

Spis treści:

1. Antybiotyki i chemioterapeutyki: β -laktamy, aminoglikozydy, tetracykliny, makrolidy, ketolidy, linkozamidy, peptydy, chloramfenikol, mupirocyna, fosfomycyna, fusafungina, kwas fusydowy, linezolid, nitroimidazole, nitrofurany, chinolony, sulfonamidy, sulfony
2. Leki p/gruźlicze
3. Leki p/grzybicze
4. Leki p/wirusowe
5. Leki p/pasożytnicze – p/pierwotniakowe, p/organizmom wielokomórkowym
6. Chemioterapia p/nowotworowa – cytostatyki i inne
7. Środki odkażające i antyseptyczne
8. Autonomiczny układ nerwowy (AUN) – leki dz. na układ PS⁺ i S⁺ oraz zwoje
9. Spazmolityki i oksytotyki
10. Znieczulenie miejscowe
11. Autakoidy – eikoznoidy, kininy osoczowe, tachykininy, endoteliny, serotonina (5-HT), histanina (H)
12. β -blokery
13. Antagoniści kanałów Ca²⁺
14. Układ RAA – ACE-I, ARB
15. Układ NO – NTG, azotany
16. Leki inotropowe – glikozydy naparstnicy i inne
17. Leki naczyniowe
18. Nadciśnienie tętnicze (NT)
19. Diuretyki – inhibitory CA, tiazdydy i podobne, d. pętlowe, d. oszczędzające potas, d. osmotyczne
20. Hiperlipidmie, miażdżycza, otyłość – żywice onowymienne, statyny, fibraty, kwas nikotynowy,
21. Niewydolność serca (NS) – ostra i przewlekła
22. Ch. niedokrwienności serca (MIC) – stabilna, niestabilna, zawał (MI)
23. Leki p/arytmiczne – farmakoterapia zab. rytmu serca
24. Leki modyfikujące hemostazę
25. Leki układu pokarmowego – \downarrow kwaśność soku \dot{Z} , przeczyszczające i zapierające, wymiotne, p/wymiotne, prokinetyczne, modyfikujące czynność zewnątrzwydzielniczą wątroby i trzustki
26. Leki układu oddechowego – p/kaszlowe, wykrztuśne, sekretolityczne, stosowane w astmie
27. Hormony – podwzgórza, przysadki, kory nadnerczy, tarczycy, płciowe: androgeny, estrogeny, gestageny
28. Cukrzyca (DM) – insulina i doustne leki p/cukrzycowe: poch. sulfonylomocznika, glinidy, poch. biguanidu, akaboza, glitazoni
29. Witaminy i minerały – gospodarka wapniowa i żelazowa
30. Podstawy neuropsychofarmakologii
31. Opioidy – agoniści i antagoniści
32. Leki miorelaksujące i zwiotczające
33. Premedykacja i anestezja – znieczulenie ogólne
34. Nieopiodowe leki p/bólowe, leki stosowane w ch. reumatycznych i dnie moczanowej
35. Leki uspokajające i nasenne – barbiturany
36. Anksjolityki – BDZ, agoniści 5-HT_{1A}, SSRI
37. Neuroleptyki – typowe i atypowe
38. Leki p/depresyjne – TLPD, MAO-I, SSRI, leki dz. na 5-HT_{1A}, zw. litu
39. Leki p/padaczkowe
40. Układ pozapiramidowy i ch. Parkinsona – cholinolityki, L-DOPA, agoniści rec. D, MAO-B-I, inhibitory COMT
41. Leki nootropowe i prokognitywne, ch. Alzheimerera
42. Leki neuroprotektoryjne
43. Toksykologia, ostre zatrucia lekami
44. Leki psychostymulujące i psychodysleptyczne
45. Uzależnienia lekowe i strategie farmakoterapii
46. Etanol i inne alkohole, farmakoterapia uzależnienia od alkoholu

ANTYBIOTYKI I CHEMIOTERAPEUTYKI

- klasyfikacja antybiotyków na podstawie mech. dz.:
- zab. syntezy ściany kom. bakterii – β -laktamy, glikopeptydy, bacytracyna, gramicydyna, fosfomycyna
- zab. replikacji DNA
 - ✓ redukcja i wiązanie z DNA – nitrofurany i nitroimidazole
 - ✓ antagonizm PABA – sulfonamidy i sulfony
- zab. transkrypcji DNA – zab. akt. topoizomerazy IV i gyrazy DNA – chinolony i fluorochinolony
- zab. translacji RNA:
 - ✓ wiązanie z 30S – aminoglikozydy i tetracykliny
 - ✓ wiązanie z 50S – makrolidy, linkozamidy, chloramfenikol, streptograminy, ketolidy, oksazolidynony
 - ✓ inne zab. syntezy białka – mupirocyna, kwas fusydowy
- zab. funkcji błony kom. – polimiksyny

β -laktamy

- wspólny mech. dz.: zab. syntezy ściany kom. bakterii
- penicyliny
- mech.: wiązanie z rec. – PBP →
 - inh. transpeptydazy (odłączanie D-Ala od pentapeptydu) → ↓ synteza ściany kom.
