**Anaesthesiáról általánosságban (egyik tételcímben sincs benne)**

-narkózis = érzőműködések és tudat reverzibilis, gyógyszeres kikapcsolása, sebészeti érzéstelenítés

-olyan depresszív hatás, amely nemcsak az idegsejten, hanem minden élő sejten is kiváltható

-modern anesthaesia kezdete: 1930 thiopental

-40-es évek: curare

-1956: éter

-narkózisra jellemzők:

* analgaesia
* amnesia
* öntudatlanság
* szenzoros és vegetatív reflexek hiánya
* vázizom-relaxáció

-ideális narkotikum:

* nagyon gyors hatás
* szöveteket nem izgatja
* nincs kellemetlen illata
* gyors elimináció
* nem okoz utóbetegséget
* jó a hatásszélessége
* hatékony
* kellő sebességgel diffundál
* minden időpontban jól szabályozható mélységű narkózis
* gyorsan jut a beteg a tolerancia stádiumába
* tökéletes izomrelaxáció kapilláris vérzésfokozódás nélkül
* bomlatlanul ürül
* nem okoz szöveti károsodást
* jól tárolható, nem tűzveszélyes
* könnyű tiszta formában előállítani

***Csoportosítás***

-inhalációs narkotikumok

* illékony folyadékok: halothan, enfluran, isofluran, desfluran, sevofluran (régen: éter, kloroform, methoxyfluran)
* gáznarkotikum: nitrogénoxydul

-intravénás narkotikumok

* barbiturátok: thiopental, methohexital
* benzodiazepinek: midazolam, diazepam
* opioid analgetikumok: morphin, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil
* propofol
* ketamin
* vegyes típusú: droperidol, etomidat, dexmetomidin

***Narkózis stádiumai***

-elkülönítés neurofarmakológiai alapja -> neuronok és idegpályák narkotikum iránti érzékenysége eltérő

-legkevésbé érzékenyek a nyúltvelői légző- és vasomotor kp.-ok

-narkotikum koncentrációja minden területen kb. azonos

-I. stádium = stadium analgesiae = bódulat szakasza

* narkózis kezdetétől öntudat elvesztéséig
* subst. gelatinosa sejtjei: megszakad a szenzoros transzmisszió a tr. spinothalamicusban
* fájdalomreakció csökken, majd megszűnik
* bőr kipirul
* pupillák kp tágak, fényre reagálnak
* pulzus szaporább, kissé irreg.
* nem nagy fájdalommal járó műtéteknél elegendő

-II. stádium = stadium excitationis = izgalmi szakasz

* egyes inhibitoros neuronok felszabadulnak a gátlás alól
* narkotikum hatása kiterjed a teljes kéregre
* kéreg normál gátló hatása megszűnik
* legkisebb ingerre is heves reakció
* menekülési reakció, inkoherens beszéd, kiabálás, hallucinációk
* izomtónus fokozott
* légzés és szívverés szapora
* arc kipirult
* pupillák tágak, fényre reagálnak, nystagmus
* hányás, csuklás
* garat- és gégereflexek megtartottak
* gerincagyreflexek kiválthatók
* célszerű gyorsan túllendülni rajta a narkotikum fokozatos adagolásemelésével
* megfelelő premedikáció meggyorsítja
* erősebb alkoholistáknál, drogosoknál, hyperthyreosisban, izmos emberekben
* nagyon megterhelő CV és resp. betegségekben

-III. stádium = stadium tolerantiae = sebészi narkózis szakasza

* ARAS progresszív gátlása
* szabályos légzőtevékenység megindulásától a légzés megállásáig
* spinalis reflexaktivitás csökkenése -> izomrelaxáció
* hatás ráterjed a motoros centrumokra, gerincagyra
* **III/1 stádium:**
* szabályos, egyenletes légzés
* erős fájdalomingerre a légzés mélyül
* szemgolyó mozgása megtartott
* szemtekék néha excentrikusak
* pupillák kp tágak, fényre reagálnak
* conjunctivareflex nincs
* gyengül a cornea-, nyelési, hányási és köhögési reflex
* könnyelválasztás fokozódik
* **III/2:**
* szemmozgás megszűnésétől
* mellkasi légzés csökkenéséig
* szemtekék középre fixáltak
* pupillák kp tágak, fényre reagálnak
* corneareflex nincs
* légzésvolumen csökken, kilégzés dominál
* csökkent izomtónus
* sebészi beavatkozásra a legalkalmasabb
* **III/3:**
* rekeszi légzés
* nehezíti a sebészi tevékenységet
* belégzés rövidül
* háromfázisú légzés (belégzés – szünet- kilégzés)
* pupilla tág, fényre alig reagál
* nincs könnyelválasztás
* mellkasi légzést kell előtérbe helyezni -> narkotikum adagolásának csökkentése!
* megszűnik a reflexes glottiszárás -> aspiratio
* simaizom-tónus csökken
* **III/4:**
* bordaközi izmok bénulásától a spontán légzés megszűnéséig
* toxikus túladagolás tünetei
* légzési volumen fokozatosan csökken
* rekesz tart fenn felületes légzést
* pupilla tág, fénymerev
* hypotonia, tachycardia
* cyanosis
* súlyos keringési zavar

-IV. stádium = túlaltatás = stadium asphyxia (hűdéses időszak = stadium paralyticum)

* légzés és keringés összeomlása
* RR tovább csökken
* pulzus szapora, könnyen elnyomható
* bőr halvány, cyanoticus, hideg verítékkel fedett
* tekintet üveges, pupilla tág, fényre nem reagál
* teljes légzésbénulás, szívmegállás
* azonnali teendők: altatószer adásának felfüggesztése + 100% O2 + keringés gyógyszeres támogatása

-eredetileg ezeket az éternél figyelték meg, ma már nem annyira releváns

**1.: Inhalációs anesztetikumok**

***Farmakodinámia***

-target: ARAS, formatio reticularis, hippocampus (short term memory)

-neuronok spontán és kiváltott aktivitása csökken

-synapticus transzmisszió gátolt (AP terjedése > axonális vezetés)

-transzmitter felszabadulásának/hatásának gátlása

-postsynapticus sejt ingerlékenységének csökkentése

-perifériás idegek mentén az ingerületvezetés érintetlen

-szerkezeti heterogenitás -> nem lehet specifikus receptor hatása

-lipidteória:

* hatás celluláris szintű mechanizmusa
* hatáserősség jól korrelál a lipidoldékonysággal
* mértéke: olaj-víz megoszlása hányados
* minél nagyobb az értéke, annál lipoidoldékonyabb
* MAC (minimalis alveolaris koncentráció) 0,1-10000 közötti érték
* MAC fordítottan arányos a hatékonysággal

-K-csatorna:

* specifikus modulátoros helyeken keresztül hat a csatornafunkcióra
* neuron hyperpolarizálódik
* AP gyengül
* TREK típusú K-csatornák elterjedtek a KIRben

-GABA receptorok:

* facilitálják a GABA-mediálta gátlást GABA-A-n
* R-ok érzékenyek és sztereospecifikusak
* direkt aktiválják a GABA-A-t
* kis koncentrációban facilitálja a GABA Cl-áram növelő hatását

-nACh-R:

* csökkentik az nACh-R-ok aktiválta kationcsatornák nyitásának időtartamát
* csökken az ACh excitátoros hatását
* a legtöbb gátolja az nACh-R-ok izoformáit elsősorban az alfa4-alegység tartalmúakat

-NMDA-R:

* ketamin nem hat a GABA-Ara
* gátolja az NMDA-t a KIRben

-MAC

* relatív hatékonyság az a koncentráció, mely alkalmazásakor a fájdalmas stimulus a betegek 50%-ában nem vált ki reakciót
* egyensúlyi állapotban az anesztetikum koncentrációja az agyban és a tüdőben azonos -> ez fejezi ki a hatékonyságot
* leggyengébb a nitrogénoxydul
* opioidok vagy szedatohipnotikumok jelenlétében a MAC szignifikánsan csökken

***Farmakokinetika***

-anesztézia mélysége az anesztetikum KIRi koncentrációjától függ

-az a sebesség, mellyel eléri a szükséges agyi koncentrációt -> felvételtől és eloszlástól függ

-függ tehát:

* az anesztetikum koncentrációjától a belégzett levegőben
* a tüdőventilláció mértékétől
* a tüdőn átáramló vér mennyiségétől
* az anesztetikum koncentrációgrádiensétől az artériás és vénás vér között

-elalvás és ébredés a vér- és lipidoldékonyság függvénye

-ideális gáznak tekinthetők -> oldékonyság partitíciós koeff. jellemezhető

-levegőből vérbe jutás kinetikája határozza meg a farmakológiai hatás kinetikáját

-vérben rosszul oldódó szerek:

* relatíve kevés molekula elég ahhoz, hogy a rezerv telítődjön, a parciális nyomás a vérben, agyi koncentráció gyorsan emelkedjen
* minél rosszabb véroldékonyság, annál gyorsabban kialakuló egyensúly
* narkózis indukciója gyors
* ha a vérőtérfogatot növeljük, nő a diffúzió a tüdőből a vérbe -> rövidül az ekvilibrációs idő
* perctérgogattól függ elsősorban az egyensúly kialakulása

-vérben jól oldódó szerek:

* hosszú telítődés
* lassú, kellemetlen elalvás
* minden légzésnél bediffundál a vérbe -> koncentráció folyamatos ingadozást mutat
* ekvilibrum kialakulásához -> légzésszám vagy légzés mélységének fokozása

-narkotikum koncentrációjának növelése a belégzett levegőben -> gyorsabban elérhető a megfelelő narkózis

-közepes véroldékonyságú,ezért lassú onsetű anyagoknál hasznosítható -> enfluran, isofluran, halothan

-ventiláció fokozása: növeli a közepesen vagy jól oldódók tensioját az artériás vérben

-morphin lassítja az ébredést ezáltal

-ha a CO nő -> lassan emelkedik a vérben jól oldódó anesztetikumok artériás tenziója

-de az ekvilibrum késői fázisa hamarabb alakul ki

-keringési shockban a perctérfogat csökkenése és a hyperventilláció együttesen okozzák a narkózis kialakulásának fokozódását

-szövet-vér megoszlási hányados függ: szöveti perfúziótól, koncentrációgrádienstől

-indukciós fázisban a nagy átáramlású szövetek a meghatározók az artériás-vénás koncentrációgrádiens kialakulásában

-agy, szív, vese, máj, splanchnicus terület

-szövetekben jól oldódó szerek vénás vér koncentrációja kicsi, egyensúly lassan alakul ki

-zsírszövet rossz vérellátása miatt az akkumuláció lassú

-az eliminációt meghatározza a tüdőn átáramló vér mennyisége, a ventilatio és az oldékonyság

-visszafelé a transzportot nem lehet gyorsítani

-ébredéskor így az egyes szövetek anesztetikumkoncentrációja jelentősen különbözik

-vérben rosszul oldódó vegyületek gyorsabban eliminálódnak

-rövid narkózisból hamarabb ébred a beteg

-fő eltávozási út a tüdő

-bizonyos mértékig a májmetabolizmus is számít

-nitrogénoxydul nem metabolizálódik

-halothannak > 20%-a, enflurannak < 10%a

-isofluran és desfluran metabolizálódik legkevésbé a fluorozottak közül

- metabolizmus: methoxyfluran > halothan > enfluran > sevofluran > isofluran > desfluran > nitrogénoxydul

-MH-ok egy része toxikus metabolitokon alapszik: vese- és májkárosodás

-halothan metabolizmus során bromid, klorid, trifluorecetsav keletkeznek

-fluor bizonyos koncentráció felett nephrotoxikus

***Halothan***

-ma már kevésbé használatos

-elalvás relatíve gyors, kellemes

-ébredés hasonló

-< 1 óra az öntudat teljes visszanyeréséig

-CV MH-ok:

* dózisfüggően csökkenti az RR-t -> narkózis előrehaladtával progresszive csökken
* direkt deprimáló hatás, vasodilatatio, baroR-okra hat
* érhálózat autoregulációja ha károsodik hypoperfúzió
* bradycardia: vagustúlsúly -> premedikációban adható atropin
* fokozott érzékenység katekolaminokra: phaeo, hyperthyreosis!

