglemez izgatása: fibrillatio, izomgyengeség
* KIR izgatása: nyugtalanság, tremor, pszichés zavarok, hallucinációk, légzésbénulás
* atropin hatékonyan antagonizálja a muszkarin hatásokat

-physostigmin (reverzibilis):

* nagyon toxikus
* leggyakrabban szemészetben glaucoma kezelésre
* kis dózisban Alzheimer-kórban a kolinerg deficitet ellensúlyozza

-neostigmin (reverzibilis):

* kvaterner N-t tartalmaz -> nem jut be a KIRbe
* erősebb a physostigminnél
* erős PS izgalmi tünetek
* szekréció fokozás, negatív chronotrop, RR csökenés, myosis gyengébb, mint physo
* hcs. izom hatás, bél- és hólyagtónus hatás erősebb, mint physo
* motoros véglemezen az effektorokat közvetlenül is stimulálja
* indikáció főleg myasthenia gravis

-demecarium, ambenomium, distigmin (reverzibilis):

* terápiásan is alkalmazott neostigmin származékok

-pyridostigmin (reverzibilis):

* neostigminhez hasonló hatás
* N gyűrű be van zárva

-bispyridostigmin (reverzibilis):

* terápiában használatos
* előbbiből származtatott

-benzpyrinum (reverzibilis):

* előző származéka
* N-hez benzilgyök

-edrophonium (reverzibilis):

* rövid hatástartamú (5-15 perc)
* főleg curareantagonistaként használatos

-alkilfoszfátok (irreverzibilis):

* foszforsav alkohollal alkotott észtere
* egy része extrém mértékben toxikus
* erős hatású lipoidoldékony vegyületek
* künnyen bejutnak a KIRbe
* ACh muszkarin és nikotin hatást egyaránt fokozzák
* erős és tartós PS izgatók
* főleg KIRi tünetek (nyugtalanság, tremor, ataxia, görcsök), légzésbénulás
* ecothiopat: glaucoma kezelésére, kisebb lipoidoldékonyság
* reaktiválás: pralidoxim iodid (PAM) vagy 2 pralidoximmolekula egy oxigén híddal összekötve az obidoxim chlorid
* reaktiválás annál sikeresebb, minél rövidebb idő telt el a mérgezéstől kezdve

***Kolin-észteráz-bénítók terápiás felhasználása, adagolása***

-paralyticus ileus, hólyag atonia, reflux oesophagitis: 0,5-1 mg

-glaucoma: 0,5% physostigmin, 2-4% pilocarpin szemcsepp

-myasthenia gravis: neostigmin, pyrisostigmin, ambenonium, diagnosztikus célból edrophonium

-atropinmérgezés: 0,5-2 mg physostigmin

-Alzheimer-kór: physostigmin, tacrin, rivastigmin, donepezil

-sebészi anesthaesia curare hatás visszafordítására: neostigmin, edrophonium

-SV tachycardia: edrophonium

**8.: Paraszimpatikus bénítók**

***Muszkarin R antagonisták***

-paraszimpatolítikumok

-kompetitiv módon gátolják az ACh muszkarinos R-on kifejtett hatását

***Természetes tropeinek***

-atropin és scopolamin

-gyakorlati szempontból az atropin jelentősebb, de mindkettő használatos

***Atropin***

-D-hysoscyamin kb 50-szer gyengébb, mint az L a PS végkészülék esetén

-egyformán erős a KIRben

-atropin a racém elegy

-vízben jól oldódó kénsavas sóját használjuk

-szelektív, nagyon hatékony

-terápiás adagban csak a PS végkészüléken gátol

-1/3 – ¼ mg per os erősen és tartósan csökkenti a PS tónust

-simaizom:

* tónuscsökkenés
* bronchodilatatio
* fokozott peristaltica
* epehólyagot elernyeszti
* csökkenti a hólyagtónust

-GI:

* csökkenti a hányingert, hányást
* csökkenti azon vegyületek izgató hatását, melyek a vagusra hatnak
* hosszas atropinadagolás atoniát okozhat

-Szekréció:

* csökkenti a nedvelválasztásokat
* epe szekrécióját nem gátolja

-CV rendszer:

* kis dózisban paradox bradycardia -> centralisan vagust izgat
* M2-n ACh felszabadulást fokozhatja
* terápiás dózisban S túlsúly
* ha a szív erős vagustónus alatt állt jelentáleny tachycardiát okoz
* ha amúgy is S túlsúly volt, hatástalan
* PS izgatószerekkel lelassított szíven erős tachycardia
* erekben csökken a tónus
* csak akkor lesz vasoconstrictor, ha előtte PS izgalmat váltottunk ki
* nagyobb atropinadag esetén RR esik -> direkt toxicus hatás a szívre és az erekre, vegetatív ggl-okat is gátolhatja
* bőrerek tágulnak -> kipirosodás

-szem:

* erős és nagyontartós mydriasis
* gátolja az ACh hatást a muszkarin R-on
* glaucomás rohamot válthat ki

-tüdő:

* bronchodilatatio
* bronchusszekréció gátlása

-KIR:

* terápiás adagban ritkán hat rá
* légzőkp. izgatása
* pszichés aktivitás nő
* nyugtalanság, fokozott motoros izgalom
* zavartság, hallucináció, delírium
* extrapyramidalis rendszer gátlása -> Parkinsonos tünetek mérséklése
* hányáscsillapító

-farmakokinetika:

* jól felszívódik a GI-ból
* per os
* könnyen átjut a barriereken
* részben bomlatlanul távozik a vizelettel

-MH-ok:

* torokszárazság
* mydriasis
* látási zavarok
* vizelési nehézség
* nagyobb adagban: tachycardia, testhő emelkedése, kipirulás

-terápiás alkalmazás:

* szemészet: mydriaticum, diagnosztikában inkább rövidebb hatástartamúakat, időskben glaucomaképződés miatt nem használatos
* simaizom görcs oldás: bélspasmus, localis fájdalom csökkentése, epe- és vesekő simaizomgörcsének oldása
* centralis hatás miatt régen Parkinsonban, tengeri betegségben
* egyéb: PS izgatók antagonizmusa, premedikáció része lehet

***Scopolamin***

-perifériás hatások: mint atropin

-szemhatások rövidebb ideig tartanak (diagnosztika)

-KIRi hatás eltérő:

* elsősorban bódító hatás
* főleg a kéreg alatti területeket bénítja
* kérget izgatja
* morphin a kérgi hatást anatagonizálja (együtt adjuk)
* 2 vegyület együtt narkózist okoz
* DE szinergizálnak a centralis depressziv hatásokra -> légzésbénulást okozhat
* gátolja a motoros izgatottságot
* dühöngő beteg elernyed, de hallucinációja megmarad
* max. napi dózisa 1,5 mg
* egyszerre bevéve: zavartság, hallucinációk,kábultság, rsézegség, izomgyengeség, erős PS bénulási tünetek
* majd mély álom, erős kábultsággal ébredés
* halálos mérgezés légzésbénulás miatt igen nagy adagban

***Homatropin (szintetikus)***

-atropinnál 4-6x gyengébb PS bénító

-centralis hatások erősebbek -> terápiásan előnytelenebb

-atropinnál rövidebb hatású pupillatágító

***Kvaterner tropeinek (szintetikus)***

-metil-atropin, metil-scopolamin, metil-homatropin

-erősebb PS bénítók

-nem jutnak be a KIR-be

-metil-homatropin egyéb szerekkel kombinálva simaizom görcs oldó

***Egyéb PS bénítók***

-gyengéb hatásúak

-főleg görcsoldó, szekráéciócsökkentő

-egyesek mydriaticumok, rövid hatástartalommal

-biperiden, metixen, procyclidin használatosak antiparkinson szerként: főként KIR M1-ein hatnak

-pirenzepin: M1 viszonylag szelektív antagonistája -> régebben gyomorfekély kezelésében, chr. bronchitisben használták

**9.: Katecholaminok és szelektív alfa 1 izgatók**

***Adrenalin (epinephrin)***

-mvv fő hormonja

-stresszreakciónál szabadul fel

-ergotrop reakciók megvalósításában fontos

-adrenalin csak a véreloszlást változtatja meg (NA a presszor)

-erős izommunka idején: értágító az izomzaton, splanchnicus területen vasoconstrictio, fokozza a beáramlást a szívbe, nő a perctérfogat,