 - aktywacja autolizyn → rozpad kom.
- budowa chem.: pierścień β -laktamowy i tiazolidynowy; kwas 6-aminopenicylinowy (6-APA):
 - # podstawnik przy gr. COOH ↔ wł. fizykochem
 - # podstawnik przy gr. NH₂ ↔ wr. na β -laktamazy (→ kwas penicyloilowy)
- p/wsk.: nadwr. i uczulenia (5-10%)
 - ✓ próba ucz. z Testarpenem → próba śródskórna z p. krystaliczną → próba prokainowa
 - # odczyn (+) – > 1 cm; odczyn (-) – brak zmian, ew. rumień lub grudka nie większe od próby kontrolnej (NaCl); odczyn wątpliwy – zmiana większa niż kontrolna, ale mniejsza niż 1 cm
 - ✓ penicylina → rozpad na determinantę dużą (IgM, IgG → reakcja późna – rumień, pokrzywka) oraz małą (IgE → reakcja natychmiastowa – anafilaksja)
 - # Testarpen – zawiera tylko determinantę dużą, która nie wywołuje wstrząsu
 - # p. krystaliczna – nawet ilość użyta do próby może wywołać wstrząs
 - # można odstąpić od próby uczuleniowej po dokładnym zebraniu wywiadu
- dz. niep. (generalnie mała tox. ogólna i narządowa) – odczyny popenicylinowe:
 - ✓ msc. (MOP); mielodepresja (b. rzadko)
 - ✓ uczuleniowe – zmiany skórne (przekrwienie, świąd, pokrzywka, wysypki), zab. neurolog. (ból i zawroty głowy, strach, splątanie), ZZJ (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka), napad astmy oskrzelowej, wstrząs anafilaktyczny (1:10⁶; ↓ RR, tachykardia)
 - # leczenie wstrząsu: A 0,5-1 mg s.c./i.m., p/H, GKS, glukonian Ca²⁺
 - ✓ nieuczuleniowe (NOP) (← formy depot) – nefrotox., zab. w-e (↑ Na⁺, ↓ K⁺), drgawki (← ↓ GABA u OUN), uszk. p. pok
 - # z. Hoigné (1-3:1000; częściej u dorosłych) – po kilkakrotnym podaniu i.m. tk. mm. broni się i dochodzi do rozbudowy drobnych naczyń → kolejne podanie może spowodować ich rozerwanie i podanie formy depot do żż. → objawy ogólne – duszność, krwioplucie, zab. rytmu, niepokój, lęk przed śmiercią, -/↑ RR, tachykardia, halucynacje, zab. świadomości, wzroku, smaku, mowy, uczucie gorąca, parestezje, nudności; niegroźny, trwa 5-15 min; leczenie: ew. diazepam (Relanium)
 - # z. Nicolau (1:500-4000; częściej u dzieci) – podanie formy depot do tt. → objawy msc. zal. od zaczopowanego naczynia: t. udowa → niedokrwienie kończyny (zimna, biała i bolesna) / t. krezkowa dolna → niedrożność jelit, krwawe stolce, ostry brzuch / naczynia pęcherza → krwimocz; zagrożenie zal. od szybkość interwencji chir.