-légzés MH-ok:

* légzésdeprimáció
* gyors, felületes légzés
* pCO2 nő
* pertérfogat csökken
* alveolaris és artériás pO2 közti különbség nő -> kontrollált/asszisztált lélegeztetés, O2!
* oka: tr. solitarius belégző neuronjain gátol
* bronchus relaxáció: asthmában kedvező

-izomzat:

* vázizomrelaxáció: centralis támadáspont, curaret potencírozza (NMJ érzékenységének növekedése)
* malignus hyperpyrexia: hypermetabolikus reakció (SER Ca-felszabadulás)
* dantrolen adható előbbi ellen

-UG rendszer:

* méhrelaxáció -> magzattal intrauterin manipulációk elvégezhetők
* szüléskor nem adható: kontrakciókat gátolja, vérzést növeli
* vizeletretenció
* keringési hatások sec. következménye
* hyponatraemiát okozhat

-GI rendszer:

* májtoxicitás (microsomalis enzimek aktivitását csökkenti)
* ritka, súlyos: halothan hepatitis -> ismételt alkalmazás esetén fordul elő, 15 év alatt használható
* ritkán hányás, hányinger

-vegyes:

* ébredési szakaszban hidegrázás, nyugtalanság
* fokozott ICP

***Enfluran***

-színtelen, édes, nem gyúlékony, kémiailag igen stabil

-halogenált éter

-indukció gyorsabb, mint halothan esetén

-kevésbé akkumulálódik a zsírszövetben

-kisebb arányban metabolizálódik

-MH-ok:

* hypotonia
* légzésdepresszió
* bronchodilatatio
* felső légúti secretio fokozása
* hcsizomzat relaxáció (neostigminnel nem gátolható!)
* uterusrelaxáció
* vizeletretenció
* nagyon ritkán májnecrosis
* hányás, hányinger
* görcsök
* epilepsziában NEM adható
* fokozott ICP

***Isofluran***

-nem gyúlékony, drága

-enfluran izomere

-gyors, kellemes elalvás, ébredés

-MH-ok:

* hypotonia
* angina (steal mechanizmussal)
* kis fokú tachycardia
* ICP nőhet
* védi az agyszövetet a hypoxia és az ischaemia ellen -> idegsebészet!
* légzésdepresszió
* bronchodilatatio
* laryngospasmus
* köhögés
* légúti secretio fokozódása
* vázizomrelakáció
* malignus hyperthermia
* uterus relaxáció

***Desfluran***

-kémiailag stabil, isofluranhoz hasonló

-nem gyúlékony, nem korrodál

-fp. közeli a szobahőhöz

-indukció sebessége hasonlít a nitrogénoxydulhoz

-gyors, ambuláns beavatkozásoknál jó

-5 perccel ébresztés után már válaszol a felszólításokra

-MH-ok:

* isofluranhoz hasonló CV hatások
* erős légzésdepresszió
* nagy koncentrációban belélegezve irritáló: köhögés, laryngospasmus
* közvetlenül relaxálja az izmokat
* fokozza a perifériás izomrelaxánsok hatását
* vese és májbetegeknek is adható

***Sevofluran***

-nem gyúlékony, nem irritáló

-vér/szövet old. kicsi -> igen gyors ébredés

-desfluranhoz hasonló, de nincs légúti irritatio és tachycardia -> myocardialis ischaemia esetén ez választandó

-gyermeksebészetben

***Éter***

-színtelen, jellegezetes szagú, édeskés, égető ízű

-gyúlékony

-35 fokon forr

-1 ml = 60 csepp

-vízben jól oldódik -> elalvás és ébredés lassú és kellemetlen

-MH-ok:

* hányinger, hányás
* légúti ingerlés, szekréció fokozása
* csökkent gyomortónus, -motilitás és –szekréció
* béltónus gátlása -> ileus
* gátolja az ingerületátvitelt a NMJ-ban
* fokozza a curare hatását
* veseerek szűkítése
* hyperglikaemia A-felszabadulás miatt

***Chloroform***

-színtelen, jellegzetes szagú, édeskés, égető ízű folyadék

-nem gyúlékony

-myocardialis károsodás

-kamrafibrillatio

***Chloraethyl***

-kellemes szagú, édeskés folyadék

-12 fokon forr

-gyúlékony

-fagyasztásos helyi érzéstelenítés: szövet lehűtése -20 fokra localisan

-érzőidegek 4 fokon érzéketlenné válnak = cryoanalgaesia

-tartós, erős fagyasztás roncsoló hatású

-kis localis műtétekhez

-égésben, fagyasztásban, méhszúrásnál, izomspasmusokban

***Methoxyfluran***

-színtelen, gyümölcsszagú, nem gyúlékony

-lassú indukciós sebesség

-néha st. excitationis is kialakul

-legerősebb inhalációs narkotikum

-MH-ok:

* keringés, légzés: mint halothan
* vázizomzat relaxációja
* nem depolarizáló izomrelaxánsokat potencírozza
* uterust nem relaxálja .> szülésnél használható
* enyhe, reverzibilis májkárosítás
* vizeletretenció
* metabolizmus -> fluorid ionok -> vesekárosodás -> ADH se hat már -> polyuria, dehidráció, hypernatraemia, azotaemia = fluorid diabetes insipidus

***Nitrogénoxydul***

-színtelen, szagtalan, íztelen gáz

-75% N2o + 25% O2 = kéjgáz

-önmagában nem elég erős narkózis kiváltására

-subanaesteticus koncentráció -> analgaesis (35-40%)

-20%: fájdalomcsillapító

-fogorvosi beavatkozásoknál. szülésnél

-iv. narkotikum beadását követően narkózis fenntartására, adjuváns

-gyors indukció

-MAC csökkenthető másik erős inhalációs ágenssel

-kis koncentrációban narkoterápiára

-alkalmas az agyi vérátáramlás sebességének mérésére

-nagy hatásspektrum

-MH-ok:

* más halogenált inhalációs szerekkel: tachycardia, hypertensio, CO emelkedése
* opioidokkal együtt: hypotensio, bradycardia
* vénás nyomás nő -> pulmonalis hypertensioban NEM adható
* agyi vérátáramlást növeli
* ICP nő
* csökken a hypoxiára adott válasz
* zárt testüregekben a légnyomás nőhet: obstructios ileus, has, belső fül, koponya, ptx
* B12 hiány: ismételt hosszú expozíció talaján

**2.: Intravénás anesztetikumok, neurolept analgaesia, perioperativ medicatio**

-inhalációs narkózisban a narkózis indukciójára

-önállóan TIVAban

-önmagukban rövid műtéti beavatkozásokra, diagnosztikus eljárásokban

-jól szabályozható, rövid ideig tartó teljes narkózist indukálnak

-jelenlétükben az inhalációs ágensek mennyisége jelentősen csökkenthető

-legtöbb fokozza a gátló neurotranszmissziót elsősorban GABA-An

-narkózis indukciója extrém gyors (akár 20 sec)

-az inhalációs anaesteticumokhoz hasonló eliminációt nem ismerünk

-redisztribúció az akkumulálódó molekulák mennyiségének, lipofilicitásának függvénye

-féléletidő jelentősen különbözik az egyes vegyületeknél

***Barbiturátok***

-legelterjedtebb a thiopental

-kéntartalmú, Na-sója formájában (szabad sav oldhatatlan)

-egy kar/agy keringési idő alatt narkózist indukálnak

-instabil oldat -> mindig frissen készítendő!

-koncentrációja max 2,5% -> ha meghaladja a szövetekbe jut -> fájdalom, necrosis

-ha artériába jut -> endarteritis, arteriolaris spasmus, thrombosis, gangraena => sürgős! : 5-10 ml 1% procainoldat infúzióba, fájdalomcsillapító, spasmus oldása, thromboprophylaxis

-pupilla szűk/normál

-szemgolyók centralisan fixáltak, reflexek csökkentek

-nincs antagonistájuk

-tartós hatás (iv. infúzió) <-> ultrarövid hatás (iv. bólus) -> de ha még 1-et adunk már tartósabb hatású lesz

-elimináció lassú: CSAK indukcióra használatos

-MH-ok:

* ICP csökken -> idegsebészet
* intraocularis p csökken
* hatékony antikonvulzánsok
* hypovolaemia, labilis keringés, sepsis, shock, billentyűhiba, ß-blokkoló -> keringési elégtelenség
* dózisfüggő légzésdepresszió
* CO2-re, hypoxiára adott válasz csökken
* narkózis kezdetén lehet köhögés, laryngospasmus
* acut intermittáló porphyriát exacerbálhatnak (indukálja a máj ALA-szintázt)
* porphyria abszolút kontraindikáció -> demyelinisatio, fájdalom, gyengeség, bénulás

***Benzodiazepinek***

-diazepam, lorazepam, midazolam, flunitrazepam

-premedikáció

-adjuváns localban végzett műtéteknél

-iv/per os

-parenteralisan a midazolam a legalkalmasabb (nem okoz thrombosist, égető érzést)

-thiopentallal gyors indukcióra használható

-helyi érzéstelenítők konvulzív hatásainak kivédésére

-specifikus antagonistája a flumazenil (rövid hatástartam miatt légzésdepresszióban ismételten kell adni)

-hatás kezdete lassabb mint propofolé

-csúcshatás sem elegendő a sebészi beavatkozáshpz

-plasmakoncentráció gyorsan csöken -> redisztribució -> 6-8 óra múlva újból álmosság

-placentán átjut -> foetuson centralis depresszió

-MH-ok:

* sedativ, anxiolitikus hatás
* anterograd amnaesia (kb 6 óra)
* opioiddal adva CV és légzésdepresszió
* nagy dózisban kissé deprimált alveolaris légzés -> acidosis (főleg COPDben)
* spasticus vázizomzat relaxációja
* nem befolyásol izomrelaxánsokat

***Opioidok***

-morphin, neperidin, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl, remifentanyl

-iv/inh. narkózis szupplementációjára

-nagy dózisban ált. érzétstelenítő szívsebészetben (N2Oval általában) -> CV stabilitás

-DE viszonylagos éberség a műtét alatt, amnaesia hiánya utána

-remifentanylban észterkötés -> nem specifikus észterázok bontják -> rapid extrahepaticus metabolizáció -> gyors hatáscsökkenés + metabolizmusban genetikus variabilitás nem játszik szerepet + nem interferál más észteráz szubsztrátokkal

-nagy iv. dózis okozhat mellkasi és laryngealis mereveséget -> légzés romlik -> hosszabb postop légzésdepresszió

***Propofol***

-szobahőn olaj

-1%os vizes emulziót használjuk

-infúziós oldatokkal inkompatibilis kivéve 5%os Glc

-gyors, kellemes, biztonságos narkózis

-gyors clearance -> „tiszta fej” ébredés

-ambuláns narcosisra

-szedációra a regionális anaestesiában, ITOn

-anti-emetikus hatás

-MH-ok:

* ICP csökken, intraocularis p csökken
* átmeneti cardiorespiratorikus depresszió
* RR csökken
* bradycardia
* légzésdepresszió (folyamatos infúzióban kevésbé)
* inj. helyén fájdalom
* terhességben is biztonságos
* prolongált használat esetén izomhypotónus, tremor

***Etomidat***

-erős, ultrarövid hatás

-szubsztituált imidazol származék

-hatásmód nem ismert

-gyors indukció

-azoknál, akiknél limitált a CV rezerv

-analgaesiát nem okoz! -> + opioid

-MH-ok:

* KIR: mint thiopental
* CV stabilitás
* elsőként választandó coronariabetegségben, CMP-ban, agyérbetegségben, hypovolaemiában
* nem akaratlagos izomrángások (diazepammal kivédhető)
* hányás, hányinger, köhögés, csuklás
* inj. helyén fájdalom, postop thrombosis
* mvk-ben csökkenti a kortizolszintézist -> chr. betegekben fokozódik a mortalitás

***Ketamin***

-PCP-hez hasonló szerkezet -> hallucinogén hatás

-localis alkalmazás izületi fájdalomban

-disszociativ anesztéziát okoz

-kéregre és limbikus rendszerre hat (többi a FR-ra)

-MH-ok:

* katatonia
* amnaesia
* analgaesia
* ICP nő
* intraocularis p nő
* ébredéskor lehet delirium, hallucináció, élénk álmok
* légzésdepresszió
* cardiostimulatoros hatás -> nagy rizikójú geriátriai betegek kardiogén shockjában
* nystagmus
* pupillatágulat
* salivatio/lacrimatio
* spontán végtagmozgások
* izomtónus fokozódása
* hypertensio (katekolamin reuptake gátlása)
* bronchodilatatio (asthmaban előnyös)

***Neurolept analgaesia***

-1 neuroleptikum + 1 analgetikum

-pszichés indifferencia és motoros nyugalom

-neuroleptikum: droperidol

-analgetikum: fentanyl

-beteg nincs ébren, de egyszerű kérdésekre válaszolni képes

-a műtét alatt a sebész utasításainak engedelmeskedik

-emocionális reakciók hiányoznak

-szükség szerint izomrelaxánsokkal kiegészíthető

-idegsebészeti, hallásjavító műtéteknél

-droperidol hatástartama 3-6 óra, fentanylé 30-60 perc

-fentanylt ismételten kell adni, amikor a fájdalom vegetatív jelei mutatkoznak

-műtét után naloxonnal felfüggeszthető a fentanyl légzésgátló hatása

-fentanyl okozta mellkasmerevséget izomrelaxánsokkal el lehet kerülni

-kialakulhat hypotonia és bradycardia, atropinnal gátolható

***Perioperatív medikáció***

-keringés nem megfelelő állapota, légzőszervi betegségek jelentik a komoly műtéti kockázatot

-anxiolysis:

* szorongás oldása
* legalkalmasabb az, amely egyúttal amnaesiát is okoz
* benzodiazepinek a választandók (midazolam)
* antihisztaminok: H1 blokkolók szedatív MHa, előnyös adjuváns
* fenotiazinok: szedatív, antihisztamin és antiemetikus hatás

-fájdalomcsillapítás

* opioidok
* NSAID

-hányáscsillapítás

* szedatívum általában elegendő
* ritkábban scopolamin
* ondansetron: citosztatikumok által kiváltott hányásra (szelektív 5-HT3-antagonista)

-MHok prevenciója:

* PS bénítók: ha vagusizgalmat kiváltó szerekkel narkotizálunk
* atropin bradycardia kivédésére
* atropint lázas betegnek nem adunk! (izzadás gátlásával a hőleadás is gátolt)
* scopolamin gyengébben gátolja a reflex bradycardiát
* glycopirrolat a bradyarrhythmiákat hatékonyabban blokkolja
* gyomortartalom mennyiségének/aciditásának befolyásolása: H2-R blokkolók, antacidok
* alfa2-agonisták potencírozzák a morphin hatását, csökkentik az anaesteticumszükségletet, clonidin antiischaemiás

-intraoperativ medikáció:

* narkózis
* analgézia
* izomelernyedés
* intubációhoz rövid hatástartamú izomrelaxáns

-postop medikáció:

* nem depol. izomrelaxánsok felfüggesztése: kolin-észteráz bénító + antimuszkarin szer
* opioid felfüggesztése: naloxon
* bélműködés helyreállítására ha szükséges neostigmin
* sz.e. fájdalomcsillapítás

**3.: Benzodiazepinek**

***Szedatohipnotikumok hatásmechanizmusa***

-GABA-A-R szerepe

* GABA hatásának fokozása az inotrop GABA-A-Ron -> poz. moduláció
* Cl-csatorna megnyílása -> Cl-beáramlás -> hyperpolarizáció
* GABA, BDZ, barbiturátok külön-külön helyen kötődnek a R-hoz
* BDZ kötődését kompetitíven gátolja a flumazenil
* BDZ-kötőhely = benzodiazepinreceptor
* Cl-csatorna gátlószere a picrotoxin
* GABA-kötődés gátlója a bicucullin -> görcskeltő hatás

***Terápiás indikációk***

-insomnia:

* elalvás elősegítésére
* hajnali felébredés esetén újraaltatónak gyors hatású, rövid hatástartamú
* kerülni kell a hosszú hatástartamúakat -> erősen befolyásolja a másnapi teljesítőképességet
* paradox hatásokat okozhatnak
* kerülendő terhességben, szoptatás alatt
* deprimálják az alvás REM- és lassú hullámú fázisát
* megvonáskor többnyire átmeneti rebound

-szorongás:

* szorongás és feszültség enyhítésére
* olyan pszichiátriai kórképekben, ahol a szorongás, félelemérzés a vezető tünet
* segíthet a pszichiátriai explorációban

-általános anaesthesia:

* rövid hatástartamú barbiturátok
* iv.