-fokozott glikogénmobilizáció, nő a vér zsírtartalma

-adrenalinum chloratum használatos gyógyszerként (vízben jól oldódik)

-sterilezést nem tűri, elbomlik

-természetes L-verzió az aktívabb

-hatás erekere:

* vasoconstrictio -> collapsusban használták
* csak állandó infúzóban van tartós hatása
* NA erre megfelelőbb -> ma már ezt használják
* terápiás dózisban RR emelkedést okoz (vasoconstrictor < szívfrekvencia és szívkontraktilitás fokozódása)
* NA-hoz képesti különbség: NA-nak kicsi a ß2 hatása
* kis dózisban elsősorban ß2-n hat-> vérnyomás csökkentő
* alfa1-en: bél, lép, vese és bőrereket szűkíti
* működő izmokban vasodilatator
* tágítja a szív, a máj és az agy ereit
* perifériás ellenállást ß2n csökkenti
* gyulladt szöveten nem fejt ki hatást
* egyes kórállapotokban viszont nő az adrenalinérzékenység
* sc. rosszul szívódik fel, vele együtt sc. adott szerek felszívódását is rontja
* localis vasoconstrictor hatás miatt local anaesteticumok mellé adjuk 0,002-0,005%-os koncentrációban
* kötőhártyahurutban, náthában a hyperaemiát csökkenti
* adrenalison tampon megállítja az orrvérzést

-szívre:

* ß1en hat
* pozitív chromo-, dromo- és inotrop hatások
* gyenge szívműködést javítja igen jelentékenyen
* Adams-Stokes rohamban iv. lassan adva
* hirtelen adott A stenocardiás rohamot, ES-t, szívbénulást okozhat!
* csak katasztrófaállapotban adjuk, a szívműködés egyszeri, hirtelen, szupramaximalis ingereként!
* tartósan insuff szíven kontraindikált
* alfa1-en lép összehúzódik –> verőtérfogat és perctérfogat is nő
* ne növeljük hirtelen és ne növeljük túl magasra! -> tüdőoedema
* flutter és szívhalál következhet be

-simaizomra:

* tónust csökkenti
* sphinctereket összehúzza
* ß2n bronchodilatator -> asthma
* 1-10%os aeroszol belégzése asthmás rohamban jótékony
* isoprenalin hatékonyabb ezesetben nála

-méhre:

* kis dózisban a terhes uterust elernyeszti
* nagy dózisban fokozza a méh tevékenységét

-GIra:

* szekréció csökken
* nyálelválasztás nő
* nyál mucinban gazdag, enzimekben szegény

-anyagcserére:

* főleg a CH-oxidáció nő
* májban és izomban nő a hőtermelés
* glikogénbomlás nő
* Cori-kör gyorsul

-KIR:

* izgatja, de szokásos terápiás dózisokban nem jelentős
* nagyobb dózisban: szorongás, félelemérzés, izgatottság, fokozott refelextónus, görcsök
* erős aktiválódás a kéregben
* végtagokon tremor, rontja a parkinsonos tüneteket
* csak nagy adagban hat a hypophysisre -> ACTH elválasztás

-farmakokinetika:

* gyors metabolizmus
* rövid hatástartam
* gyomorban elbomlik, per os nem adható
* sc rosszul szívódik fel
* máj metabolizálja: COMT, MAO

-klinikai alkalmazás:

* anaphylaxia, allergia
* heveny, kóros tüneteket javítja
* csökkenti az urticariát, szérumbetegség tüneteit, angioneuroticus oedemát
* 0,3-0,5 mg sc/im
* vasoconstrictor hatás miatt local anaesteticumokkal együtt

-mérgezés:

* sc. 4-8 mg súlyos mérgezést okoz ,10 mg halált
* Basedow-kórban már 0,2 mg is halálos lehet
* ált. kamrai flutter és szívmegállás okozza

-gyógyszeres interakciók:

* helyi érzéstelenítők, fenilalkilaminok, ggl. bénítók, egyes antihisztaminok, MAO gátlók erősítik hatását
* ß-blokkolóval adva: hypertensiv krízis -> akár agyvérzéshez vezethet

***Noradrenalin (norepinephrin)***

-alapvető hatása megegyezik az A-éval

-de ß2-n minimális a hatása -> nem jó bronchodilatator

-coronariákat tárgítja

-sys és dia RR-t is emeli -> érfal simaizomzatában alfa1-et izgat -> IC Ca szabadul fel

-alfa2-t is izgatja közben -> Ca beáramlás nő -> kontrakció

-hatása a szívre:

* erősen növeli a TPR-t
* in vivo a szívfrekvenciát csökkenti -> erős RR-emelkedés carotis sinus és aorta R révén reflexes vagustónus növekedés
* perc és verőtérfogat alig változik
* gyenge szívműküdést erősíti, de gyengébben, mint az A

-anyagcserére:

* fokozódik
* gyengébb, mint A

-simaizomra:

* gyenge bronchodilatator
* alfa1en erős vasoconstrictor
* méh simaizomzatára konstriktor, de A-hoz képest minimális

-KIRre:

* nincs hatása

-mellékhatások:

* arrhythmia
* ha kicsi vénán át adják: gangraena, necroticus fekélyek
* növeli az ACh-felszabadulást -> növeli a bélmotilitást

-klinikai alkalmazás:

* perifériás keringési elégtelenségben iv. infúzió
* igen híg oldatot használva
* szívfrekvencia a terápia közben csökkent
* infúziót mindig folyamatosan kell csökkenteni -> hirtelen abbahagyás esetén a RR gyorsan lezuhanhat!
* tartós infúzió esetén tolerancia alakulhat ki -> dózisemelés

***Dopamin és származékai***

-dopamin:

* NA előanyaga
* neuronokban, melyekben nincs dopamin-ß-hidroxiláz a DA a transzmitter
* KIRben extrapyramidalis rendszer működésében és hormonszekrécióban van jelentősége
* kis dózisban: D1 hatások
* nagyobb dózisnál ß1
* még nagyobbnál alfa1
* MAO bontja DOPACra és HVAra
* DA ACS in vivo mérése: plazma és liquor HVA szintje
* klinikumban főleg vascularis és poz. inotrop hatásai miatt alkalmazzuk
* vascularis simaizmon D1en hat -> vasodilatatio
* cardiogen shockban szelektív ß1 izgató
* alfa1en vasocontrictor lesz
* erősen hat a KIRre, de gyógyszerként nem jut át a BBB-on!

-dopexamin:

* főleg dopaminreceptorokon és ß2n hat
* septicus shock kezelésében használjuk

-dobutamin:

* szintetikus
* szelektívebben hat a ß2re
* elsősorban szívhatásai érvényesülnek
* szívsebészeti beavatkozások után, acut és chr. SZE-ben, cardiogen shockban, AMIban
* szívdekompenzáció rövid távú kezelésére
* infúzióban

***Isoprenalin***

-farmakológiai hatások:

* ß1, ß2 szelektív izgatója
* simaizmok elernyesztése
* érfal tónusa csökken
* RR csökken
* ACSt alig fokozza
* erősen hat a szívre: poz. chrono-, dromo- és inotrop
* teljes AV blokkban is hatékony lehet
* erős cronchodilatator

-kinetika:

* részben COMT átalakítja 3-metoxi-isoproterenollá
* diklór-isoproterenolhoz hasonlóan parciális agonista/antagonista

-terápiás alkalmazás:

* főleg asthma bronchialéban
* adrenalinnál 3-5x erősebb
* 1%os oldat aeroszolban inhalálva vagy tabletta formájában sublingualisan a súlyos asthmás rohaot is megszűntetheti
* sc. adva életveszélyes tachycardiát és coronaria elégtelenséget okoz!
* per os bizonytalanul hat

***Corbadrin***

-csak localis érszűkítőnek használható

***Szelektív alfa1 izgatók***

-phenylephrin:

* mint A, csak a 4-es pozícióban hiányzik a hidroxil csoport
* elsősorban az érredszerre hat

-további alfa1-agonisták:

* alfa-metil-phenylephrin
* methoxamin
* mephentermin
* midodrin

-régen orthostaticus gypotonia kezelésére használták őket (vegetatív dysfunctioból eredő esetben)

-esetleg spinalis anaesthesia nyomán kialakuló RR esés kompenzálására

-ma érszűktőként használatosak

-nátha kezelésére

-orrnyh. ereit szűkítő hatás miatt sokszor kombinációs szerek egyik hatóanyaga (pl coldrex)