- spektrum: p. naturalne – G(+); inne grupy – G(+)/(-); + inhibitor, ureido-, karboksy- – szerszy zakres; brak akt. wobec atypowych
- oporność
 - ✓ całkowita – p. naturalne ↔ izoksazolilowe
 - ✓ częściowa – p. naturalne ↔ półsyntetyczne o szerokim zakresie
- klasyfikacja:
 - ✓ p. naturalne – p. benzyłowa G, fenoksymetylopenicylina
 - ✓ p. półsyntetyczne
 - # p. izoksazolilowe – meticylina, kloksacylina
 - # aminopenicyliny – ampicylina, amoksycylina
 - # karboksypenicyliny – karbenicylina, tikarcylna
 - # ureidopenicyliny – piperacylina, azlocylina, mezlocylina
 - # amidynopenicyliny – mecylinam
 - # p. odporne na β -laktamazy G(-): temocylina
 - ✓ p. z inh. β -laktamaz
- interakcje:

- ✓ antagonizm z bakteriostatycznymi (tetracykliny, makrolidy, linkozamidy, sulfonamidy, chloramfenikol)
- ✓ posiłek, zw. zobojętniające HCl → ↓ wchł.
- ✓ salicylany i NLPZ → wypieranie z białek → ↑ dz.
- ✓ probenecid → ↓ wyd.
- p. naturalne
 - ✓ spektrum: G(+), niektóre G(-), krętki, promieniowce; brak: Enterococcus
 - ✓ p. benzylowa = benzylpenicylina (i.m. >> i.v., dokanałowo, dostawowo; nie p.o.)
 - # spektrum: paciorkowce (SP, S. pyogenes, S. viridans), B. anthracis, Clostridium spp., Neisseria spp.; odporne: SA, EC, P. vulgaris; brak: Pseudomonas, Nocardia, Mycoplasma, Rickettsia
 - # dobra penetracja do tkanek i przez łożysko; zła do kości i OUN – PMR(-)
 - # wsk.: zap. płuc, opłucnej, oskrzeli, ropnie, anginy, ZMOR meningokokowe, ostre i przewlekłe zap. wsierdzia, kiła, rzeżączka
 - # dz. niep.: alergiczne odczyny skórne, drgawki, zab. świadomości, skurcze mm., omamy, uszk. nerek, ↓ agregacja
 - ✓ p. prokainowa – wolniejsze wchł. i dz.
 - ✓ p. benzatynowa – b. powolne wchł. i wyd.
 - # wsk.: przewlekłe zak. układowe – ch. reumatyczne, kiła, rzeżączka, przewlekłe zak. odd.
- p. izoksazolilowe
 - ✓ przedstawiciele: oksacylina, kloksacylina, dikloksacylina, flukloksacylina; metycylina, nafcylina
 - ✓ trwałość w niskim pH → p.o.
 - ✓ wąskie spektrum; brak akt.: G(-), Enterococcus
 - ✓ dz. niep.: skórne odczyny alerg., dyspepsja, zab. hematolog., zakrzepowe zap. żż.
- aminopenicyliny – ampicylina, amoksycylina, epicylina, hetacylina
 - ✓ ampicylina = p. α-aminobenzylowa (gł. pozajelitowo)
 - # spektrum: G(+)/(-) – SS, EC, H. influenzae, B. pertussis, P. mirabilis i(-); brak akt.: P. aeruginosa, E. aerogenes, Klebsiella, Serratia, Proteus i(+)
 - # dobra penetracja do tkanek i przez łożysko, PMR(-)
 - # wsk.: zak. mieszane ZUM, odd., żółciowe, p. pok., eradykacja SS (dury i paradury)
 - # dz. niep.: skórne odczyny alerg., dyspepsja, zap. jamy ustnej, zab. hematolog. (sporadycznie)
 - # + sulbaktam – wsk.: zak. odd, p. pok., ZUM, tk. miękkich, kości, N. gonorrhoeae R na p. naturalne
 - ✓ amoksycylina
 - # szybkie i całkowite wchł. z p. pok. niezależnie od posiłku (p.o.)