-görcsgátlás:

* szinte minden fajta görcsös állapotban
* diazepam, clonazepam, lorazepam

-centralis izomrelaxáns hatás

***Farmakodinámia***

-**kis adag**ban szorongásgátló hatás

-kevésbé álmosít

-szellemi funkciókat kevésbé befolyásolják

-görcsgátló és centralis izomrelaxáns

-**közepes és nagy adag**ban hatások fokozódnak

-altató

-egyesekben eufória

-anterograd amnézia

-légzésdepresszió veszélye csak enyhén fokozódik

-szorongó betegben ált. javítják, egészségesben rontják a szellemi teljesítményt

-legszelektívebb feszültségoldó az alprazolam

-mások szerint mind jó, de nagy potenciálú szerek az alprazolam és a clonazepam

***Farmakokinetika***

-per os felszívódás jó

-vérszint 1-2 órán belül eléri a csúcsát4-plazmafehérjékhez jelentős kötődés, de nem kell interakcióra számítani

-jó lipidoldékonyság -> bejutnak a KIRbe

-felhalmozódás jellemző a zsírszövetben

-bejutnak a magzatba és az anyatejbe

-konjugált metabolitok hatástalanok, vizelettel ürülnek

-diazepamnak több aktív metabolitja is van -> nordiazepam/nordazepam lassan eliminálódik

-hosszú hatástartamúak kumulálódhatnak

-idős betegekben az elimináció lassul, érzékenység nő

***Rövid hatástartamú szerek***

-midazolam:

* el- és visszaaltatónak
* ált. anaesthesia előkészítésére
* „bázisnarkotikum”

-triazolam:

* egyesekben confusiot, hajnali szorongást, gátlástalan viselkedést vált ki
* megvonási tünetek

-zolpidem, zaleplon:

* ultrarövid hatás
* el- és visszaaltatók
* amnaesia
* „Z”-szerek -> szerkezetileg nem BDZ-ek, de ugyanazon a R-on hatnak

***Közepes hatástartamú szerek***

-alprazolam:

* anxiolyticum, alvás elősegítése
* van aktív metabolitja

-brotizolam, zopiclon (+ aktív metabolitja az esoplicon):

* altatónak

***Hosszú hatástartamú szerek***

-diazepam:

* per os vagy injekció
* nyugtatónak, antikonvulzívumnak
* BDZ-ek, szedatohipnotikumok, alkohol megvonási tüneteire

-nitrazepam:

* altató, nyugtató
* egyes országokban görcsgátló

-clonazepam:

* antiepilepticum
* szorongásgátló

***További BDZ-származékok:***

* chlordiazepoxid
* flurazepam
* halazepam
* lorazepam
* medazapam
* nordazepam
* oxasepam
* temazepam

***Mellékhatások, interakciók***

-álmosító hatás

-amnaesia

-gyengeség, fejfájás, szédülés

-ritkán pszichés hatások

-vérnyomáscsökkenés

-elvonási tünetek

-alkohol és más KIRi depresszánsok hatásai additívak vagy szuperadditívak

***Acut túladagolás***

-jelentős túladagolás esetén

-coma, légzésdepresszió

-mesterséges lélegeztetés

-shock, acidosis

-GI.felszívódás csökkentése a cél

***BDZ-intolerancia és –dependencia***

-farmakodinámiai tolerancia: R-szám csökkenése

-kereszttolerancia és –dependencia alkohollal, más KIRi nyugtatókkal és egyéb depresszánsokkal

-ritkák a súlyos tünetek

-inkább csak nyugtalanság, szorongás, hyporeflexia, izomgyengeség, orthostaticus hypotensio

-hosszú hatású szereknél enyhébbek

-dependensekben flumazenil acut megvonási tüneteket okoz

**4.: Nem benzodiazepin szorongáscsökkentők és altatók**

***5-HT-1A parcialis agonisták***

-buspiron:

* valószínű legfontosabb hatása, hogy agonista 5-HT-1An
* D2-höz is is kötődik
* metabolitja antagonista adrenerg alfa2-n
* veszélyes MAO-gátlóval adni
* hatása hetek alatt fejlődik ki
* mérsékli a generalizált szorongást
* nincs altató, szedatív, mozgáskoordinációt gátló, izomrelaxáns és görcsoldó hatása
* nem mutat keresztdependenciát

***Barbiturátok***

-visszaszorultak

-egyeseket antiepilepticumként, általános anaesthesia létrehozására

-**kis adagban** szedatív, anxiolyticus, görcsgátló

-álmosít, pszichés, szellemi funkciókat lassítja

-**közepes adagban** hipnotikus

-inkoordináció, interograd amnaesia

-görcsgátló

-euforizál

-**nagy adagban** általános anaesthesia

-mérsékelt légzésdepresszió

-**toxicus adagban** coma, nyúltvelői légzésdepreszió

-periodikus légzés

-spontán légzés leállása

-vasomotoros bénulás

-lassú hatástartamú szerek:

* phenobarbitál
* elsősorban antiepilepticum
* altatónak túl hosszú hatástartamú
* nyugtatónak idejétmúlt

-gyors hatású, közepes-hosszú hatástartamú szerek:

* hexobarbital, thiopental
* hexobarbital per os el- és visszaaltató
* thiopental iv általános anaestheticum

-felszívódás per os jó

-bejutnak az agyba, magzatba, anyatejbe

-metabolizálódik a májban, inaktív konjugált metabolitjai ürülnek a vesén át

-phenobarbital változatlan formában ürül

-enziminduktor a májban

-csökkentheti a kumarinszármazékok és a fogamzásgátlók hatását

-fokozza a bilirubin konjugációját

-kontraindikált porphyriában

-tolerancia és dependencia:

* hatástani tolerancia játssza a főszerepet
* altató, euforizáló hatáshoz >>>> légzésdeprimáló hatáshoz!!
* kereszttolerancia alkohollal és más KIRi depresszánsokkal
* megvonás: görcsök, hyperthermia, delírium, kiszámíthatatlan keringési reakciók

-túladagolás:

* terápiás szélessége kicsi
* légzésdepresszió
* keringési összeomlás
* veseelégtelenség
* tüdőoedema
* aspiratio, pneumonia
* tüneti kezelés
* tartós IRi károsodások lehetségesek
* toxicus bullák, nekrózis kifejlődése a bőrben

***Egyéb szedatohipnotikumok***

-methohexital:

* ultrarövid hatású barbiturát
* iv
* elimináció rövidebb, mint a thiopentalé

-secobarbital, butabarbital:

* közepes-hosszú hatástartamú barbiturátok

-glutethimid:

* elaltatónak ritkán
* addiktív
* =metaqualon

-bromisoval

-meprobamat:

* nyugtató és centralis izomrelaxáns
* enziminduktor
* dependencia

-chloralhydrat:

* első szintetikus altató
* prodrug

-paraldehid:

* csak kórházban
* ritka

***Első generációs hisztamin H1-antagonisták***

-álmosító hatás

-KIRi H1-gátlók

***Egyéb, nehezen besorolható hipnotikumok***

-clomethiazol: ritkábban használt altató- és nyugtatószer

-melatonin: jet-lag kezelésére, tervezett alvás előtt 1 órával kell bevenni

-ramelteon: melatonin-R agonista, elalvás segítésére

***Egyéb gyógyszerek, szedatív MHal:***

-H1-antagonisták

-scopolamin

-opioid fájdalomcsillapítók

-antidepresszánsok, antipszichotikumok

-antiepileptikumok

-adrenerg alfa2 izgatók

**5.: I. generációs antipszichotikumok (+ ide írok minden általánosat is)**

***Antipszichotikumok***

= KIRben erős gátló hatást kifejtő vegyületcsoport tagjai

-schizofrenia, bipolaris depresszió, pszichotikus depresszió, szenilis pszichozis stb. kezelésére

-már kis adagban nyugalmi állapotot, indifferens magatartást, érdeklődés csökkenését hozza létre

-még nagyobb adagban sem hipnotikusak, nem hoznak létre narkózist

-tartós alkalmazás EP MH-okat eredményez

***Schizofrénia patomechanizmusa***

-oka nem tisztázott

-családon belüli halmozódás, inkomplett öröklődés

-valószínűleg többszörös géneltérés kombinációja

-DA-hipotézis:

* megbetegedés hátterében fokozott DA-aktivitás áll
* rendszer működését stimuláló szerek schizofren betegek állapotát súlyosbítják
* nagyobb adagban egészségesben is schizoid paranoiára emlékeztető tünetek jönnek létre
* schizofrénekben DA-R-ok száma emelkedik
* csökkent corticalis és hippocampalis DA-aktivitás lehet felelős a betegség negatív tüneteiért és a kognitiv funkció romlásáért

-regulációs zavar modell:

* glutamát rendszer: NMDA-R-blokkolók (phencyclidin) a schizofren pszichozishoz hasonló tüneteket váltanak ki
* glutamát-R-ok denzitása, és a glutamin agyi koncentrációja csökken
* szerotoninrendszer: LSD schizofréniaszerű tüneteket vált ki
* több transzmitter vagy neuromodulator egyensúlyának megbomlása

***Antipszichotikumok hatásmechanizmusa***

-D2-R:

* DA-antagonista hatás
* minden antipszichotikum kötődik hozzá
* hatékonyság és R-affinitás szoros korrelációt mutat
* mesolimbicus DA-rendszer gátlása
* gátlás a nigrostriatalis rendszerben: EP tünetek
* gátlás a tuberonfundibularis rendszerben: endocrin tünetek
* D1-en hatás: ellentmondásos vélemények

-egyéb R-ok:

* alfa1 gátlása: hypotensiv, antihisztamin-hatás, szedativ MH kialakulása
* antikolinerg hatás: EP MH-ok kialakulását csökkentheti, ronthatja a kognitiv funkciókat

***Antipszichotikumok farmakológiai hatásai***

-terápiás hatások:

* antipszichotikus hatás
* hányáscsillapító hatás: kemoszenzitiv triggerzóna DA-R-ainak gátlásával

-MH-ok:

* EP tünetek
* malignus neurolepticus syndroma
* endocrin MHok
* szedáció
* toxicus confusio
* görcskészség fokozódása
* testsúlynövekedés
* orthostaticus hypotensio
* QT-idő nyúlása
* paraszimpatolitikus hatás
* alfa-adrenoceptor blokkoló hatás

***Első generációs antipszichotikumok***

-jól befolyásolják a schizofrénia pozitív tüneteit

-pozitív tünetek: hallucináció, téveszme, zavart, inkoherens gondolkodás, agitatio, pszichomotoros izgatottság

-EP tünetek kialakulása

-hyperprolactinaemia

-25-30%uk nem javul megfelelően

-nem megfelelő hatékonyság negatív tünetekkel és kognitiv funkció romlásával szemben

-negatív tünetek: érzelmi elsivárosodás, teljesítménycsökkenés, szociális kontaktusteremtési zavarok

***Fenotiazinok***

-D2 mellett nagy affinitás a D1hez is (D3,4)

-gyűrű és oldallánc N-atomja között 3 C-atom

-bázikus oldallánc szerkezete alapján:

* dimetilamin-származékok
* piperidinszármazékok
* piperazin származékok

-**dimetilamin-származékok** közepes vagy kis hatékonyságú vegyületek

-jelentős antihisztamin és antikolinerg tulajdonság

-kötődnek az 5-HT2höz is -> szedatív és hypotensiv hatások

-chlorpromazin, levomepromazin: parenteralisan, acut pszichotikus állapotban, műtéti premedikációban

-promethazin: gyenge antipszichotikum, erős szedatív hatás (inkább ezért használjuk)

- **piperidinszármazékok**: kis hatékonyság

-EP tüneteket kevésbé okoznak

-thioridazin

-pipotiazin

-**piperazin** származékok: nagy hatékonyság

-antikolinerg, szedatív, hypotensiv hatás kevésbé jellemző

-gyakori EP tünetek

-fluphenazin

-perfenazin

-trifluoperazin

-prochlorperazin, thiethylperazin (elsősorban hányáscsillapítók)

***Tioxanténok***

-dimetilamin- és piperazin vegyületek

-megfelelő fenotiazin molekulák analógjai

-chlorpromazin => chlorprothixen (antiszerotonin hatás)

-perfenazin => clopenthixol

-előző cisz-izomere: zuclopenthixol

-flufenazin => flupenthixol

-R-affinitás hasonló

***Butirofenonok***

-kezelés egyik alapszere

-nagy hatékonyság

-nagy EP kockázat

-haloperidol

-leggyakrabban alkalmazott

-nagy szelektivitással kötődnek D2-höz, a többihez gyengébben

-droperidol elsősorban neurolept analgéziában használatos

***Antipszichotikumok farmakokinetikája***

-lipidoldékonyak

-per os/parenteralisan

-kifejezett first pass effektus

-gyógyszerhozzáférhetőség: 25-35%

-nagyon erős kötődés plasmafehérjékhez és szöveti fehérjékhez

-eloszlási térfogat nagy

-eloszlás gyors, elimináció lassú

-plasma féléletidő 20-40 óra

-hatás: 20-24 óra

-benzamidok fehérjekötése kicsi, felezési ideje rövidebb, aktív metabolit eliminációja lassú (risperidon -> 9-OH-risperidon)

-eliminációs idő, terápiás és toxikus vérszint nagy individuális eltéréseket mutat

-májban, mikroszomalis oxidációban metabolizálódnak

-konjugáció -> metabolitok többnyire inaktívak

-pl. thioridazin metabolitja aktívabb: mesoridazin

-benzamidok nem vagy csak kis mértékben metabolizálódnak

-vesén át ürülnek

-kisfokú kiválasztás epével

-benzamidok vesekárosodás esetén csökkentett adagban!