**10.: Nem katecholamin szimpatikus izgatók. Szelektív alfa2 agonisták és imidazolin receptorra ható szerek**

***Fenilalkilamin származékok***

-legjellemzőbb farmakológiai hatás a RR emelése

-„presszor aminok”

-aminocsoport alkil szubsztituálása növeli a ß aktivitást: adrenalin, isoprenalin, salbutamol, terbutalin, prenalterol

-hidroxilgyök bevitele a 3.-4. helyre fokozza a specifikus aktivitást: katekolaminok, de csökkenti a per os hatékonyságot

-fokozza a KIR-be történő belépést is

-alfa C-atom szubsztituálása a MAO ellenálást növeli -> nő a hatástartam

-ß-szubsztituált származékok direkt szimpatomimetikumok

-egyszerű származékai: fenilgyökre hidroxilcsoport szubsztituálva

-mind rendelkezik vérnyomásemelő hatással

-amphetamin és metil-amphetamin erős pszichostimuláns

-ephedrin és norephedrin kevéssé izgat

-mindegyik gátolja a MAOt

-norephedrin:

* ephedrinhez hasonló hatás
* orrnyh. duzzadásának csökkentésére
* ephedrinnel együtt étvágycsökkentésre
* KIRi hatása hasonló az amphetamin származékokhoz, de gyengébb

-amphetamin:

* indirekt szimpatomimetikum
* hatást NA felszabadítás révén éri el (alfa és ß receptorokon)
* oralisan is hatékony
* jelentős KIRi hatás: pszichostimuláns, izgatja a medullaris légzőkp.-ot
* limbicus rendszerben dopamint szabadít fel: kellemes érzést okoz
* tartós használata depressziót, pszichés függést vált ki
* per os 10-30 g: éberség, étvágytalanság, hangulat javítása, önbizalom és koncentrálóképesség nő
* lateralis hypothalamus étvágycentrumán csökkenti az étvágyat

-metamphetamin:

* hasonló az amphetaminhoz
* kokainhoz hasonló dependenciát hoz létre

-methylphenidat:

* KIRi hatás: narcolepsiában és ADHD-ban alkalmazott szer

-ephedrin:

* gyógyszerként sósavas sója használatos: ephedrinium chloratum
* vízben jól oldódik, sterilezhető por, fény hatására bomlik
* A-hoz hasonló hatások
* KIRi izgató hatása erősebb
* amphetaminhoz képest gyenge pszichostimuláns
* RR emelő hatása lésőbb kezdődik és tartósabb mint A, de 250x gyengébb nála
* GI-ból jól felszívódik
* májban nem bomlik el jelentékeny mértékben
* főleg a vese választja ki
* brocodilatator hatása is van, de rohamra nem jó
* gyermek- és öregkori enuresisben és incontinentiában használják
* MAO-bénító hatásának nincs különösebb jelentősége a terápiában
* helyi érösszehúzó hatása: 1%os oldat-ban orrnyh. gyulladásban, allergiás rhinitisben
* tartós vasoconstrictor hatás: vasomotor gyengeségben használják
* 4-6%os oldata pupillatágulatot okoz
* tartós szedés során tolerancia alakulhat ki
* mellékhatások: tachycardia, álmatlanság, ingerlékenység

-pseudoephedrin:

* orrcongestio kezelésére
* recept nélkül kapható
* hasonló még: oxymethazolin, tetryzolin, xylomethazolin, tramazolin

***Monooxi-fenilalkilamin származékok***

-benzolgyűrű 4. helyén hidroxilcsoport

-tiramin:

* jelentősen emeli a RR-t
* hatás mögött részben a fokozott NA szekréció áll

-erősebb hatásúak az etanol- és propanol származékok: sympaethamin, pholedrin

-mobilizálják a NA raktárakat

-hatásuk reserpin előkezeléssel vagy denerválással nem függeszthető fel teljesen -> részben direkt receptorialis hatás!

-oxedrin: ájulás, vasomotoros gyengeség kezelésére

***Alfa2 agonisták***

-Clonidin:

* imidazol származék
* nagyon kis adagban csökkenti a NAerg végkészülékből a transzmitterfelszabadulást
* KIRben is hasonló hatás
* erős RR-csökkentő hatás
* mellékhatásai: szájszárazság, szedáció
* vérnyomáscsökkentőként ritkán
* szemészetben localisan glaucoma kezelésére
* opioid-, alkohol-, dohányfüggőknél elvonási tünetek enyhítésére

-brimonidin:

* clonidinhez hasonló hatásmechanizmus
* szemészetben alkalmazott

-guanfacin és guanabenz:

* guanidinszármazékok
* csökkentik a NA felszabadulását
* RR és szívfrekvencia csökken
* guanfacin: HT kezelése, monoterápiában és kombinációban

-alfa-metil-noradrenalin:

* alfa-metil-dopa metabolitja
* RRcsökkentő

***Imidazolreceptor agonisták***

-KIRben

-clonidin is kötődhet ehhez a Rhoz is

-antihypertenziv hatás

-szelektív agonistái: moxonidin, rilmenidin

**11.: Alfa antagonisták**

-olyan vegyületek, melyek a NA, ill. az A alfa R kötődését, ezáltal az effektor funkciót gátolják

-receptorszelektivitás szerint:

* alfa1-antagonisták
* alfa2-antagonisták
* nem altípus szelektív alfa-antagonisták

-alfa1-antagonisták:

* endogén katekolaminok által kiváltott vasoconstrictiot gátolják
* perifériás vascularis rezisztenciát csökkentik
* hatás mértéke a szimpatikus tónus mértékének függvénye
* vasodilatator hatást endogén mechanizmusok próbálják kompenzálni
* prostata stromájában NA alfa1A-R-on hozzájárul a BPH kialakulásához -> alfa1A-R antagonisták terápiásak
* simaizom elernyesztő hatása is lehet

-alfa2-antagonisták:

* preszinaptikusan NA felszabadulás fokozódik -> RR emelkedik
* postszinaptikusan is mediálhatnak simaizom kontrakciót (pl prostata simaizom)
* antagonista: simaizom relaxáns lesz
* pancreas alfa R-ain: inzulinszekréció fokozódik

***Haloalkilaminok***

-típusos a penoxybenzamin

-aktív kötőhelyhez kötődik kovalens kötéssel

-alfa1-en erősebb hatás

-gátolja a muszkarin R-okat is

-ma már csak pheochromocytoma kezelésében használatos, műtét előtt/ inoperabilis tumor esetén tartósan

***Imidazol származékok***

-kevésbé specifikusak

-gyengébbek

-tolazolin:

* kompetitív úton, rövid időtartammal gátol
* közvetlenül is tágítja az ereket
* kémiailag rokon a hisztaminnal: hisztaminszerű hatások
* gyomorszekréció nő
* izolált bélen görcsöt okozhat
* PS és S izgató hatása is van!
* kolin-észterázt, MAO-t és hisztaminázt gátolja
* jelentékeny individuális eltérések a kezelésben
* perifériás érszűkülettel járó megbetegedések kezelésére: Raynaud-kór, endangitis obliterans, angiopathia diabetica

-phentolamin:

* specifikusabb
* 6x erősebb, mint a tolazolin
* nem altípus szelektív
* nincs gyomorszekréció fokozó hatása
* phaechromocytoma diagnosztikájában használatos
* hirtelen erős RR emelkedéssel járó rohamban 2 percen belül lezuhan a RR

-MH-aik: RR-emelkedés, fejfájás, hányás, hasmenés, libabőr

-S és PS-izgató, hisztaminszerű hatások következményei

***Quinazolinok***

-prazosin, doxazosin, terazosin, tamsulosin

-terápiás dózisban főleg alfa1-et gátolnak

-főleg enhe HT kezelésére

-más antihypertensiv szerekkel kombinálhatók

-csak kisebb mértékű tachycardiát váltanak ki

-LDL/HDL arányt kedvezően befolyásolja

-prazosin a ciklikus foszfodiészterázokat is gátolja -> hozzájárulhat vasodilatatiohoz

-alfa1A-R szelektívek (pl. tamsulosin, alfuzosin) -> BPH kezelésében

-MH: első dózis hatására fellépő nagyfokú hypotensio, esetleg ájulás

-gyakori MH még az orthostaticus hypotensio

***Indolalkaloidok***

-ergot alkaloidok:

* ergometrin a méhműködésre hat serkentőleg
* ergotamin, ergokornin, ergokrisztin, ergokriptin, ergozin: alfa-szimpatolitikus hatás
* rendelkeznek még alfa-agonista és parcialis agonista hatással is
* szerotonin R-okon agonista, parcialis agonista, antagonista is lehet
* néhány származék a KIRben dopamin R-okon is agonista, ill. parciális agonista
* erőteljes és tartós méhkontrakciók
* terhes méh érzékenysége nő az ergot alkaloidokra
* méhösszehúzásra és vérzécsökkentésre használható szülés után ill. a placentaris fázisban (ergot-amin-tartarát)
* szűkítik az ereket -> RR nő => elfedi szimpatolitikus hatását
* erős hatás a GIban -> hasmenés (szerotonin R-okon agonista hatás is hozzájárulhat)
* hányinger, hányás (nyúltvelői kemoszenzitiv triggerzóna ingerlése)
* artériák pulzusa csökken -> migrénes rohamban terápiás
* izgatják a vagusmagot és a kemoszenzitiv triggerzónát
* **methysergid:**
* alig van érszűkítő hatása
* nagyon erős szerotoninantagonista
* hatékony migrénprofilaxisban
* per os vagy im
* **dihidro-ergotamin:**
* molekula hidrálása -> szimpatikus bénító hatás elektívebbé tehető
* direkt érösszehúzó hatás már alig van
* erősebb alfa-blokkolás
* **bromocriptin:**
* prolaktin-szekréció gátlása
* antiparkinson szerként is használható

-yohimbin:

* jobbra forgó alak hatékony
* indolvázat tartalmazó alkaloid
* elsősorban alfa2 hatás
* gátlás fokozza a NA felszabadulást -> olyan kis adagban, mely még az alfa1-en nem hat -> megfelelő dózistartományban szimpatikus izgató
* gátolja még az alfa2t és a szerotonin Rokat
* nagyobb adagban aphrodisiás hatás: KIRi izgalom, penis ereinek fokozott tágulása

***Egyéb vegyületek***

-dibenzazepinek közül az azapetin: alfa-szimpatolitikum + közvetlen hatás az érfalra -> főleg értágítóként használatos

-arilalkilaminok közül az 5-metilrapidil, urapidil: gyenge agonista alfa2n és 5HT1en, enyhén gátolja a ß1et

**12.: Nem szelektív ß-receptor antagonisták és a ß-blokkolók mellékhatásai**

-ß-szimpatolitikumok közös jellemzői: kompetitív módon gátolják az isoprenalin hatását a ß-receptorokon

-ß1: főleg a szívben

-ß2: főleg a bronchus-, ér-, uterus-simazmok felszínén

-ß blokkolók hatásai:

* gátolják az endogén ligand kötődését a R-hoz
* membránstabilizáló hatás
* parcialis agonista hatás

-kardioszelektív: nagy gyakorlati jelentőség

-szelektivitás alapján:

* nem altípus szelektív
* ß1-szelektív: kardioszelektív
* ß2-szelektív

***Nem altípus szelektív ß-R-gátlók***

-isoprenalinhoz hasonlóan N-alkil-etanol-amin-oldallánc kapcsolódik aromás gyűrűhöz: sotalol

-többi vegyületben: N-alkil-oxi-propanol-amin-lánc

-aromás gyűrűk és hozzájuk kapcsolódó szubsztituensek változatosak

-lehetnek:

* szubsztituált benzolgyűrűt tartalmazó származékok: oxprenolol, alprenolol, penbutolol
* naftalingyűrűs vegyületek: propranolol, bunolol. nadolol
* heterociklikus gyűrűt tartalmazó strukturák: pindolol, timolol

-propranololnak van jelentős helyi érzéstelenítő hatása is

-jelentős intrinsik szimpatomimetikus aktivitás (ISA): ixprenolol, alprenolol

-sotalol, bunolol, nadolol és timolol mindkét fenti hatástól mentes

***Kombinált alfa és ß gátlók***

-labetalol:

* 2 enantiomernek más a R-szelektivitása
* komplex biológiai hatást a racém elegy hozza létre
* 1/10 phentolamin aktivitással bénítja az alfa Rokat
* 1/3 propranololaktivitással a ßkat
* NA reuptaket gátolja
* direkt szimpatomimetikus hatása nincs
* per os/iv
* főleg HT kezelésére
* ß bénító szívhatás + perifériás erekben alfa blokkoló hatás

-carvedilol:

* HT és CSZE kezelésében

***ß-blokkolók mellékhatásai***

-bronchoconstrictio:

* 50 év felett chr. bronchitisben és asthma bronchialeban bornchoconstrictiot és asthmás rohamot válthat ki
* alkalmazás kontraindikált ezesetben!
* kisvérköri rezisztenciát növeli
* ezen hatás leginkább ß2n -> szelektív ß1-antagonisták esetén ritkább

-cardialis hatások:

* bradycardia esetenként életveszélyes lehet: coroniariabetegek, antiarrhythmiás szert szedők
* szív pumpafunkciója csökken -> perctérfogat csökken
* paradox módon CSZE kezelésében használatos

-hypoglikaemia:

* propranolol adagolásánál megfigyelték
* valószínűleg az A glikogenoliticus hatásának gátlása miatt
* beállított diabeteses terápiát felboríthatják
* fokozzák az inzulin hypoglikaemiás hatását -> kikapcsolják a szimpatikus ellenregulációt -> elfedik a tachycardiát és a verejtékezést!
* főleg ß2n mediáltak -> szelektív ß1 antagonisták esetén ritkább

-hideg végtagok:

* bőrerek vasodilatator tónusának csökkentése miatt
* inkább nem altípus szelektívek esetén

-fáradtság:

* valószínűleg a csökkent perctérfogat és izomperfúzió következtében

-lipidstatus:

* romolhat

***Kontraindikációk***

-súlyos cardialis decompensatio

-nagyfokú bradycardia

-AV blokk

-hypotonia

-asthma bronchiale

-labilis diabetes

**13.: Kardioszelektív ß-blokkolók és a ß-blokkolók indikációi**

-kardioszelektív = szelektív ß1-blokkoló

-mindegyikben van N-alkil-oxi-prpanol-amin csoport

-aromás rész para állásban szubsztituált benzolgyűrű: practolol, metoprolol, atenolol

-orto helyzetű metilgyök: tolamolol

-hosszú hatástartamú, az előzőeknél szelektívebb ß1 blokkolók: betaxolol, bisoprolol

-szelektívek még: esmolol, nebirdol, acebutolol, celiprolol

-practolol, acebutolol, celiprolol: jelentős ISA

-metoprolol, tolamolol helyi érzéstelenítő hatással is rendelkezik

-atenolol, esmolol mentes a fenti hatásoktól

-celiprolol ß2n parciális agonista

***Indikációk***

-antiarrhythmiás hatás

-angina pectoris

-középsúlyos HT

-gátolják: pozitív inotrop, kronotrop hatásokat, lipolysist, hyperglikaemizáló hatást

-kompetitív módon gátolják a katekolaminok kalorigén hatását

-ritmuszavar:

* gátolják az adrenerg mechanizmus útján létrehozott ritmuszavarokat
* tachycardiákban, hyperthyreoticus eredetben
* PF-ben, flutterben csökkentik a frekvenciát
* parox. SV tachycardiában iv adva megszünteti a rohamot
* narkózis közbeni pCO2 emelkedés és műtéti trauma kiváltotta A-mobilizáció okozta ES-s arrhythmiák antagonizálása
* halothannarkózisban fokozott katekolaminérzékenység miatti arrhythmiák kezelésére

-angina:

* enyhítik a myocardialis ischaemia következtében keletkező anginás panszokat
* coronáriákat szűkítik, DE a fokozott oxigénszűkületet nagyobb mértékben csökkentik
* szimpatikus izgalom csökkentése, nyugalmi frekvencia csökkenése magyarázhatja a hatást

-HT:

* diuretikummal/perifériásan ható értágítóval kombinálva enyhe és középsúlyos HT-ban hatékony RR csökkentő
* perctérfogatot csökkenti
* hatás lassú, tartós adagolás során alakul ki
* hatásmechanizmus pontosan nem ismert
* nem szelektív ß-blokkolók gátolják a renin felszabadulását
* NA végkészülékek izgatása -> NA kiáramlása -> normális szimpatikus tónus által fenntartott áramlásfokozódást gátolják (pozitív feedback blokkolók)
* bejutnak az agyba -> centralis hatás?