 - # słabsze dz. na Shigella
 - # wsk.: ZUM, zak. żółciowe, PZO, rzeżączka, zap. ucha środkowego, eradykacja HP
 - # + kwas klawulanowy – spektrum: H. influenzae, G(+)/(-) wytw. β-laktamazy
- karboksypenicyliny
 - ✓ spektrum: P. aeruginosa, Proteus i(+), Enterobacteriaceae (Serratia, Providencia); słabo wobec G(+)
 - ✓ karbenicylina (pozajelitowo)
 - # wsk.: G(-) ZUM, odd., żółciowe, ZOMR, pooperacyjne
 - # p/wsk.: ciąża
 - # dz. niep.: msc. (ból i podrażnienie), zab. hematolog.
 - ✓ estry w/w trwałe w niskim pH (HCl) (p.o.) – karindacylina, karfecylina
 - # wsk.: ZUM Enterobacteriaceae i P. aeruginosa
 - ✓ tikarcylicyna – wsk.: ciężkie zak. P. aeruginosa i Proteus i(+)
- ureidopenicyliny – azlocylicyna, mezlocylicyna, piperacylicyna, apalcylina
 - ✓ b. szerokie spektrum – szczeg. Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, beztlenowce
 - ✓ rozkładana przez penicylinazy gronkowcowe, odporne na β-laktamazy G(-)
 - ✓ wsk.: ciężkie zak. odd., żółciowe, ZUM, ZOMR
- p. odporne na β-laktamazy G(-) (plazmidowe) – temocylina – poch. tikarcyliny; formidacylicyna
 - ✓ spektrum: Enterobacteriaceae, H. influenzae, Neisseria, Moraxella; brak: Pseudomonas, Serratia
 - ✓ wsk.: ZUM, zak. żółciowe, p. pok., odd.
 - ✓ p/wsk.: ciąża i laktacja
- inhibitory β-laktamaz – kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam
 - ✓ brak łańcucha bocznego przy pierścieniu β-laktamowym → ↑ spektrum i skuteczność
 - ✓ podział β-laktamaz:
 - # kodowane plazmidowo: H. influenzae, M. catarrhalis, Bacterioides, Enterobacteriaceae
 - # kodowane chromosomalnie: Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas, Morganella
 - ✓ stosowane skojarzenia:
 - # ampicylina + sulbaktam, sultamycylina (Unasyn)
 - # amoksycylina + kwas klawulanowy (Amoksyklaw, Augmentin, Taromentin)
 - # tikarcylicyna + kwas klawulanowy (Timentin)
 - # piperacylicyna + tazobaktam (Tazocin)
- cefalosporyny i cefamycyny
- spektrum: gronkowce (bez MRSA i CNS), paciorkowce (wyj. E. faecalis); zmienna akt.: Neisseria, Haemophilus, EC, Salmonella, Klebsiella, P. mirabilis

- ✓ oporność: G(-) wytw. chromosomalne cefalosporyny (← (+) cef II/III, karbapenemy)
- ✓ szeroki profil substratowy: p. + cef I
- ✓ rozszerzony profil substratowy: p. + cef I/II/III
- dz. niep. (mała tox. ogólna i narządowa): msc. (ból i stwardnienie), ZŻJ (dyspepsja – bóle, nudności, wymioty, biegunki), reakcje alerg. (5%; skórne, gorączka, eozynofilia, wstrząs; alergia krzyżowa z p. 5-15%), zap. żż., zakrzepy przyścienne, dyspepsja, reakcja disulfiramopodobna, skaza krwotoczna (gł. latamoksef), objawy neurolog., nefrotox. (← (+) aminoglikozydy, diuretyki pętlowe)
- p/wsk.: nadwr., ciąża i laktacja (przenikanie przez łożysko)
- interakcje:
 - ✓ antagonizm z bakteriostatycznymi
 - ✓ synergizm z aminoglikozydami (ale ↑ tox.)