-placentán átjutnak, anyatejbe kiválasztódnak

***Mellékhatásaik***

-dopaminrendszer gátlásával összefüggő MH-ok:

* EP tünetek
* nigrostriatalis gátlás következménye
* korai tünetek reverzibilisek:
* acut dystonia
* acathisia
* Parkinson-syndroma
* jól reagálnak kolinolitikus antiparkinson szerekre
* maguktól is csökkenhetnek/megszűnhetnek
* késői tünetek:
* perioralis tremor -> antikolinerg szerekre jól reagál
* tardiv dyskinesia -> I. generációs antipszichotiumokkal való tartós kezelés 15-30%-ában kialakul
* arc- és szájkörüli izmok akaratlan mozgása, choreiform mozgások
* megfelelő terápia nincs
* antikolinerg szerek ronthatják
* első teendő az adag csökkentése/szer elhagyása/más vegyületre való cseréje
* EP-rizikó risperidon és perindopril esetén nő
* tardiv dyskinesia rizikója clozapin és qurtiapin esetén a legkisebb

-malignus neuroleptikus syndroma:

* ritka
* nagy hatékonyságú antipszichotikum parenteralis vagy nagy dózisú adagolása során
* EP tünetekre rendkívül érzékenyekben
* katatonia, tremor, izomrigiditás, stupor, labilis vérnyomás, láz
* kezelés nélkül 10%ban halálos
* antipszichotikum adagolását azonnal meg kell szüntetni
* izomrelaxáns benzodiazepint vagy dantrolent kell adni
* postsyn. DA-R stimuláló bromocriptint
* hűteni kell a beteget
* kezelést II. generációs antipszichotikummal kell folytatni

-prolaktinszekréció fokozódása:

* tuberoinfundibularis DA-transzmisszió gátlása
* amenorrhoea
* galactorrhoea
* infertilitás
* gynecomastia
* impotencia
* reverzibilis

-egyéb MHok:

* szedáció, aluszékonyság
* toxicus confusio
* görcskészség fokozódása
* testsúlynövekedés
* orthostaticus hypotensio
* QT-megnyúlás -> TDP-tachycardia
* parasimpatolyticus hatás
* vérképzőszervi zavarok, agranulocytosis
* icterus
* enzimek szérumszintjének emelkedése
* fotoszenzitivitás, bőrtünetek
* teratogén hatás kockázata
* dependencia és rebound

***Terápiás alkalmazás***

-schizofrenia:

* relapsusok megelőzésére
* II. generációs vegyületek az elsőnek választandók

-egyéb pszichotikus állapotok:

* schizofren pszichózis
* műtét utáni delíriumos állapot
* időskori dementiához/Alzheimerhez társuló pszichózis
* alkohol elvonási tünetek
* drogok okozta/elvonási tünetek miatti pszichózis
* L-Dopa által kiváltott pszichózis
* utóbbiban clozapin, többiben risperidon

-schizoaffektiv betegségek, bipolaris depresszió

-kényszermozgások

-nem pszichiátriai indikációk

* I. generációs antipszichotikumoknak van
* hányás, csuklás, szédüléses kórképek
* műtéti premedikáció -> neurolept analgézia
* fájdalomcsillapítás: chlorpromazin (neuralgia, tumor)
* allergia: promethasin antihisztamin hatása

***Kontraindikációk***

-vese- és májelégtelenség

-granulocytopaenia

-súlyos CV megbetegedés

-organikus agykárosodás

-epilepsziásoknak óvatosan

-ha az antikolinerg hatás veszélyekkel járhat: glaucoma, BPH

-idős betegeknek fokozott elővigyázatossággal

-egyes drogok során kialakuló pszichotikus állapotok kezelése

-terhességben csak indokolt esetben

-szoptatás

***Adagolás***

-per os/parenteralisan (ált. im.)

-hányáscsill., premedikáció, szédülés: kisebb adagok

-schizofrenia: nagyobb adagok

-tartós kezelésre depőkészítmény

-2-4 hétig tartó hatás biztosítható

-ált. monoterápia

-kombináció inkább csak MHok csökkentésére

-II. generációsat I.-vel NE KOMBINÁLJUNK

***Toxicitás***

-hatásszélesség nagy

-KIRi depresszió tünetei

-coma, légzésdepresszió igen nagy adagok mellett

-mérgezés esetén a dialízis sem eredményes

-QT-megnyúlás -> kamrai tachyarrhythmia

***Gyógyszeres interakciók***

-fokozzák a centr. depresszív vegyületek, MAO-gátlók és alkohol hatását

-csökkentik a levadopa hatékonyságát

-DA-antagonista egyidejű alkalmazása az EP-kockázatot növeli

-RR-csökkentők hípotensiv hatását ált. növelik

-antiarrhytmiás szerekkel együtt adva nő a kamrai ritmuszavar kockázata

-egyéb antikolinerg szerekkel együtt adva: kolinolyticus hatás nő

-újra be kell állítani az antidiabeticus és az antiepilepticus terápiát

-carbamazepin, phenytoin és barbiturátok: meggyorsítják a lebontását -> hatékonyság csökken

-kompetitiv antagonizmus útján csökkentik a lebontását az antidepresszánsok (leginkább a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók)

-fokozza az oralis antikoagulánsok lebontását

**6.: II. generációs antipszichotikumok**

***Diabenzepinek és egyéb triciklikus vegyületek***

-clozapin, olanzapin, quetiapin

-zotepin: kevert DA/5-HT-antagonista antipszichotikum

-clozapin az erős CSV-károsító hatás miatt visszaszorult

-alig okoz EP-tüneteket

-erős gátló hatás H1-, alfa1-, és kolinerg receptorokon

-zotepin affinitása a kolinerg receptorokhoz kicsi + gátolja a NA-visszavételt -> részben ellensúlyozza az alfa-R-gátló hatást

***Benzamidok***

-szelektíven kötődnek a D2-höz

-kisfokú EP-kockázat

-sulpirid, tiaprid, amisulprid

-affinitás a H1-hez, alfa1-hez és kolinerg R-okhoz kicsi

***Egyéb heterociklikus vegyületek***

-benzisoxazol-származék: risperidon

-metabolitja: paliperidon

-benzothiazol-származék: ziprasidon

-imidazindol-származék: sertindol

-kevert típusú DA/5-HT antagonisták

-risperidon és paliperidon jelentős alfa1- és -2, H1-affinitással rendelkeznek

-ziprasidon kevésbé kötődik alfa1- és H1-R-okhoz

-igen kis fokú kolinerg affinitás

-ziprasidon 5-HT-1A parcialis agonista

-sertindol jól kötődik az alfa-1-hez, gyengén kötődik a H1-hez és a kolinerg-R-okhoz -> kardialis hatások miatt csak alternatív szer

-aripiprazol: 5-HT-2A-antagonista, parcialis agonista D2-n és 5-HT-1A-n, alfa1 és H1 affinitása közepes, kolinerg kötése elhanyagolható

**7.: Triciklikus antidepresszánsok és rokon vegyületek. MAO gátlók.**

-depresszió tünetei:

* apátia
* pesszimizmus
* önbizalom hiány
* bűntudat
* döntésképtelenség
* gondolkodás és cselekvés gátoltsága
* alvászavar
* étvágycsökkenés

-mánia tünetei:

* túlzott önbizalom
* kiugró fizikai aktivitás
* grandiózus cselekedetekre való hajlam

***Bipolaris depresszió***

-beteg hangulata oszcillál a depresszió és a mánia között

***Unipolaris depresszió***

-endogén:

* bármely életkorban
* kiváltó esemény nincs arányban a betegség mértékével

-reaktív/secunder:

* leggyakoribb forma
* veszteségek, betegség, gyógyszerek, pszichiátriai betegségek következtében

***Pathogenezis***

-Schildkraut-féle monoamin hipotézis

-depresszió a monoaminerg transzmisszió funkcionális deficitje

-mánia a funkcionáls túlsúlya

-elsősorban a NA szerepét hangsúlyozza, de az 5-HT transzmisszió is szerepet játszik benne

-resepin alkalmazása támasztotta alá -> kiüríti a KIRben a monoamin raktárakat -> MH depresszió

-MAO-gátlók növelik a raktárgranulumok monoamintartalmát -> kivédik a resepin okozta depressziót

-TCA-k felfüggesztik a resepin hatását, gátolják a monoamin reuptaket

-pathogenesisben biztosan szerepet játszik még a kolinerg transzmisszió, a GABA rendszer és a neuropeptidek is

-adaptív változások vezetnek a klinikai hatáshoz

-elsődleges: uptake-gátlás következtében nő a syn. résben a NA-koncentráció -> izgatja az alfa2-autorecepetort -> gátlódik a NA-felszabadulás

-alfa2-autoreceptor érzékenységcsökkenése -> nő a NA-koncentráció

-ß-adrenoceptor deszenzitizációja -> receptorszám down-reguláció

-alfa1 érzékenysége változatlan

-5-HT-1A szenzitivitása fokozódik

***TCA-ok***

-imipramin, amiamitriptylin

-származékaik: clomipramin, trimipramin, dibenzepin

-tetraciklikus a maprotilin

-szerkezet a fenotiazinokéra hasonlít -> először antihisztaminként használták

-hátrány a MH-ok sokasága

-különböző szelektivitással és erősséggel gátolják a NA és az 5-HT-visszavételt

-monoaminok tartós és nagy koncentrációját hozzák létre a syn. résben

-jelentős antimuszkarin, alfa1-antagonista és antihisztamin hatás

-felszívódás a belekből nem teljes

-jelentős first pass metabolizmus

-számottevő fehérjekötődés

-gyűrű hidroxilálódik -> glükuronid konjugáció

-oldallánc demetilációja -> demetilált származékok farmakológiailag hatásosak (desipramin, nortriptylin) -> NA felvételének gátlása

-hosszú felezési idő

-egyensúlyi szérumkoncentráció lassan alakul ki

-MHok:

* antimuszkarin hatás: szájszárazság, obtipatio, látászavar, vizeletretenció, tachycardia
* antihisztamin hatás: szedáció, testsúlynövekedés
* antiadrenerg hatás: orthostaticus hypotonia, szexuális funkciózavar
* csökkent görcsküszöb
* kamrai arhythmia acut túladagolásnál -> HERG-csatorna blokkolása révén
* nem depressziós egyénekben szedáció, confusio, mozgáskoordinációs zavar
* klinikumban ezek miatt elvesztették elsődlegességüket

-túladagolás:

* izgatottság, mánia, confusio, görcsök
* légzőkp. depressziója, coma
* atropinszerű tünetek
* kamrafibrillatio, hirtelen szívhalál

-interakciók:

* fokozzák az alkohol hatását, együttesen légzésdepresszió
* MAO-gátlóval nem adhatók -> szerotonin-syndroma = hyperpyrexia, görcsök, coma
* csökkenthetik egyes antihypertensiv szerek hatását

-indikáció:

* depresszió minden formája
* pánikbetegség
* enuresis nocturna
* chr. fájdalom
* migrén prophylaxis

***MAO-gátlók***

-irreverzibilis, nem szelektív hidrazidok, propargilamin-, ciklopropilamin-származékok

-reverzibilis MAO-A gátló: moclobemid

-tiraminpotencírozó hatásuk miatt klinikai hatásuk ellenére másodlagosak

-refrakter depresszió kezelésére diétás megszorítások mellett

-reverzibilisek kedvezőek

-MAO-B-gátlók antidepresszív hatása elhanyagolható

-irreverzibilis: növeli a presyn. végkészülékben a monoaminok koncentrációja

-MAO a mt. külső falán rögzülő, heterogén termsézetű flavoprotein

-MAO-A preferált szubsztrátja az 5-HT és a NA

-MAO-B-jé a feniletilamin

-közös szubsztrát: tiramin, DA

-MAO-A szelektív gátlója: clorgylin

-MAO-B szelektív gátlója: selegilin

-nem szelektív gátlószer: phenelzin

-2 forma különböző arányban van jelen a szövetekben

-agy- és májszövetben kb azonos arányban

-tctn csak MAO-B, placentán csak MAO-A

-GI traktusban dominánsan MAO-A -> gátolva tiramin változatlanul jut a szisztémás keringésbe -> tiraminban gazdag étkezés után sajtreakció = hypertoniás krízis

-MAO-B-gátlók és reverzibilis gátlók nem okoznak sajtreakciót

-selegin transdermalisan nem szelektív dózisban hatásos -> agyban hatékonyan gátolja a MAO-At, de elkerüli a GI traktust -> nincs sajtreakció

-jól felszívódnak a GI-traktusból

-acetilálódnak -> metabolizmusa függ az egyén fenotípusától

-felezési idő viszonylag rövid

-hatástartam hosszabb

-reverzibilis moclobemid intenzíven metabolizálódik, felezési ideje 2-4 óra

-hasznosulás nő néhány nap múlva -> first pass metabolizmusért felelős metabolikus utak telítődnek