-CSZE:

* hosszú távú terápia szignifikánsan javítja a BK funkciót, a klinikai tüneteket és a túlélést
* csökkent katekolamin toxicitás
* csökkent ischaemia, oxigénigény, spontán szívfrekvencia
* csökkent arrhythmiakészség
* egyéb kedvező hatások: antioxidáns, atherosclerosis progressziója csökken, anti-remodellációs hatás stb.)

-hyperkinetikus syndroma:

* = megnövekedett perctérfogat, csökkent arteriovenosus oxigénkülönbség, tachycardia, csökkent munkavégző képesség
* patogenezisben szerepet játszik a szimpatikus izgalom
* gátolva javul a kórkép

-phaeochromocytoma:

* alfa-R blokkolók alkalmazása során fellépő tachycardia esetén

-glaucoma:

* gátolják a csarnokvíz termelődését
* timolol szisztémásan és localisan is
* bataxololt ajánlják

-hyperthyreosis:

* szívhatásokra
* T3-T4 átalakulást is gátolják
* propranolol különösen előnyös hyperthyreoid krízisben

-egyéb:

* migrén
* tremor
* lámpaláz
* propranolol: alkohol elvonási tünetek kezelésére
* cirrhoticus betegekben portalis nyomás csökkentésére
* propranolol és nadolol csökkenti a varixvérzés gyakoriságát

**14.: Centralisan ható harántcsíkolt izom-relaxánsok. Dantrolen, Botulinum toxin**

-KIRi támadásponttal csökkentik a vázizmok kórosan megnövekedett nyugalmi tónusát anélkül, hogy jelentősen befolyásolnák azok akaratlagos összehúzódását

-2 fő indikáció: spasticitás és acut izomspasmusok

-spasticitásban mély/ínreflexek fokozottak -> antigravitációs izmok tónusa fokozódik -> mozgáskorlátozottság, fájdalom

-acut izomspasmus: izom érintő trauma, gyulladás -> reflexesen alakul ki

-lehet szorongás vagy fájdalom következménye

-gerincoszlopi discopathia -> reflexes tónusfokozódás a paravertebralis izomzatban

-hátsó nyakizmok stressz és szorongás hatására kifejlődő spasmusa

-ált. reverzibilis

-terápiás cél: vázizomzat alaptónusának csökkentése -> alfa motoneuronok gátlásával

-serkentő transzmitter (elsősorban glutamát) felszabadulásának csökkentése

-gátló interneuronokból felszabaduló GABA potencírozása

-ált. per os

-mellékhatásuk szedáció és izomgyengeség

-klinikai hatékonyság alapján:

* csak spasticitásban
* csak acut izomspasmusban
* mindkét formában

***Baclofen***

-csak spasticitásban

-hatásmechanizmus:

* GABA-B szelektív agonistája
* csökken a neurotranszmitter felszabadulása
* valószínű target: GV primer afferens neuronok centralis végződései
* mono- és polysynapticus reflexeket is gátolja -> proprio és nociceptorokra is hat => csökken a glutamát és substance P felszabadulása

- farmakokinetika:

* per os jól felszívódik
* BBBn könnyen penetrál
* változatlan formában ürül a vesén át

-mellékhatások:

* szedáció
* izomgyengeség
* fejfájás
* tartós kezelés megvonása esetén vázizomgörcsök, hallucinációk

-adagolás:

* 3 x 10-25 mg
* spec. beviteli mód -> krónikus intratrachealis adás

***Cyclobenzaprin***

-csak acut izomspasmusban hat

-triciklikus antidepresszánsokhoz hasonló szerkezet

-muszkarin R antagonista hatás

-atropinszerű mellékhatások

-szedáció

-zavartság

-ritkán halllucináció

***Mephenesin, chlorphenesin, guaifenesin***

-csak acut izomspasmusban

-utóbbi a gyakori

-hasi, anorectalis és végtagizmok tónusát csökkenti

-fájdalmas acut izomspasmusban

-spec. módon hasi és végtagi műtétekben

-csak im. vagy iv.!

-nagyobb adag iv. légzésbénulást okoz

***Chlorzoxazon***

-csak acut izomspasmuban

-mellékhatásai:

* hányinger, cholestaticus icterus
* fejfájás
* szedáció
* szédülés
* allergiás reakció

-3 x 250 mg

***Diazepam***

-mindkét formában

-hatásmechanizmus:

* valószínűleg GABA-A poz. alloszterikus modulátora -> növeli a GABAerg interneuronok Ia-kra kifejtett gátlását
* izomtónus stresszben nő -> anxiolyticus hatás

-mellékhatások:

* szedáció
* tartós használat esetén tolerancia, dependencia

-5-20 mg 2-4 részre tagolva

***Tizanidin***

-mindkét formában

-adrenerg alfa2 agonista

-clonidinhez hasonló, de kevésbé kifejezett CV hatásokkal

-hatásmechanizmus:

* nem tisztázott
* Ia centralis végződéseiből történő transzmitterfelszabadulást csökkenti
* supraspinalis támadáspont
* enyhe fájdalomcsillapító hatás

-farmakokinetika:

* per os
* DE first pass metabolizmus -> hasznosulás csak 30% körüli
* májban jelentős mértékben metabolizálódik

-mellékhatások:

* szedáció, szédülés
* fáradékonyság
* enyhe hypotensio
* szájszárazság

-indikáció:

* stroke
* SM
* ALS
* discopathiához társult izomspasmusok

***Tolperison***

-mindkét formában

-pontos hatásmechanizmus nem ismert

-mono- és polysynapticus reflexeket is gátolja

-feltételezhető: feszültségfüggő Na-csatornákat gátolja

-fokozza a perifériás erekben a véráramlást -> obliteratív érbetegségek kezelésére

-kinetika:

* per os -> forst pass -> 20% hasznosul
* májban és vesében jelentős mértékben metabolizálódik
* im/iv is adható

-mellékhatások:

* fejfájás
* izomgyengeség
* hányinger
* RR csökkenés
* nem okoz szedációt -> kombinálható szedatívumokkal

***Carisoprodol***

-mindkét formában

-polysynapticus GVi reflexek gátlása

-oralisan jól felszívódik

-májban metabolizálódik -> részben meprobamat lesz => szedatohipnotikum, szorongáscsökkentő

-mellékhatások:

* fejfájás
* depresszió
* orthostaticus hypotensio
* tachycardia
* GI tünetek
* abúzuspotenciál

***Meprobamat***

-mindkét formában

-polysynapticus GVi refelexeket gátolja

-oralis felszívódás jó

-májban kiterjedt metabolizmus

-enziminduktor hatás: interakció ösztrogénekkel, warfarinnal

-mellékhatások:

* szedáció
* ataxia
* túladagoláskor légzőkp. depresszió
* abúzuspotenciál

***Dantrolen***

-spasticitásban

-phenytoinhoz hasonló szerkezetű hydantoin származék

-csökkenti a sarcoplasmaticus reticulumból történő Ca-felszabadulást

-rianodin R-ra kifejtett blokkoló hatás

-per os/iv

-mellékhatások:

* szedáció
* hasmenés
* izomgyengeség
* akár fatális májkárosodás

-indikáció:

* stroke, SM
* malignus hypertermia acut kezelése
* neuroleptikus malignus syndroma acut kezelése

***Botulinum toxin***

-csak spasticitásban

-kolinerg synapsisokban, junctioban gátolja az ACh-felszabadulást

-prejunctionalis blokk

-kovalensen kötődik a synapticus vezikulumok membránjához

-nem kerül olyan mennyiségben a systemás keringésbe, hogy mellékhatásokat váltson ki

-kozmetikai sebészet -> ránctalanítás

-szemészet -> kancsalság

**15.: A nikotinos acetilkolin receptoron ható izomrelaxánsok**

-szelektíven gátolják a motoros ideg ingerületének áttevődését a hcs. izomra

-petyhüdt bénulást képesek létrehozni anélkül, hogy az ideg ingerületvezetését vagy az izom direkt ingerelhetőségét és kontraktilitását befolyásolná

-pre- vagy postjunctionalisan hat

-prejunctionalis:

* idegimpulzus hatását gátolják
* acetilkolin szintézisének gátlása
* hemikolin -> megakadályozza a kolin transzportját az idegvégződés membránján
* aminoglikozidok emellett még postjunctionalisan ACh-antagonistaként is viselkednek
* ACh-felszabadulást szleektíven gátolja a botulinum toxin
* lacalisan izomspasmus oldására
* kozmetikumként a szem és száj körüli ráncok csökkentésére