-MH-ok:

* moclobemid esetén: agitatio, insomnia, GI zavar, fejfájás, szédülés
* irreverzibilis esetén: tremor, orthostaticus hypotonia, ejakulációs zavar, szájszárazság, fáradtság, testsúlygyarapodás, sajtreakció

-interakciók:

* tiramin, indirekt szimpatomimetikumok hatásának potencírozása
* TCA, SSRI, vanlafaxin együttes adása esetén toxicus hatás
* pethidinnel együtt súlyos légzésdepresszió, izgalom, delirium, hyperpyrexia, görcsök

-indikációk:

* depresszió
* szociális phobiák

**8.: Szelektív szerotonin és vagy/noradrenalin visszavétel gátlók**

-antimuszkarin MHaik hiányoznak -> jobban tűrik a betegek, alkalmazás biztonságosabb

-fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram

-jelenleg elsődlegesen választandók

-szelektívek a szerotonintranszporterre

-uptake-gátlás -> syn. résben nő a szerotonin mennyisége -> autoreceptorok izgatása -> csökkenti, majd deszenzitizáció után növeli a szerotonin felszabadulását

-mentesek a TCA-kra jellemző receptorgátló hatásoktól

-jó GI felszívódás

-erősen kötődnek a plazmafehérjékhez

-fluoxetin demetilált metabolitja a norfluoxetin is hatékony -> felezési idő többszöröse az eredetinek -> adáskor a steady-state eléréséhez 4-6 óra kell

-további metabolikus átalakulással inaktiválódik -> májbetegeknél csökkentett adag

-sertalin, paroxetin, citalopram napi egyszeri alkalmazás

-sertalin intenzívebben metabolizálódik -> májbetegeknél csökkenteni

-fluoxetin és paroxetin gátolja a CYP2D6ot -> saját metabolizmusát is gátolja -> nem lineáris kinetika

-sertalin gyenge gátlója

-legkevésbé a citalopram gátolja -> legkisebb az interakció veszélye

-fluvoxamin a CYP1A2t gátolja erősen

-MHok:

* terápia kezdetén szorongás, izgatottság, fejfájás
* dózis csökkentésével, majd fokozatos emelésével megszűntethető
* insomnia -> reggel vegyék be
* hányinger, hányás, hasmenés
* szexuális dysfunctio
* ált. nem okoz súlygyarapodást

-interakciók:

* MAO-gátlókkal adva szerotonin-syndroma
* CYP2D6 gátlása -> több gyógyszer metabolizmusát gátolja
* TCAk, 1C típusú antiarrhythmiás szerek (flecainid, propafenon)
* fluvoxamin CYP1A2 gátló -> emelheti a theophyllin és a methadon szérumkoncentrációját

-indikációk:

* depresszió minden formája
* szorongásos zavarok
* étkezési zavarok
* premenstrualis dysphoria

***Újabb visszavétel gátlók***

-NA és/vagy 5-HT-uptake gátlók

-kiegészülhet szerotoninR-antagonista hatásokkal

-venlafaxin, duloxetin:

* **venlafaxin** gátolja mind az 5-HT, mind a NA presyn. visszavételét (SNRI)
* nem gátolja jelentősen a muszkarin-, a hisztamin- és az adrenerg Rokat -> biztonságos alkalmazás
* kis dózisban az 5-HT-visszavételt gátolja
* nagyobb dózisban NA-uptake gátlása
* MH-profil az SSRI-hez hasonló
* nagy dózisban emelheti a RR-t
* venlafaxin aktív metabolitja az o-dezmetil-venlafaxin rövid felezési idejű -> naponta 2x
* alig hat a CYPre
* **duloxetin** dózisfüggetlenül egyaránt gátol
* **mindkettő** erős antidepresszáns
* elsőként választandók között szerepel
* súlyos hangulatzavarok, szorongásos zavarok kezelésére
* duloxetint neuropathiás fájdalom kezelésére

-bupropion:

* gyengén gátolja a NA és a DA visszavételét (NDRI)
* hatásmód nem tisztázott
* nem gátolja számottevően a muszkarin-, hisztamin- és NA-receptorokat
* álmatlanság, izgatottság, görcsök -> kontraindikált epilepsziában
* nem befolyásolja a szexuális viselkedést, nem okoz testsúlynövekedést
* gátolja a CYP2D6ot
* dohányzásról való leszoktatásnál -> gyenge centralis nikotin-antagonista

-reboxetin:

* szelektíven gátolja a NA-visszavételét (NRI)
* álmatlanság, gyenge antikolinerg hatás
* nagy dózisban biztonságos

-trazodon:

* gátolja az 5-HT-visszavételt, 5-HT2-t (SARI)
* nincs antimuszkarin hatása
* MH: szedáció, szédülés, orthostaticus hypotensio, hányinger
* alfa1 gátlása -> priapismus
* rövid plasma félidő
* elsőként választandó antidepresszánsok hatástalansága esetén

-nefazodon:

* szerkezete, hatásmódja hasonló a trazodonéhoz
* nem gátol alfa1-en -> nincs priapismus
* szedatív hatás gyengébb
* nem okoz súlygyarapodást, szexuális dysfunctiot
* gátolja a CYP3A4et -> számos interakció

**9.: Noradrenalin és szeritonin receptor antagonista antidepresszánsok. Agomelatin, tianeptin. Mánia kezelésében használatos gyógyszerek.**

-alfa2-antagonista szerek: preszinaptikus gátlás felfüggesztésével fokozzák a NA- és az 5-HT-felszabadulást

***Mirtazapin***

-gátolja a presyn. alfa2-autoreceptort -> fokozza a NA-felszabadulást

-indirekt módon fokozza az 5-HT-felszabadulást

-antagonista 5-HT2An, 5-HT2Cn, 5-HT3mon (NASSA)

-blokkolja a H1-et

-alig gátol muszkarinon és alfa1en

-nem befolyásolja a biogén aminok visszavételét

-MH: súlygyarapodás és szedáció

-nincs jelentős hatással a CYPre

-hosszú felezési idő, szedatív MH -> este vegyék be

***Mianserin***

-mirtazapinhoz nagyon hasonló

-elsőként választandó antidepresszánsok hatástalansága esetén

***Egyéb antidepresszánsok***

-agomelatin:

* melatoninerg rendszeren hat (MT1, MT2 agonista)
* fokozza a DA és a NA felszabadulását
* 5-HT-2Cn antagonista
* reszinkronizálja a circadian ritmust
* hatékony major depresszióban
* enyhe, átmeneti MHok: émelygés, szédülés
* CYP1A2n metabolizálódik

-tianeptin:

* hatásmódja nem ismert
* nem kötődik biogén amin Rokon
* nincs MAO-gátló hatás
* serkenti a szerotonin-felvételt a kérgi neuronokba és a hippocampusba
* jelentős anxiolysis
* alkoholelvonás szorongásos-depressziós tüneteinek enyhítésére
* MHok, mint TCA, de enyhébb

-orbáncfű kivonat:

* hatóanyaga a hyperforin
* hatásmechanizmus nem tisztázott
* valószínűleg a NA és az 5-HT neuronalis visszavételét gátolja
* MHok: GI panaszok, nyugtalanság, fejfájás, szájszárazság, szexuális zavar, nagy dózisban fotoszenzitivitás
* indukálja a CYPet -> jelentős interakciók
* depresszió enyhe formáiban

***Antimániás szerek***

-lithium carbonat specifikus (némi antidepressziv hatás nem kizárható)

-megakadályozza a mánia és a depresszió egymásba csapását

-bipolaris betegekben prophylacticus

-hatékony hangulatstabilizátor még a carbamazepin és a valproat

-hatás kb 3 hét alatt alakul ki

-akut mániás epizódban hatékonyak az antipszichotikumok és a nagy potenciálú benzodiazepinek

-kombinálhatók hangulatstabilizáló szerekkel

-vegyületek, melyek fokozzák a NA és a DA szinaptikus transzmisszióját a KIRben súlyosbítják a mániát

-lithium carbonat:

* hatásmód nem pontosan ismert
* helyettesíteni tudja a Na-ot az ingerlékeny szövetekben, de a Na-nál lasabban pumpálódik ki -> zavarja a nyugalmi potenciált -> kumulálódik
* kapcsolódik a G-proteinekhez -> csökkenti a R-mediálta aktiválódásukat
* gátolja az IP3 és a DAG szintézisét
* gátolja az adenilát-cikláz aktivitását is -> MH-ok szempontjából fontos
* GI-rendszerből tökéletesen felszívódik
* eloszlik a tesljes testfolyadékban
* szinte kizárólag a vizelettel ürül
* vesetubulusokban aktív visszavétel
* aktív transzportért verseng a Na-mal -> nagy Na-koncentráció fokozza a Li-ürülést
* diéta, hasmenés, fizikai aktivitás, diuretikumok fokozhatják a Li toxicitását
* egyensúlyi plasmakoncentráció 1-2 hét alatt alakul ki
* **MHok**: arányosak a Li szérumkoncentrációjával
* kívánt terápiás szint: 0,6-1,2 mmol/l -> enyhe MHok
* ez felett súlyos MHok
* hányinger, hányás, abdominalis fájdalom, hasmenés, finom tremor, szedáció, kognitiv zavarok, testsúlygyarapodás, polyuria, polydipsia
* oka az ADH hatásának csökkenése
* nephrogen DI-hoz vezethet
* chr. kezelés során hypothyreosis
* IS nephritis, glomerulusfiltratio csökkenése
* confusio, motoros zavarok, görcs, coma, halál
* potenciálisan teratogén
* **interakciók**: diuretikumok, NSAIDok csökkentik a Li kiürülését
* Li + típusos antipszichotikumok -> súlyos EP tünetek
* **indikáció**: bipolaris depresszió, periodikus unipolaris depresszió, schizoaffektiv pszichózis

**10.: Nagyrohamra és parciális rohamokra használatos antiepilepticumok, kivéve a széles spektrumúakat.**

-antiepilepticum = antikonvulziv szer

-epilepsziára, nem epilepsziás eredetű vázizomgörcsök kezelésére

-egyesek mániás depresszióban, neuropathiás fájdalomban, migrénben

***Epilepszia jellemzői***

-alkalomszerűen, rohamokban jelentkezik

-osztályozás elsősorban a klinikai tünetek alapján

-corticalis neuronok egy csoportjának kóros, magas frekvenciájú kisülése

-kisebb-nagyobb mértékben más agyterületekre is kiterjedhet

-diagnosztikában EEG

-3 feltételezett mechanizmus:

* agyi serkentő neurotranszmisszió fokozódása
* gátló transzmisszió gyengülése
* idegsejtek membránjának kórosan fokozott excitabilitása

***Epilepszia fajtái***

-primer vagy idiopathiás

-szekunder vagy szimptomatikus -> fejtrauma, agyi tumor, mérgezés, infekció, egyéb agyi noxa

-parciális vagy generalizált

-parciális roham:

* cortex meghatározott részéből indul ki
* localisationak megfelelő neurológiai tünetek
* csak az egyik félteke érintett
* egyszerű rohamban tudatzavar nincs, elemi motoros, szenzoros vagy vegetatív tünetek
* komplex rohamban tudatzavar, gondolkozás, emlékezés, beszéd, hangulat, magatartási zavarok
* leggyakrabban a temporalis lebenyből indul ki -> pszichomotoros epilepszia
* hangulat és magatartási zavarok dominálnak

-generalizált roham:

* mindig kétoldali
* tudatzavarral társul
* teljes agykéreg és FR involvált
* **tónusos-clonusos = grand mal** -> hirtelen eszméletvesztés, test izmainak tónusos megfeszülése, extensor spasmus, légzőmozgások szünetelnek, vizelet- és székletürítés
* ezután szinkronizált, klónusos görcsök a végtagok területén
* tudat lassan tisztul fel
* **absence roham** főleg gyermekkorban
* hirtelen abbahagyja az aktuális tevékenységet
* tudat zavarttá válik
* enyhe motoros tünetek
* hirtelen visszatér a tudat
* beteg folytatja a megszakított tevékenységet

-status epilepticus:

* nem szűnő vagy visszatérő rohamok
* többféle forma
* leggyakoribb a tónusos-clonusos generalizált típus
* azonnali orvosi beavatkozásra van szükség

***Antiepileptikumok hatásmechanizmusa***

-3 fő mechanizmus:

* feszültségfüggő Na-csatornák gátlása
* feszültségfüggő Ca-csatornák gátlása
* endogén GABA gátló hatásának potencírozása

-másodlagosan szerepe van a glutamátfelszabadulás gátlásának és a glutamátR-altípusok blokkolásának

-Na-csatornák gátlása:

* phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, valproat, topiramat, zonisamid, lamotrigin
* elsősorban az inaktív állapotú csatornákhoz kötődnek -> állapotszelektív affinitás
* lassabban alakulnak át a nyugalmi állapotba
* refrakter periódus megnyúlik
* magas tüzelési frekvencia csökken
* „use-dependence” = aktivitás-/frekvenciafüggő gátlás
* agy egyéb területein a normál intenzitású idegi aktivitás nem vagy alig csökken
* elsősorban parcialis rohamokban és tónusos-clonusos generalizált rohamokban

-Ca-csatornák gátlása:

* ethosuximid, trimethadion, valproat, zonisamid, valószínűleg lamotrigin
* alacsony aktivációs küszöbű, T-típusú feszültségfüggő Ca-csatornák -> thalamicus neuronokban, absence rohamok kapcsán
* gabapentin, pregabalin, magas aktivációs küszöbű feszültségfüggő Ca-csatornák gátlásával -> csökken a transzmitterfelszabadulás presynapticusan/módosíthatja a postsyn. membrán excitabilitását

-endogén GABA gátló hatásának potencírozása:

* GABA-A pozitív alloszterikus modulációja: benzodiazepinek, barbiturátok
* GABAerg transzmisszió általános fokozása -> GABA neuronalis szintézisének serkentése, visszavétel vagy lebomlás gátlása: valproat, tiagabin, vigabatrin, topiramat

-endogén glutamát serkentő hatásának csökkentése:

* lamotrigin csökkenti a glutamátfelszabadulást
* phenobarbital és topiramat: AMPA-antagonista
* felbamat: NMDA-antagonista

***Elsősorban parcialis rohamokban és tónusos-clonusos genralizált rohamban hatékony szerek***

-részben Na-csatorna gátlása, részben GABA-potencírozás

-hidantoin-származékok: phenytoin, fosphenytoin, mephenytoin, ethotoin, phenacemid

-iminostilbén-száramzékok: carbamazepin, oxcarbazepin

-barbiturát-származékok: phenobarbital, primidon, sulthiam

-phenytoin:

* feszültségfüggő Na-csatorna működését aktivitásfüggően gátolja
* erőteljesen csökkenti az epilepsziás gócok nagyfrekvenciájú kisüléseit
* antiarrhythmiás felhasználás
* nagyobb koncentrációban gátolja a feszültségfüggő Ca-csatornákat
* csökkenti a transzmitterfelszabadulást
* per os jól felszívódik
* im felszívódás bizonytalan
* 90%ban kötődik plazmafehérjékhez
* CYP2C9 > CYP2C19 eliminálja
* nagyobb terápiás adag telítheti -> elimináció nulladrendűvé válik
* kinetika dózisfüggő vagyis nem lineáris
* erős induktor a CYP2Cn, CYP3A4en és az UDP-glükuronil-transzferázon
* **MH**: fejfájás, szédülés, ataxia, nystagmus, kettős látás, kevésbé szedál, zavartság, magatartászavarok, gingiva hyperplasiája
* GI-panaszok, hirsutismus, megaloblastos anaemia, osteomalacia
* teratogen: farkastorok, nyúlajak, csontok, izomrendszer és béltraktus fejlődési rendellenességei = foetalis hydantoin syndroma
* status epilepticusban adott nagyobb adagok iv bevitele -> ritmuszavarok, vérnyomáscsökkenés, vénafal-irritatio, KIRi depresszió
* **interakciók**: szalicilátok, szulfonamidok, phenylbutazon, valproat leszoríthatja
* phenobarbital, carbamazepin, etanol együttes szedése lassíthatja a phenytoin-eliminációt
* enzimindukció -> warfarin, oestrogen!

-fosphenytoin:

* foszfátészter prodrug
* vízoldékonyság jobb
* inj. a CV hatásokat okozó propilénglikolt nem tartalmazza
* gyorsan hidrolizálódik
* Na-sója iv vagy im status epilepticusban

-mephenytoin, ethotoin, phenacemid ma már ritkán használatosak

-carbamazepin:

* trigeminus neuralgiában, epilepsziában
* feszültségfüggő Na-csatornák aktivitásfüggő gátlása
* per os felszívódás kielégítő, sebessége kicsi
* jelentős mértékben metabolizálódik: CYP3A4 és CYP2C9
* metabolitja (epoxidszármazék) aktív
* erős induktor CYP2Cn, CYP3An és UDP-glükuronil-transzferázon
* saját metabolizmusát is felgyorsítja rendszeres használat során
* **MH-ok**: szédülés, kettős látás, ataxia
* szedáció csak nagyobb dózis mellett
* vízretenció, dilúciós hyponatraemia
* bőrkiütések, agranulocytosis, aplasticus anaemia
* teratogen
* **indikációk:**
* parcialis roham, tónusos-clonusos roham, pszichomotoros epilepszia, trigeminus neuralgia, acut alkoholelvonási tünetek, mániás depresszió
* enziminduktor -> warfarin, oestrogen

-oxcarbazepin:

* plasma felezési ideje 1-2 óra
* gyorsan átalakul 10-hidroxi származékává -> aktív metabolit
* glükuronidációval eliminálódik
* ritkábban okoz allergiás reakciókat
* kevésbé erős enziminduktor
* parcialis rohamok kezelésére

-phenobarbital:

* görcsgátló hatás
* még tolerálható szedáció mellett hatékony antiepilepticum
* GABA-A-R alloszterikus modulációja
* járulékosan glutamátantagonizmus (AMPA blokkolása)
* per os jó, de lassú felszívódás
* kb 75% metabolizálódik CYP2C9en és CYP2C19en
* erős induktor CYP2Cn, CYP3A4en, UDP-glükuronil transzferázon
* vesén át natív formában 25% -> serkenthető vizelet lúgosításával => túladagolás kezelése
* hosszú felezési idő
* **MHok**: szedáció, tolerancia kialakulása, gyerekekben paradox izgatottság, időseknél zavartság
* magalolastos anaemia, osteomalacia, allergia
* túladagolás esetén légzőkp. depressziója, keringési elégtelenség
* tartós szedés esetén tolerancia, dependencia
* **enzimindukció**: farmakokinetikai interakciók (warfarin, oestrogen), porphyria fellágolása
* teratogén
* **indikációk**: parcialis roham, tónusos-clonusos generalizált roham, iv status epilepticusban

-primidon:

* Na-csatornák aktivitásfüggő gátlója
* per os
* biotranszformáció során 2 aktív metabolittá alakul -> egyik a phenobarbital
* MHok: szedáció, szédülés, ataxia, kettős látás, nystagmus, hányás, megaloblastos anaemia, osteomalacia
* indikációk: parcialis rohamok, tónusos-clonusos generalizált roham, essentialis tremor

-sulthiam:

* valószínűleg a karboanhidráz gátlása révén hat
* MH: GI panaszok, hyperventillatio
* parcialis rohamokban más szerekkel együtt
* önállóan gyerekek specialis epilepsziaformáiban
* ritkán alkalmazzuk

***Újabb, elsősorban parcialis rohamokban és tónusos-clonusos generalizált rohamban hatékony szerek***

-toxicitás kisebb, kevesebb interakció

-topiramat kivételével nem hatnak a CYPre

-akkor használjuk, ha az elsőként választandó nem hat/nem tolerálható a MHa

-per os

-levetiracetam iv is adható

-vigabatrin:

* GABA-transzamináz irreverzibilis gátlása
* csökkenti a GABA intraneuronalis metabolizmusát -> növeli a felszabadítható GABA mennyiségét
* kismértékben a GABA neuronalis uptake-et is gátolja
* vesén át eliminálódik változatlan formában
* **MH**: szedáció, zavartság, depresszió, pszichotikus reakció, súlygyarapodás
* hosszú távú alkalmazás esetén látótérkiesés (irreverzibilis lehet)

-tiagabin:

* GABA neuronokba való visszavételét gátolja
* GAT-1-en hat
* fokozza az agyban a GABAerg gátló tónust
* jól felszívódik
* jelentős mértékben kötődik plasmafehéjékhez
* CYP3A4 révén metabolizálódik
* phenytoin, carbamazepin, phenobarbital enzimindukcióval csökkenti a plazmaszintjét
* **MHok**: szedáció, szédülés, ataxia, zavartság
* parcialis rohamok kiegészítő kezelésére

-gabapentin:

* GABA lipofil, agyba jól penetráló analógja
* nem hat a GABA-Rokon
* GABA nem vesicularis felszabadulását váltja ki
* gátolja a neuronalis GABA-uptake-et -> fokozza a neuronok GABA-szintjét
* magas küszöbű feszültségfüggő Ca-csatornák gátlásával csökkenti a transzmitterfelszabadulást
* módosíthatja a postsyn. membrán excitabilitását
* per os hasznosíthatósága alacsonyabb
* bélben AS aktív transzporter révén szívódik fel
* telítődés -> mérgezés kevésbé veszélyes
* változatlan formában ürül a vesén át
* nincs interakció
* **MH**: szedáció, szédülés, ataxia, tremor, fáradékonyság, testsúlynövekedés
* MHokhoz tolerancia -> hosszú távon jól lehet alkalmazni
* parcialis és tónusos-clonusos rohamban, acut mániában, postherpeticus neuralgiában, diabeteses neuropathiában, migrén prophylaxisban

-pregabalin:

* GABA-analóg
* magas küszöbű Ca-csatornák gátlása
* per os jó felszívódás
* nem metabolizálódik
* vesén keresztül ürül
* MH: szedáció, szédülés, ataxia, súlygyarapodás
* parcialis rohamok kezelésére, neuropathiás fájdalmakban

-topiramat:

* feszültségfüggő Na-csatorna gátlása
* GABA hatásának fokozása
* AMPA gátlása
* induktor CYP3A4en
* MH: szedáció, szédülés, zavartság, memóriazavar, súlycsökkenés, vesekő
* parciális rohamban, tónusos-clonusos rohamban, migrén prophylaxis

-felbamat:

* Na-csatorna gátló
* NMDA-antagonista
* MH: aplasticus anaemia, súlyos hepatitis
* tartalékszer
* Lennox-Gastaut-syndromában

-rufinamid:

* feszültségfüggő Na-csatornák modulációja
* metabolizálódik
* MH: szedáció, hányás
* Lennox-Gastaut-syndromában

-lancosamid

* Na-csatornák inaktiválódásának serkentése
* per os hasznosulása közel teljes
* metabolizálódik
* nincs interakció
* MH: szédülés, fejfájás, kettős látás

***Csak absence rohamban használatos szerek***

-gátolják az alacsony aktivációs küszöbű, T-típusú feszültségfüggő Ca-csatornákat

-szukcinimid-származékok

-ethosuximid:

* gátolja a thalamus neuronjainak membránjában a T-típusú Ca-csatornákat
* per os jó felszívódás
* 75% alakul át hidroxiláció révén inaktív metabolittá
* valproat gátolja a metabolizmusát
* **MH**: epigastrialis fájdalom, anorexia, hányás, fejfájás, szédülés, csuklás, allergia
* tónusos-clonusos rohamot provokálhat
* elsőként választandó

-phensuximid, methsuximid:

* methsuximid toxicusabb
* ohensuximid kevésbé hatékony
* ritkán használatos

-trimethadion:

* aktív metabolittá alakul a májban
* erősen toxicus: szedáció, hemeralopia, allaergia, teratogen
* ethosuximid hatástalansága esetén

**11.: Kisrohamra használatos és széles spektrumú antiepilepticumok. Status epilepticus kezelésére használt gyógyszerek.**

-kisrohamra használatosak az előző tételben lévők is……

***Széles spektrumú szerek***

-valproinsav, valproat

* feszültségfüggő Na-csatornákon gátol
* T-típusú Ca-csatornákon is gátol
* kései hatás: megemeli az agyban a GABA szintjét (szintézis serkentése és/vagy lebontás gátlása)
* per os felszívódás jó
* 90%ban plasmafehérjékhez kötődik
* metabolizálódik: UDP-glükuronil-transzferáz, CYP2C9, CYP2C19
* metabolitok egy része aktív
* **MH:** hányinger, hányás, haso fájdalom, tremor, szedáció, súlygyarapodás, haj elvékonyodása, ritkulása, tct-paenia, májkárosodás
* súlyos hepatotoxicitás ritka, de fatalis lehet, főleg gyerekekben
* teratogen: elsősorban velőcsőzáródási rendellenesség
* parcialis roham, tónusos-clonusos roham, absence, myoclonus, atoniás roham
* hatásos acut mániában
* migrénes roham megelőzésére
* interakciók: képes leszorítnai más, szintén erősen kötődő gyógyszereket, phenytoint
* lassítja a phenytoin, a carbamazepin és a phenobarbital, lamotrigin, oxcarbazepin metabolizmusát

-benzodiazepinek:

* GABAerg gátló transzmisszió fokozása
* alloszterikus moduláció révén fokozza a GABA hatását GABA-An
* nagyobb koncentrációban a Na-csatornákra hat -> relevancia a status epilepticus kezelésében van
* **MHok**: szedáció, ataxia, gyermekekben paradox izgalmi állapot, tolerancia, dependencia
* hirtelen megvonás esetén status epilepticus alakulhat ki
* **indikációk**: clonazepam absence rohamban, myoclonusban, infantilis spasmusban, parciális és tónusos-clonusos rohamban, status epilepticusban
* clorazepat komplex parciális rohamban
* nitrazepam myoclonusban, infantilis spasmusban
* clobazam többféle rohamfajtában
* diazepam és lorazepam status epilepticus iv kezelésére

-lamotrigin:

* Na-csatornákat gátolja
* csökkenti a glutamát felszabadulását
* T-típusú Ca-csatornákat gátolja
* jól felszívódik a béltraktusból
* glükuronidáció révén eliminálódik
* phenytoin, carbamazepin, phenobarbital serkenti a metabolizmusát
* valproat gátolja a metabolizmusát
* **MH:** fejfájás, szédülés, ataxia, kettős látás, hányinger, allergiás bőrreakciók
* nem szedál, nem teratogen
* i**ndikációk**: parciális, tónusos-clonusos roham, absence roham, myoclonus, atoniás roham, Lennox-Gastaut-syndroma, mániás depresszió

-zonisamid:

* Na-csatorna gátlása, T-típusú Ca-csatorna gátlása
* parcialis és tónusos-clonusos rohamban, absence rohamban
* CYP3A4 -> phyenitoin, carbamazepin, phenobarbital enzimindukcióval csökkenti a plasmaszintjét
* **MH**: szedáció, szédülés, súlycsökkenés, vesekő

-levetiracetam:

* szelektíven kötődik egy szinaptikus vesicularis fehérjéhez -> módosítja a transzmitter-felszabadulást
* 1/3a metabolizálódik, de nem CYP-en
* **MH:** szédülés, fáradtság
* **indikáció**: parcialis rohamok, tónusos-clonusos rohamok, absence roham, myoclonus
* iv is alkalmazható

-acetazolamid:

* karboanhidráz gátló diuretikum
* okozott cerebralis metabolikus acidózis, CO2-felhalmozódás révén hat
* epilepszia legtöbb fajtájában használ
* gyorsan kialakul tolerancia
* menstruáció kapcsán súlyosbodó epilepsziában használjuk

***Status epilepticus***

-elsőként ált. benzodiazepin iv.: diazepam, clonazepam, lorazepam

-további kezelés részeként adható phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital

-kezdhető phenytoinnal is

-nagyobb dózisnál hypoventilatio jöhet létre -> intubáció

-amennyiben hatástalan általános érzéstelenítés

-absenceben: benzodiazepin iv., esetleg valproat

***Nem epilepsziás, vázizomgörccsel járó állapotok***

-meningitis, encephalitis tünete

-gyógyszer túladagolás

-tetanus

-kisgyerekben láz hatására

-diazepam, lorazepam vagy fenobarbital iv.