-postjunctionalis:

* idegimpulzus és ACh hatását egyaránt felfüggesztik
* terápiásan használhatók
* véglemez nem depolarizálódik ACh hatására -> nem depolarizáló
* véglemez és környéke tartósan depolarizálódik, ezért az ingerület hatástalan -> depolarizáló izomrelaxánsok

***Hosszú hatástartamú (>35 perc) nem depolarizáló szerek***

-d-Tubocurarin:

* 10-15 mg iv. -> hasizmok elernyesztése
* 25-30 mg iv. -> légzésbénulás
* öntudat és fájdalomérzés normális marad
* fentről lefelé terjedő bénulás
* visszatérési sorrend lentről felfelé
* petyhüdt bénulás
* éter fokozza a bénulást
* neostigmin, pyridostigmin, galantamin gátolja a hatását
* hatás néhány perc alatt kifejlődik, 30-40 percig tart
* per os hatástalan
* nem metabolizálódik
* szövetekben gyors eloszlás
* változatlan formában ürül a vizelettel (epével)
* hyzósejtekből hisztamint szabadít fel -> laryngospasmus és hypotonia
* főleg nagyobb adagban ggl. blnulás -> hypotonia
* allergiában, asthmában nem adható!
* promethazinnal együtt adva enyhíthető a hisztaminfelszabadulás

-pancuronium:

* curarénál 5-6x erősebb
* nagyon gyorsan hat
* 40-50 percig tart
* nincs hisztaminfelszabadulás, ggl.-bénítás
* blokkolja a cardialis muszkarin R-okat, NA-t szabadít fel -> tachycardia, hypertensio
* egy része gyengébb hatású 3- és 17-OH-származékká metabolizálódik
* nagyobb része változatlanul ürül a vizelettel
* sebészetben használatos

-pipecuronium:

* pancuroniumhoz hasonló
* curarénál erősebb, tartósabb
* nincs hisztaminfelszabadulás
* bradycardia
* közepes vagy hosszú beavatkozásoknál

-alcuronium:

* toxiferin diallil származéka
* curarénál hatékonyabb, 60-80 percig tart
* kicsi hisztaminfelszabadító és ggl.-bénító hatás -> nincs hypotensio

-doaxacurium:

* 90-120 perc
* jól antagonizálható
* májban metabolizálódik
* vesén át ürül
* curárénál 6x hatékonyabb

-metcurin:

* curárénál 2-3x hatékonyabb

-gallamin:

* első szintetikus
* 3-5x gyengébben bénít
* hatástartam valamivel rövidebb
* specifikusabb hatás
* szíven atropinszerű hatás
* nem metabolizálódik
* vizelettel ürül
* placentán áthalad

***Közepes hatástartamú nem depolarizáló szerek***

-vecuronium:

* pancuronium kvaterner N-e itt tertier
* mérséklődik a szívhatás
* 20-30 perces hatástartam
* nagy része epével távozik

-atracurium:

* curarénál valamivel hatékonyabb
* kvaterner csoportjai spontán lehasadnak
* elimináció vese- és májfüggetlen = „Hofmann-elimináció”
* lebomláskor landanozin keletkezik -> centralis izgató, átlép a BBBon
* sztereoizomere a cistracurium -> nem dep. izomrelaxáns, atracuriumhoz hasonló, kevesebb landanozin keletkezik

-rocuronium:

* 30-40 perces hatástartam
* jól antagonizálható
* májban metabolizálódik
* vesén át ürül
* curaréhoz hasonló hatékonyság
* leggyorsabb hatású a nem depolarizálók közül -> gyors intubáció
* cardialis muszkarin R-okat enyhén gátolja

***Rövid hatástartamú nem depolarizáló szerek***

-nivacurium:

* 10-20 perc hatástartam
* pseudo-kolin észteráz bontja
* neostigmin felfüggeszti a hatását
* TIVA fontos eleme

-fazadinium:

* igen rövid hatástartam
* májban gyorsan redukálódik
* előnyös lehet VE-ben

***Depolarizáló izomrelaxánsok***

-suxamethonium:

* szinte kizárólag ez használatos közülük
* 0,5-1 mg/ttkg iv -> átmeneti fascicularis izomrángás (főleg facialis és hasi izmokban)
* bénulás végtag- és nyakizmokban, majd légzőizmok, utoljára facialis és pharyngealis izmok
* 1 percen belül kialakul
* 5-10 percig tart e dózis mellett
* PKE gyorsan hidrolizálja szukcinil kolinná
* majd borostyánkősavvá és kolinná
* NMJ környékén nincs PKE -> hatásmegszűnés EC diffúzióval
* PKE genetikus elváltozásai esetén elhúzódó hatás -> humán szérumból előállított PKE adásával izomműködés helyreállítható
* MH-ai:
* bardycardia, nagyobb dózisban tachycardia (M és N R-okat is izgatja!) -> ritmuszavarok
* hyperkalaemia főleg VE-ekben -> ritmuszavarok
* intraocularis p nő
* postop izomfájdalom
* intragastricus p nőhet -> regurgitatio, aspiratio
* malignus hyperthermia

-suxethonium:

* mindkét kvaterner N-hez 1 etilcsoport
* hasonló suxamethoniumhoz
* PKE még gyorsabban bontja

-hexacarbacholin:

* nagyon erős hatás
* igen hosszú hatástartam
* felhasználható tetanusos görcsökben

**16.: Szelektív ß2 izgatók és egyéb bronchodilatátorok**

-bronchodilatatorok:

* ß2-agonisták
* xantinszármazékok
* muszkarinantagonisták

***ß2-agonisták***

-szelektívek alkalmasak a kezelésre

-nem szelektívek a szívhatások miatt nem alkalmazandók

-A és isprenalin hátránya még a kifejezetten rövid hatástartam

-legfontosabb hatás a bronchusgörcs oldása

-bronchus simaizmai nem vagy alig rendelkeznek szimpatikus beidegzéssel

-nagy mennyiségű ß2-R

-emelkedik az IC cAMP szint -> simaizom elernyedése -> bronchoconstrictio csökkenése

-hízósejtek, granulocyták, lymphocyták felszínén ß2: csökkent bronchoconstrictor anyag és gyulladásos mediátor felszabadulás

-fokozott csillószőr mozgás

-aminocsoporton nagyobb a szubsztituens bennük, mint az A-ban

-hatástartam alapján: rövid és hosszú hatásúak

-rövid hatásúak:

* hatás aránylag gyorsan kialakul (1-5 perc, maximum a 30. percnél)
* 3-6 órán át tart
* salbutamol, levalbuterol, fenoterol, terbutalin
* inhalációval a légutakba juttathatók
* salbutamol oralisan, terbutalin oralisan és parenteralisan is adható
* inhalációt részesítjük előnyben –> szisztémás mellékhatások így a legenyhébbek
* elsődleges szerek az acut roham oldására
* sz.e. alkalmazzuk
* ha már hatástalan a szokásos alkalmi befúvás káros lehet ha növeli a beteg a befúvások számát
* súlyos asthmában rendszeres alkalmazás
* per os adagolás rossz cooperatio esetén: pl gyerekek, nagyon súlyos rohamok
* igen súlyos rohamban parenteralisan
* mellékhatások enyhíthetők ha iv helyett sc adjuk

-hosszú hatásúak:

* hatástartam 12 óra +
* hatás lasan áll be
* formoterol, salmeterol
* igen erős lipoidoldékonyság -> felhalmozódnak a R környékén a membránban -> tartós hatás
* inhalációban
* acut roham megszüntetésére nem alkalmasak
* középsúlyos és súlyos asthmában használjuk
* éjszakai rohamok megelőzésére
* gyakran kombinálva glukokortikoidokkal (salmeterol + fluticason / formoterol + budesonid) -> szinergista hatás
* per os adható: clenbuterol, procaterol, bambuterol (prodrug: terbutalinná alakul) -> mellékhatások gyakrabbak

-mellékhatások:

* inhalációval sz.e. ritkák
* ß1 izgatása: arrhythmia, palpitatio, angina
* ß2 izgatása: tremor, tónusos izomgörcs, hypokalemia (fokozza a K felvételét az izomba)
* metabolikus eltérések pl. hyperglikaemia
* PO2 csökkenése (ritka) -> ß2 izgatás -> alveolaris kapillarisok kitágulnak -> rosszul ventillált tüdőrészek perfúziója nő