**12.: A neurodegeneratív betegségek kezelésében használt gyógyszerek. Nootróp szerek.**

***IRi károsodás mechanizmusai***

-excitatoros ASak hatására -> excitotoxicitás

-oxidativ stressz hatására

***Excitotoxicitás***

-glutaminsav kis koncentrációja is elpusztítja a neuronokat

-NMDA antagonistákkal kivédhető

-IC szabad Ca-koncentrációjának növekedésével jár együtt:

* károsítja az ATP-termelő funkciót -> károsodik a Ca-felvétel az ER-ba és a Ca-membránpumpa
* növekszik a Ca-függő proteázok és lipázok aktivitása
* aktiválódik a NO-szintézise
* fokozódik a PL-A2 aktivitása -> AA-felszabadulás, prostaglandin-szintézis

-növelik a szabadgyökök mennyiségét

-necrotikus vagy apoptotikus elhalás

-gyógyszeres befolyásolás:

* Ca-aktivált-proteáz-gátlók
* Ca-antagonisták
* NO-szintézis-gátlók
* citokinek
* antiapoptotikus stratégia

***Oxidatív stressz***

-oxidatív foszforiláció -> ATP-termelés

-szabadgyök-képződés

-MAO is termel H2O2t

-MAO-B aktivitása az életkorral nő -> szaporodik a H2O2 termelése is

-MAO-A aktivitása közvetlen születés után a legnagyobb, pubertásig megfeleződik és ezen a szinten marad

-védőmechanizmusok: SOD, kataláz, antioxidáns vegyületek

-közömbösítő mechanizmusokban: gluthation-rendszer

-apoptozishoz, súlyosabb esetben necrosishoz vezet

***Stroke***

-necrosis lép fel

-sejthalál kialakulásához 3-6 óra kell

-ischaemia depolarizálja a neuronokat -> nagy mennyiségű glutamát felszabadulása -> növeli a Ca-belépését a neuronba

-terápiás hatás csak az érelzáródás és a neuronelhalás közötti időbenű

-thrombolysis

***Alzheimer-típusú dementia***

-dementiának az a típusa, amikor megnevezhető ok nem található az anamnézisben

-betegség hátterében neuronok pusztulása áll

-főleg a hippocampusban és a basalis előagyban

-amyloid plakkok EC megjelenése

-neurofibrillumok IC előfordulása

-elsősorban kolinerg neuronok pusztulása

-intervenció lényege a kolinerg funkció fokozása

-nikotinerg Rok száma jelentősen csökken

-kolinészteráz-gátlók

-**tacrin** javította a kognitiv funkciókat

-rövid felezési idő és MHok (hányinger, hasmenés, májkárosodás) miatt kikerült a terápiából

-donepezil, rivastigmin, galanthamin

-gyenge NMDA-antagonista memantin csökkenti az excitotoxicitást, de nem gátolja jelentősen a glutamát normális funkcióját

-ibuprofen és indometacin előnyös Alzheimer-kórban -> hatás gamma-szekretáz aktivitáson alapul

-acetilszalicilsav, prednisolon hatástalan

***Parkinson-kór***

-nyugalmi tremor, izommerevség, akaratlagos mozgások csökkenése

-csoszogó járás, dementia

-legtöbbször idiopathiás

-kiválthatja vírusencephalitis, CO-mérgezés, trauma, neuroleptikumok, endo- és exogén toxinok

-progresszív jellegű betegség

-DA:

* basalis ggl.-ok DA-szintje akár a normál 10%a alá eshet
* striatum, s. nigra DAerg neuronjainak szelektív degenerációja
* NA és szerotonin tartalma is csökken
* basalis ggl.-ok kolinerg-dopaminerg egyensúlya ellibben a kolinerg rendszer javára
* s. nigra DAerg neuronjait gátolják a striatumban lévő GABAerg neuronok
* gátlás Huntingtonban károsodik
* klinikai jelek akkor kezdődnek, ha a DA-tartalom 20-40% alá csökken
* megnő a maradék DAerg neuronok DAszintézisének turnovere
* DAerg R-ok száma és érzékenysége nő
* csökken a DA-visszavétel és DAaktiváció

-neurotoxinok:

* MPTP
* parkinsonismus maradandó tüneteit észlelték
* opioid fájdalomcsillapító pethidin (meperidin) MPTP-szennyezést tartalmaz
* MAO-B-gátló vegyületekkel és/vagy reuptake gátlókkal az MPTP-toxicitás kivédhető -> selegilin

-DA-szintet befolyásoló vegyületek:

* levodopa
* DA-R-agonisták: bromocriptin, pergolid, pramipexol, ropinirol, apomorphin, rotigotin
* amantadin
* MAO-gátlók: selegilin, rasagilin
* katekol-o-metiltranszferáz-gátlók: entacapon
* centralis kolinolitikumok
* NA-hiány pótlása

-levodopa:

* átjut a BBBon -> dekarboxiláció ->DA
* striatum DAerg Raira hat
* D2 stimulációja elsősorban
* maximális terápiás hatáshoz D1 stimuláció is
* gyorsan felszívódik a vékonybélból
* táplálék késlelteti a felszívódását
* plasma csúcskoncentráció per os adva 1-2 óra múlva
* felezési idő 1-3 óra -> nagy individuális eltérések
* vizelettel metabolitok ürülnek: HVA, DOPAC
* 1-3% jut be a KIRbe -> nagy dózisban kell adni
* ha együtt adjuk perifériás dekarboxiláz-gátlóval (carbidopa, benserazid) -> 75%-kal csökkenthető a levodopa dózisa
* terápia hatásfoka idővel csökken
* egyre súlyosabb MHok -> redukálni kell a levodopa dózisát
* hatásos dózisai elvesztik hatékonyságukat
* csak szubsztitúciós terápiát jelent
* **MHok:**
* étvágytalanság, hányinger, hányás
* arrhythmia, orthostaticus hypotonia
* dyskinesia dózisfüggően (gyakoribb carbidopaval együtt)
* cholera, ballismus, myoclonus, tic
* depresszió, izgatottság, alvászavar, hallucináció, eufória (gyakoribb kombinált kezelésnél) -> drug holiday
* mydriasis, glaucoma, köszvény, nyál és vizelet barnás elszíneződése
* terápiás hatás fluktuációja
* end-of-dose akinesia
* on-off jelenség
* **kontraindikációk:** pszichotikus betegek, glaucoma, ulcus, melanoma malignum (DA a melatonin prekurzora)
* **interakciók**: B6-vitamin növeli a dekarboxiláz-aktivitást
* MAO-A gátlók növelik a hypertoniás krízis esélyét

-DA-R agonisták:

* DA-szintézisben szerepet játszó enzimek megfogyatkoznak
* szelektív agonisták -> nem kell átalakulniuk aktív metabolittá
* bromocriptin, pergolid, pramipexol, ropinirol, rotigotin, apomorphin
* D2-agonisták
* bromocriptin a hyperprolactinaemia kezelésében
* jól felszívódnak a GI-traktusból
* csúcskoncentráció 1-2 óra múlva
* vizelettel, epével, széklet ürülnek
* evés után adva GI panaszok kevésbé jellemzőek
* **MHok**: GI, cardialis, mentalis zavarok, dyskinesia
* nappali fáradtságérzés, álmosság, fejfájás, tüdőinfiltráció
* **indikáció:** motoros fluktuáció, kombinálható levodopa + carbidopaval, amantadinnal, antimuszkarinnal
* dózis nagy egyéni ingadozást mutat
* vese- és májkárosodás befolyásolja
* adagolást fokozatosan kell felépíteni
* leggyakrabban RRcsökkenés, collapsus -> fekvőbetegen kell a terápiát elkezdeni
* **kontraindikációk**: perifériás érbetegség, pszichotikus betegség, AMI, terhesség

-amantadin:

* fokozza a DA-felszabadulást
* gátolja a DA-visszavételt
* nem kompetitiv NMDA-antagonista
* antikolinerg hatás
* per os jó felszívódás
* plasma csúcskoncentrációja 1-4 óra múlva
* plasma felezési ideje 2-4 óra
* vesén át, változatlan formában ürül
* **MH**: hallucináció, görcsök, fejfájás, keringési zavar, vizeletretenció, hányinger, hányás
* epilepsziás és szívbetegek nem kaphatják
* elhagyása csak fokozatos lehet

-MAO-gátlók:

* biogén aminok intraneuronalis metabolizmusáért felelős
* A és B közös szubsztrátja
* sajtreakció
* **Selegilin**: MAO-B szelektív gátlószere
* nem okoz sajtreakciót
* enzimgátló hatás -> DA-felszabadítás, uptake-gátló hatás
* metabolitjai: amphetamin, metylamphetamin hatékonyabb az alapvegyületnél
* gátola a H2O2 termelődését
* korai fázisban önmagában is terápiás
* olyan kis koncentrációban is neuroprotektív, amilyenben MAO-B gátlást még nem idéz elő
* tartós adagolás növeli a SOD és a kataláz aktivitását
* gyökfogó terápiás alkalmazása lehetséges

-COMT-gátlók:

* biogén aminok extraneuronalis metabolizmusáért felelős
* tolcapon: májtoxicitás -> korlátozott alkalmazás
* entacapon nem hepatotoxicus
* potenciálja a levodopa hatását, nyújtja hatástartamát
* end-of-dose akinesia mérsékésére
* Stalevo: levodopa + carbidopa + entacapon

-centralis kolinolyticumok:

* atropin
* hatás a levodopához képest limitált
* nem javítja lényegesen a hypokinesiát, izommerevséget
* csökkenti a tremor intenzitását
* DA-antagonista antipszichotikumok által kiváltott mozgászavarok gátlására skizofrén betegeknél
* benzatropin, biperiden, metixen, procyclidin perifériás hatásai enyhébbek
* szédülés, confusio

-NA-hiány pótlása:

* NA-prekurzor adása

-Parkinson terápiás stratégiája:

* nincs kiforrott koncenpció
* fokozatosan kell a dozirozást felépíteni
* leghatékonyabb a levodopa
* hatás csökken, MHok erősödnek
* korai fázisban inkább neuroprotektiv selegin
* kiegészítő amantadin
* mások a DA-agonistákat tartják elsődlegesnek

***Huntington-betegség***

-autoszom. dom.

-agy progresszív degenerációja

-felnőttkorban indul

-gyorsan halálhoz vezet

-CAG-szekvencia ismétlődése

-mutáns huntingtin-fehérje

-kéreg és striatum progresszív degenerációja

-DA-koncentráció a striatumban normalis vagy nagyobb

-csökkent glutamin-dekarboxiláz aktivitás

-csökkent GABA-szintézis

-Parkinson-kór tükörképe

-clorpromazin vagy GABA-agonisták (baclofen) javítják

-tüneti kezelés

***Wilson-betegség***

-heredeiter rézanyagcsere-zavar

-rézszint magas a zsigerekben és a KIRben

-réz kiürítésének fokozása és felszívódásának gátlása

-fő terápiás eszköze a penicillamin -> rézzel komplexet képez, fokozza a kiürülést

-komplexképző vegyületek vasat is ürítenek -> vérképzési zavarok

***Prionbetegség***

-fertőző

-ált. nem lépi át a fajok közti határokat

-szarvasmarháról (BSE) emberre is ráterjedhet

-CJD új variánsa az nvCJD fertőzött szarvasmarha hús fogyasztásával terjed

***Tremor***

-fiziológiás tremor:

* izmok ritmikus oszcillációja
* fokozott szimpatikus izgalom
* gátolja a propranolol
* nem gátolja a metoprolol
* fiziológiás tremorban a ß2 a főszereplő

-essentialis tremor:

* propranolol és metoprolol is gátolja
* kialakulásban elsősorban ß1-izgalom

-intenciós tremor:

* főleg alkoholistákban
* phenytoinnal kezelt epilepsziásokban
* nincs megfelelő gyógyszeres kezelés

-nyugalmi tremor:

* intenciós tremor ellentéte
* Parkinson-kórban

***Tic***

-hirtelen, koordinált jellegű, abnormális, ismétlődő mozgások

-főleg az arcon és a fejen

-akaratlagosan csak rövid ideig befolyásolható

-leghatásosabb terápia a haloperidol

-kis dózissal kezdeni

-ha hatástalan: fluphenazin, clonazepam, clonidin, carbamazepin

***Tardiv dyskinesia***

-változatos, abnormális mozgászavarok

-neuroleptikummal való tartós kezelés során

-neurolepticumok elvonása súlyosbítja

-GABA gátolja a DAerg transzmissziót

-muscimol (GABA-agonista) hatékonyan befolyásolja

-súlyos MHok -> terápiásan nem alkalmazható

-kezelésre antipszichotikumok

-nem kezelhető hatásosan

-meg kell előzni a kialakulását

***Nootróp szerek***

-javítják a memóriát

-kedvező hatás emberi terápiában nem bizonyított

-agyi történések (stroke, Alzheimer-kór, preszenilis dementia, Parkinson-kór)