***Xantinszármazékok***

-theophyllin, coffein, theobromin: növényi alkaloidok

-coffein sóit használjuk

-theophyllin etiléndiaminnal képzett komplexe az aminophyllin (vízoldékony)

-hatásmechanizmus:

* több feltételezett mechanizmus
* foszfodiészterázok gátlása -> IC cAMP nő
* antagonisták adenozin R-on
* direkt/indirekt hatás az IC Ca koncentrációra és funkciójára

-hatások:

* simaizom relaxáció, különösen bronchusokon
* hatékonysági sorrend: theophyllin > coffein > theobromin
* mechanizmusát nem igazán ismerjük
* gátolják a hízósejtek mediátorfelszabadítását
* fokozzák a csillószőrmozgást
* coffein és theophyllin izgatják a KIRt
* fokozott szellemi tevékenység: gyorsított gondolattársítás, javult ítéletalkotás, megfigyelőképesség
* csökkent álmosság és fáradtságérzés
* csökkent reakcióidő
* finom izomkoordinációt igénylő munkákat rontja
* dózist növelve: szorongás, izgatottság, alvászavar, tremor, görcs
* pánikbetegek!
* izgatják a vagus-, vasomotor- és légzőkp.-ot
* hányingert, hányást hozhat létre
* dependencia alakulhat ki
* szívfrekvencia és kontrakcióerő nő
* kis dózisban gátolják a preszinaptikus idegeken az adenozin R-okat -> fokozott NA felszabadulás
* nagyobb dózisban gátolják a foszfodiészterázokat -> cAMP szint nő -> fokozott Ca-beáramlás
* periférián vasodilatatio, agyi vasoconstrictio
* tachycardia, tachyarrhythmia
* csökkent vérviszkozitás -> javult véráramlás
* pentoxifyllin perifériás keringési zavarokban
* coffein fokozza a hcs. izmok munkavégzését
* enyhe diuretikumok
* fokozzák a HCl és az emésztőnedvek termelését

-kinetika:

* per os
* retard készítmények alkalmazása -> egyenletes felszívódás, kevesebb MH
* MH lehet: étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi panaszok, fejfájás, szorongás
* 40 ug/ml felett görcsök, arrhythmiák
* koffein letális dózisa: 5-10 g
* metilxantinok a májban metabolizálódnak
* elimináció elsőrendű kinetikával
* nagyobb mennyiségben nulladrendű kinetika

-gyógyszeres interakciók:

* cimetidin, erythromícin, oralis fogamzásgátlók, Ca-csatorna blokkolók, ciprofloxacin és fluconasol növeli a theophyllin plazmakoncentrációt
* enziminduktorok csökkentik

-terápiás indikációk:

* asthma bronciale: ma már csak másodlagos (monitorozás lenne szükséges a széles hatásszélesség miatt)
* oralis retard készítmények középsúlyos és súlyos asthmában főleg az éjszakai rohamok megelőzésére
* glukokortikoidokkal és hosszú hatású ß2-agonistákkal kombinálva
* súlyos akut asthmás roham, status asthmaticus: iv. adható
* telítő adag 5 mg/ttkg -> lassan, 20-40 perc alatt kell bejuttatni
* gyors beadás hirtelen halált okozhat!
* COPDben is használható
* koraszülöttek apnoéja -> per os/iv csökkentik az apnoék hosszát és az epizódok gyakoriságát
* terápiát a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk!
* coffeint NSAIDokkal és fejfájás csillapítására adják
* ergot alkaloidokkal kombinálva migrén kezelésére
* metilxantinokat tartalmazó italok: KIR stimulálására (kávé, tea, cola)

***Muszkarinantagonisták***

-asthma kezelésére azon vegyületek, melyek rossz lipoidoldékonyságúak

-inhalációval nagy dózis bejuttatható

-nem szelektíven gátolják a muszkarinR-okat

-bronchus simaizmain M3 -> gátolják a vagus idegvégződéseiből felszabaduló ACh bronchoconstrictiv és mucussecretiv hatását

-csak olyan roham oldásában jó, mely PS aktivitás fokozódása miatt alakul ki (pszichés exacerbatio, irritáns R-ok izgalma)

-COPDben hatékonyabbak a ß2-agonistáknál

-ipratropium:

* nem altípusszelektív
* szintetikus, kvaterner
* lassabb és gyengébb bronchustágító hatás
* hatástartam 4-6 óra
* nem okoz tapadós váladékképződést, nem károsítja a csillószőrök mozgását
* szájszárazság localis lerakódás miatt
* kombinálható ß2-agonistákkal = Berodual -> bronchustágító hatás fokozott
* monoterápiában olyan betegekben, akik nem tolerálják a ß2 agonistákat/ nincs kellő bronchodilatatio szimpatomimetikummal

-tiotropium:

* ipratropiumhoz hasonló mechanizmus
* lassú disszociáció M3ról -> 24 órás hatás
* preszinaptikus M2ről gyorsan disszociál -> kevésbé fokozza az ACh felszabadulását -> többi antikolionerg vegyületnél a bronchustágító hatást mérsékelheti
* COPDben alkalmazzuk

**17.: Gyulladáscsökkentő asztmaellenes szerek. Köptetők, köhögéscsillapítók.**

***Gyulladáscsökkentők – glukokortikoidok***

-leghatékonyabb szerek asthma kezelésében

-gátolják a gyulladásos folyamatokat

-direkt bronchodilatativ hatása nincs

-annexin-1 szintézisét növeli -> gátolja a PLC-A2t

-gátolja a COX2 expresszióját

-csökkent PG, LT és PAF képződés

-Il-ok szintézisének gátlása: csökkent gyulladásos sejt proliferáció, differenciáció, migráció, aktivitás -> csökkent légúti hyperreaktivitás

-exacerbatio gyakorisága csökkent

-csökkent mucusképződés

-fokozott ß2-érzékenység

-hatás kifejtéséhez min. 4 óra kell -> génexpresszió szabályozásán alapul

-inhalációban alkalmazott szerek:

* bechlomethason, fluticason, budesonid, flunisolid, ciclesonid
* kis dózisban csak localis MH-ok: oropharyngealis candidiasis, dysphonia
* spacer adásával candidiasis csökken, mert lerakódás csökken
* ciclesonid prodrug -> szájüregi MHok ritkábbak (bronchialis epithelban alakul át észterázok hatására)
* tartósan nagyobb dózis inhalációban: nőknél nő az osteoporosis veszélye
* gyerekeknél feltételezik a növekedési retardációt
* hosszan tartó adagolás, napi 1,5 mg felett: mvk-szuppresszió
* enyhe, középsúlyos és súlyos asthmában is használatos

-per os alkalmazás:

* súlyos chronicus asthmában
* acut asthma exacerbatiojakor, ha az inhaláció már nem elég
* a még hatékony, lehető legkisebb dózissal
* prednisolon

-iv adagolás:

* igen súlyos asthmás roham esetén

***Gyulladáscsökkentők – cromolyn és nedocromil***

-stabil, nagyon rosszul oldódó, erősen poláros vegyületek

-inhalációval gátolják a légutak gyulladásos folyamatait, csökkentik a hyperreaktivitást

-hatás gyengébb és rövidebb ideig tart

-ritkábban alkalmazzuk őket

-nincs direkt bronchodilatator hatás

-nem antagonizálják a simaizom stimulánsok okozta kontrakciókat

-csak profilaktikusan

-hatásmechanizmus:

* pontos mechanizmus nem ismert
* gátolják a hízósejtek degranulációját -> csökkentik a hisztamin és más anyagok felszabadulását
* gátolják a LT képződést
* eosinophilekből is gátolják a mediátorfelszabadulást
* azonnali és késői gyulladásos reakciókat is mérséklik
* nedocromil akkor is gátolja a késői reakciót, ha az Ag már kiváltotta a korait!
* irritáns R-ok izgatásával kiváltott reflexeket gátolja

-kinetika:

* GI-ból gyenge felszívódás
* asthma profilaktikus kezelése inhalációval
* aeroszolban vagy finom porban a légutakba
* változatlanul ürül a vizelettel és az epével

-MH-ok:

* enyhék
* localis irritáció, köhögés
* ritkán bronchospasmus
* nedocromil: hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, ízérzészavar

-indikációk:

* enyhe és középsúlyos asthmában rohamok megelőzésére
* röviddel fizikai terhelés vagy allergénexpozíció előtt adva kivédheti
* tartós szedés esetén: hatás kifejlődéséhez: 3-4 hét
* nedocromil hatásosabb
* localisan alkalmazva allergiás rhinitisben és conjunctivitisben
* mastocytosisban -> GI-ban felszaporodott hízósejtek stabilizálása mellett a panaszok csökkennek

***Gyulladáscsökkentők – leukotrién antagonisták***

-gyulladásos sejtek kemotaxisa (LTB4)

-bronchoconstrictio (LTC4)

-érpermeabilitás fokozása, bronchusok mucusának oedemája (LTD4, LTE4)

-ezen hatások csökkenthetők LT-antagonistákkal/ LT-szintézis gátlásával

-CysLT1-R-antagonisták:

* zafirlukast, montelukast
* csökken a bronchusok hyperreaktivitása
* mucosa oedemája csökken
* fokozott mucusszekréció
* gátolják a gyulladás azonnali és késői reakcióját is
* acut bronchodilatáló hatásuk enyhe
* csak prophylacticusan
* per os adhatók
* averzió esetén is adhatók
* nem minden betegnél képes hatást kifejteni = nonresponderek
* mindkét vegyület jól felszívódik
* CYP-ek metabolizálják őket
* zaforlukast metabolizmusa lassabb
* MHok enyhék: fejfájás, hasmenés, dyspepsia
* nagyon ritkán Churg-Strauss alakulhat ki
* egyhe és középsúlyos asthma kezelésére, ha a ß2 agonisták/inhalációs glukokortikoidok önmagukban nem elegek
* adásuk mellett kisebb dózisban kellenek az inhalációs szteroidok
* gátolják a fizikai terhelés, hideg levegő, allergének, aspirin által kiváltott rohamokat

-5-lipoxigenáz-gátlók:

* zileuton
* nincs AA
* hatásai mint előzőké
* naponta 4x kell alkalmazni (2 ill. 1 helyett)

***Gyulladáscsökkentők – anti-IgE-At***

-omalizumab

-humanizált monoklonalis IgE-ellenes At

-megköti a plazma szabad IgE-jét

-nincs degranuláció

-gyulladásos sejteken csökkenti az FcεRI számát

-csökkenti a korai és késői bronchospasmus és gyulladás mértékét, glukokortikoidok szükségs dózisát, exacerbatiok gyakoriságát

-közepesen súlyos, súlyos allergia eredetű asthmában, ha más kezelés mellett is gyakoriak a rohamok

-egyéb allergiás kórképekben is hatásos

-hosszú, 26 napos felezési idő -> 2-4 hetente sc.

-MH: leginkább localis reakciók

***Köhögéscsillapítók***

-afferens rostok: n. vagus, n. laryngeus superius, n. glossopharyngeus, n. trigeminus

-efferens rostok: összehangolják a gége, rekesz, hasi és bordaközi izmok működését

-köhögés = rövid, mély belégzés után, zárt hangrés mellett végzett erőltetett kilégzés, melynek eredményeként a légutakban megnövekedett nyomás hirtelen nyitja a hangrést

-jobb szívfél telődése akadályozott közben

-produktív köhögést nem kell csökkenteni: visszatartott szekrétum rontja a gázcserét, atelectasiát, fertőzést okozhat

-száraz köhögés: csillapítható

-köhögéscsillapító: csökkenti a köhögés gyakoriságát és intenzitását

-centralis támadásponton ható opioidok:

* u-opioid R-ok közvetítik, hozzászokás veszélye
* codein, narcotin
* ethylmorphin, dihydrocodein a félszintetikusak közül
* dextrometorphan -> nem kötődik az opioid R-okhoz
* enyhe dependenciakapacitás
* nincs analgetikus hatása
* gátolja az NMDA-Rokat
* 15-30 perc alatt lép fel a hatás, 5-6 órán át tart
* MH-ok: okozhat jelentős légzőkp.-depreszziót

-centralis támadásponton ható nem opioidok:

* butamirat, pentoxyverin
* utóbbi a bronchusok szenzoros R-ait gátolja
* MH-ok: nem okoz jelentős légzőkp depressziót

-perifériás támadáspontúak:

* köhögési reflex közvetítésében szereplő R-ok/ afferens neuronok ingerlékenységének csökkentése
* helyi érzéstelenítők: bronchoscopiában 1%os cocain/ 2%os lidocain spray
* R-ok érzékenységének csökkentésével ható szerek: prenoxdiazin, levodopropizin
* nem gyógyszeres: levegő páratartalmának növelése, cukorka szopogatása
* köptetők: fokozott szekréció

***Köptetők***

= azon vegyületek, melyek megkönnyítik, ill. meggyorsítják a köpet kiürülését a légcsőből és a hörgőkből

-szekréció fokozásával = szekretolitikumok

-nyák viszkozitásának csökkentése = mukolitikumok

-szekrétum eltávolításának elősegítése = szekretomotorikumok

-gyakran több hatásmód együtt

-nagy mennyiségű folyadékbevitellel együtt adják

-szekretolitikumok:

* szekrétum termelésének fokozása, mucus higítása
* hatást reflexesen/vagus afferensek ingerlésén át fejtik ki
* direkt módon fokozhatják a bronchusszekréciót (illóolaj)
* **ipecacuanha és emetin:**
* kis adagban a gyomornyh. izgatása révén reflektorikusan fokozza a hörgőszekréciót
* nagyobb adagban hánytat
* ameobaellenes hatással is rendelkeznek
* **illóolajok:**
* oralisan a kis hörgőkben választódik ki -> direkt izgató hatás -> szekréció fokozódása
* inhalálással közvetlenül a hörgőkbe
* legcélszerűbb vízgőzzel vagy levegővel elporlasztott ködöt inhaláltatni
* 10-20 cseppet kendőről belélegezni
* csillószőrök mozgását serkenti
* felszínaktivitással a nyákot elfolyósítja
* bronchiectasiában tüdőtályogban, laryngitisben alkalmazhatók
* csecsemőknél, kisgyermekeknél laryngospasmust, izgatottságot, görcsöket okozhat!
* **szaponintartalmú köptetők:**
* glikozidok
* sejtpermeabilitás fokozók
* sejtlipoidokat megtámadják
* fokozott szekréció
* oralisan ált. kevésbé mérgező, nem szívódnak fel a GI-ból
* hörgők szekrécióját reflektorikusan fokozzák

-mukolitikumok:

* szekrétum viszkozitásának csökkentése -> gyorsabb eltávolítás a légutakból
* gyakran egyéb köptetőhatások is
* **bromhexin:**
* lizoszómák képződésének fokozása
* hidrolázok serkentése
* mucusnyák savanyú mukopoliszacharidjainak hasítása
* fokozza a serosus mirigyek szekrécióját és a mucociliaris aktivitást
* per os/parenteralisan/inhalációval
* **ambroxol:**
* bromhexin aktív metabolitja
* bromhexin hatásai + surfactant képződésének fokozása
* inhalációval/parenteralisan/per os
* **acetylcystein:**
* szabad –SH csoport -> bontja a glucoproteinek diszulfid hidait -> csökken a nyák viszkozitása
* antioxidáns hatás
* Ab-okkal együttes adása kerülendő (egymás hatását csökkentik, teljen el 2 óra köztük)
* ritkán okoz MH-okat: gyomorpanasz, hányinger, hányás, hasmenés, túlérzékenységi reakció
* használható paracetamol- és gyilkosgalóca-mérgezésben is
* **carbocystein:**
* nincs szabad –SH
* IC hatva csökkenti a viszkózus nyák termelését, kis viszkozitású nyák képzését növeli
* szekrétum összmennyisége csökken
* nem szabad Ab-okkal adni (teljen el 2 óra köztük)
* **erdostein:**
* -SH csoportok felszabadításához metabolizáció, ill. alkalikus környezet kell
* gátolja a szabadgyök képződést az elasztázt
* per os/inhaláció
* **dornas alfa:**
* géntechnológiával előállított dezoxiribonukleáz
* elbontja a szekrétumot fokozó EC DNS-t
* inhalációval
* szétesett leukocytákból felszabadult DNSt elbontja -> javítja a légzésfunkciót CF-ban

-szekretomotorikumok:

* csillószőrök mozgását fokozza
* ß-szimpatomimetikumok elősegítik az ürülést
* hasonló hatásúak az illóolajok és a bromhexin is