-egyéb ok (organikus pszichoszindróma, cerebralis trauma)

-károsodott kognitív funkciók javítására

-piracetam:

* GABA-származék
* MH: nyugtalanság, szorongás, alvászavar, GI-dyscomfort
* súlyos veseelégtelenségben kontraindikált
* elsősorban cerebralis ischaemiára, különböző eredetű dementiára, cerebrosclerotikus tünetekre
* gyermekkori dyslexia, vertigo, vestibularis nystagmus és myoclonusos epilepsia esetén adjuváns

-egyéb nootrop szerek:

* meclofenoxat
* pyritinol
* nicergolin

**13.: Helyi érzéstelenítők.**

-localisan adva reverzibilisen felfüggesztik az ingerlékeny szövetek ingerületvezető képességét

***Hatás-szerkezet összefüggések***

-3 szerkezeti rész: lipofil aromás gyök + intermedier lánc + hidrofil aminocsoport

-aminocsoport hiányzik a benzocainnál -> vízben oldhatatlan

-aromás gyök és intermedier lánc észter- vagy amidkötéssel kapcsolódik egymáshoz

-optimális hatáshoz a hidrofil és lipofil komponens optimális egyensúlya kell

-kötés típusától függ a vegyület eliminációjának módja

-gyenge bázisok

-vízoldékony sóit használjuk

-normál szöveti pH-n részben felszabadul a lipoidoldékony, nem ionizált bázis

-**észterszármazékok esetén**: procainmolekula aromás gyűrűjének halogenálása (chloroprocain) a hatékonyságot fokozza, hatástartamot rövidíti

-alkilgyök bevitele (tetracain) -> hatékonyságot, hatástartamot és toxicitást is növeli

-**amidszármazékok esetén**: hosszabb alkilgyök szubsztitúciója (etidocain: intermedier lánchoz, bupivacain: hidrofil aminhoz) a hatást erősíti, hatástartamot megnyújtja

-releváns szubsztitúciók részben az eliminációs sebességet, részben a lipoidoldékonyságot változtatják tehát meg

-tetracain, etidocain, bupivacain lipidoldékonysága jobb -> könnyebben áthatolnak a nyh.-on

***Hatásmód***

-meggátolják a neurn membránján az ingerlékenység szempontjából fontos ionmozgásokat

-elsősorban a feszültségfüggő Na-csatornákon hatnak

-Na-csatornák: lipidmembránba iktatott vízoldékony fehérjerészek

-kapufunkció: „m” aktivációs, „h” inaktivációs

-nyithatja vagy zárhatja a csatornát

-kötődés függ a csatorna állapotától és a vegyületre jellemző affinitási ill. disszociációs konstanstól

-Na-csatorna aktív ill. inaktív állapotát befolyásolják

-nyugalmi állapotú csatorához nem kötüdnek

-erősebben hat a nagy frekvenciával kisülő axonokra

-emelkedő koncentráció hatására:

* emelkedik az idegrost ingerküszöbe
* lassul az ingerületvezetés
* csökken az AP felszálló szárának meredeksége
* csökken az AP amplitúdója
* végül elveszti az AP generáló képességét
* nyugalmi potenciált érdemben nem befolyásolja

-vizes oldatokban sói nagyrészt disszociált állapotban

-disszociációja szövetek pufferhatására visszaszorul -> egy része lipoidoldékony szabad bázissá alakul

-csak a lipoidoldékony jut el a hatás helyére

-pl. gyulladásos szövetek manifeszt pH-ja kb 6 -> nem tud hatni

-csatorna belsejében lévő R-hoz -> bázisok a cytoplasma felől jutnak be, kationos formában kötődnek

-bázis felhalmozódik a membrán lipoid állományában -> azt deformálja (benzocain)

-tetrodotoxin, szaxitoxin:

* szelektívebben gátolja
* már nanomolaris koncentráció elegendő
* Na-csatorna EC végén lévő R-hoz kötődik
* gyógyszerként nem használhatók

***Eltérések az indegrostrok vezetésének gátolhatóságában***

-rostok vastagságától és myelinisatiojától függ

-erzőrostok, főleg fájdalomérző rostok nagyobb érzékenysége + nagyobb kisülési frekvencia

-először fájdalomérzés, majd -> hideg- és melegérzés -> tapintásérzés -> nyomásérzés -> mozgatóidegek

-kivétel a nagyobb idegtörzsek érzéstelenítése -> kívül helyezkednek el a motoros rostok

***Hatás egyéb ingerlékeny szövetekre***

-KIRi izgató hatás

-tremor, nyugtalanság, clonusos görcsök

-izgalom után depresszió

-mérgezésben a halál oka: légzésbénulás

-szívhatás: gátolja a szívizom ingerlékenységét, ingerületvezetést, összehúzódás erejét

-pl. lidocain systemásan adva antiarrhythmiás

-arteriolákat tágítják (kivéve: cocain)

-ACh-R area Na-csatornáinak bénítása -> neuromuscularis ingerületátvitelt is gátolják

***Farmakokinetika***

-terápiás és toxikus támadáspont nem esik egybe

-felszívódás függ a beadás localisatiojától -> vérbő területekről gyorsabb

-helyi érszűkítőkkel adva (pl. adrenalin) felszívódása lassul -> helyi hatás tartósabb -> toxicitás csökken

-főleg rövid és közepes hatástartamúakkal -> prolongált hatás

-helyi érszűkítő ált. A vagy NA a legkisebb hatékony koncentrációban

-kerülendő a végartériákkal ellátott területeken! -> necrosis

-megfontolandó triciklikus antidepresszánsokkal kezelt betegeken

-szív és érrendeszeri betegeken, hyperthyreoticus betegeken: felszívódó katekolaminok emelik a RR-t, tachycardizálnak -> kamrafibrilláció veszélye! (de ha meg nem érzésteleníted, akkor a mv-ből szabadul fel stresszreakcióban az A, ami lehet, hogy még rosszabb)

-amidszármazékok átmenetileg felszaporodhatnak a zsírszövetben

-észterszármazékok plasma felezési ideje rövid

-legalkalmasabb, legkevésbé veszélyes -> erős hatású, ami gyorsan eliminálódik, vagy gyenge hatású jó eliminációs viszonyok között

-**észterszármazékok**at a PKE bontja -> Cl bevitele a hidrolízist 4x-esére gyorsíthatja

-propoxiszubsztitúció lassítja

-alkilszubsztitúció haramadára csökkenti

-liquornak nincs kolinészteráz aktivitása -> spinalis érzéstelenítés

-amidszármazékokat máj mikroszomalis enzimei alakítják át

-lidocain metabolitjai között kis mennyiségben antiarrhythmiás és emetikus hatású van (etilglicinxilidid)

-metabolizálódási sorrend: prilocain > etidocain > lidocain > mepivacain > bupivocain

-toxicitás májbetegekben nagyobb

***Felületi érzéstelenítés***

-érzésteleníteni kívánt nyh.-ra cseppentjük vagy permetezzük

-diffundálva a végkészülékekhez

-fájdalmas diagnosztikai eljárások előtt

***Infiltrációs érzéstelenítés***

-1 vagy több ponton megszúrva a szövetek közé

-főleg kisebb műtétek elvégzésére

***Vezetéses érzéstelenítés***

-érzéstelenítendő területet ellátó idegtörzs közé fecskendezzük

-ha az ideg anatómiailag jól megközelíthető

-n. mandibularis, n. femoralis, n. ischiadicus

-nagyobb idegfonatok blokádjára (pl. brachialis, pl. cervicalis)

***Subcutan regionalis anaesthesia = „field block”***

-az ingerületvezetést az érzéstelenítendő területtől proximalisan szakítjuk meg

***Iv. regionalis anaesthesia***

-előzetesen vértelenített, vértelenül tartott felső végtag egyik vénájába 1,5 mg/ttkg 0,5%os lidocain

-teljes érzéstelenség 2-3 perc múlva áll be

***Spinalis (subarachnoidalis) érzéstelenítés***

-subarachnoidalis térbe azonos mennyiségű liquor helyébe

-ha fajsúlya a liquoréval azonos = normobarikus -> ott hat ahova beadjuk

-hipo- és hyperbarikus ennek megfelelően

-nőgyógyászati, urológiai, sebészeti érzéstelenítés

***Periduralis érzéstelenítés***

-periduralis térbe

-beszűri a gerincagyi idegek gyökét borító duralemezt -> subarachnoidalis térbe

-szülészet-nőgyógyászati, urológiai, sebészeti

-főleg lumbalis és caudalis beadás

-placentán is áthatol -> zavar az újszülött életműködéseiben

***Periduralis és spinalis opioid analgézia***

-opioid fájdalomcsillapítók periduralisan/spinalisan

-tartós fájdalommentesség (12-16 óra)

-csak a fájdalomérzés kapcsolódik ki

-opioidok szokásos MHai nem mutatkoznak meg

-beadás után több órával súlyos légzészavarok jöhetnek létre

-inkább postop és chr. fájdalmak kezelésére

***Észterszármazékok***

-cocain:

* hatékony
* jelentékeny általános és KIRi hatások
* nyh. -> gyomorban csillapítja az éhséget
* fájdalom és hányinger csökken
* gátolja a niogén aminok visszavételét -> erős KIRi izgató
* amphetaminhoz hasonló pszichostimuláns
* fokozódó pszichés teljesítőképesség
* fáradtságérzés csökken
* fokozott reflexingerlékenység
* gátolja a NA újrafelvételét
* szimpatikus izgató
* vasoconstrictio, RR-emelés, tachycardia
* gyorsuló ACS
* testhő emelkedik
* tágul a pupilla
* nagy dózis bénítja a szimpatikus ingerületátvitelt
* ekkor a RR csökken, szívműködés gyengül
* elimináció viszonylag gyors
* 1-5% ürül bomélatlanul a vizelettel

-benzocain:

* paraaminobenzoesav egyszerű észtere
* vízben oldhatatlan
* hintőporban, kenőcsben
* fájdalmas sebek, fekélyek kezelésére
* por vagy emulzió
* gyomornyh. érzéstelenítésére

-procain:

* banzocain dietil-amino származéka
* eliminációs viszonyai optimálisak -> máj és szérum észteraktivitása miatt
* nem diffundál jól -> felületi érzéstelenítés
* gyenge hatás
* vezetéses és infiltrációs érzéstelenítő adagjai nem váltanak ki általános hatásokat
* csak toxikus adagban okoz izgatottságot, epileptiform görcsöket, légzésbénulást

-chloroprocain:

* procainnál kétszer hatékonyabb
* kevésbé toxicus

-tetracain:

* procainnál 10x hatékonyabb és toxicusabb
* felületi érzéstelenítés fontos eszköze
* spinalis anaesthesia

***Amidszármazékok***

-lidocain:

* procainnál hatékonyabb
* jól diffundál
* hatása gyorsabban áll be, tartósabb
* lassabb elimináció
* felületi, infiltrációs és vezetéses érzéstelenítésre
* szövetizgató hatása nincs
* túlérzékenység lehetséges
* A nélkül is használható
* nagy adagban álmosságot okoz
* iv. antiarrhythmiás

-mepivacain:

* lidocainhoz hasonló
* hatás gyorsabb, tartósabb
* helyi érzéstelenítés minden formájában használható

-bupivacain:

* mepivacainhoz hasonló
* különösen erős cardiotoxicitás (iv NE ADJUK!)
* S-enantiomer cardiotoxicitása kisebb, mint a racémé és az R-izomeré -> levobupivacain (ezt használjuk)

-ropivacain:

* bupivacainhoz hasonló
* hosszú hatás
* kevésbé cardiotoxicus
* S-izomer van forgalomban (R nagyon toxicus)

-etidocain:

* lidocain tartós hatású származéka
* érzéstelenség beállásához szükséges idő azonos a lidocainéval
* érzéstelenség 2-3x tovább tart
* infiltrációs, vezetéses, periduralis érzéstelenítésre

-prilocain:

* lidocainhoz hasonló
* infiltrációs és vezetéses érzéstelenítésre
* MHai miatt ritkán használatos

-articain:

* tartós hatás
* infiltrációs és vezetéses érzéstelenítésre

***Egyéb származékok***

-túlérzékeny betegeknek is adhatók

-pramoxin:

* csak felületi érzéstelenítésre
* szövetizgató -> szemészetben és orrnyh. érzéstelenítésére nem használható

-dyclonin:

* rövid hatástartam
* felületi érzéstelenítésre

***Toxicitás, MH-ok***

-KIR:

* szédülés, hányás, szorongás, nyugtalanság
* majd izomrángások, klónusos görcsök
* coma, légzésbénulás
* körcs kezelésére diazepam
* érdús régióban alkalmazáskor prophylacticusan is
* súlyos convulsioban sexamethonium
* hypoxaemiában oxigén, légzésbénulásban intubáció

-PIR:

* nagy konc.-ban károsíthatja az ideget
* mechanizmus valószínűleg független a Na-csatorna bénításától

-keringés:

* quinidinszerű hatások
* negatív inotrop, dromotrop és chronotrop hatás -> szívgyengeség, AV-blokk, bradycardia, szívmegállás
* perifériás értágító (kivéve cocain)
* bupivacain különösen veszélyes, ropivacain biztonságosabb

-methaemoglibinaemia:

* prilocain metabolitja -> o-toluidin halmozódik fel -> cyanosis
* szív- és légzőszervi betegek számára különösen veszélyes
* iv metilénkékkel redukálható

-allergia:

* észterszármazékokra jellemző
* metablizmus során p-aminobenzoesav keletkezik
* keresztallergia!
* urticaria, dermatitis, angioneuroticus oedema, asthma, anaphylaxia
* amidszármazékok ritkábban allergizálnak