- klasyfikacje – 4 generacje, 5 grup Williama:
 - ✓ 0 – p.o., niewielka akt., gł. G(+), PMR(-), przech. do moczu
 - ✓ 1 – pozajelitowe, G(+), odporne na penicyliny gronkowcowe
 - ✓ 2 – akt. Enterobacteriaceae, H. influenzae, odporne na wiele β-laktamaz, przech. do oskrzeli i nerek
 - ✓ 3 – akt. P. aeruginosa, przech. do żółci
 - ✓ 4 – odporne na β-laktamazy G(-) (latamoksef)
 - ✓ cefamycyny – cefoksytyna, cefateten
- I gen.
 - ✓ przedstawiciele: cefazolina, cefradyna, cefalorydyna, cefaglicyna, cefaleksyna, cefalotyna, cefapiryna, cefratril, cefadroksyl
 - ✓ spektrum: jak p. izoksazolilowe i aminopenicyliny – bdb. G(+); brak: Enterococcus, H. influenzae; słabo: Salmonella, Proteus, P. aeruginosa
 - ✓ wsk.: SP, penicylino-R zak. odd., ZUM, pooperacyjne
- II gen.
 - ✓ przedstawiciele: cefaklor, cefuroksym, cefamandol, cefprozil, ceftriażyna, cefanicyd, ceforanid, cefatiam
 - ✓ spektrum: bdb. p/G(-), nieco gorzej p/G(+); H. influenzae R na aminopenicyliny
 - ✓ wsk.: R na aminopenicyliny i pacjenci nadwr.; ZUM, odd., żółciowe, rzeżączka, zap. wśierdzia, zak. dróg rodnych, pooperacyjne, ZOMR?
 - ✓ cefamandol – najsłabsze dz., ale śladowo PMR(+)
 - ✓ cefprozil – w zak. górnych dróg odd.: zap. ucha środkowego, zatok, migdałów, gardła, oskrzeli
- III gen.
 - ✓ przedstawiciele: cefoperazon, cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim (te 4 PMR(+)), ceftizoksym, cefsulodyna, cefmenoksym, cefpiramid, cefpodoksym, cefiksim, ceftibuten, cefetamet (te 4 p.o.)
 - ✓ przenikanie PMR(+) >> I/II gen., do moczu w formie niezmienionej
 - ✓ spektrum:
 - # G(-): Proteus, Enterobacter, Providencia, P. aeruginosa, N. gonorrhoeae, H. influenzae, Klebsiella, EC, SS (słabiej)
 - # G(+) – słabiej niż I gen.: SA, S. epidermidis, S. pyogenes, E. faecalis
 - # beztlenowce: B. fragilis
 - # p.o. – brak akt.: P. aeruginosa, Acinetobacter, Enterococcus, beztlenowce
 - ✓ wsk.: zak. odd., p. pok., ZUM, cholecystitis, ZOMR, zap. skóry, tk. miękkich, kości, stawów, dróg rodnych, rzeżączka
 - ✓ cefoperazon – PMR(+), przech. do żółci; G(+)/(-), zwł. P. aeruginosa; wr. na β-laktamazy EC, Klebsiella, B. fragilis
 - ✓ cefotaksim – w ZOMR G(-); met. → de-Ac-cefotaksim → p/G(+)z
 - ✓ ceftriakson – spektrum: Proteus, H. influenzae, N. gonorrhoeae, P. aeruginosa
 - ✓ ceftazidim – w ZOM G(-); spektrum: P. aeruginosa, N. gonorrhoeae, H. influenzae, Proteus, Providencia, EC; słabo G(+) i beztlenowce
 - ✓ cefiksim, ceftibuten, cefetamet – wsk.: ZUM, odd., rzeżączka, p.pok. (ceftibuten)
- IV gen. – cefpirom, cefepim:
 - ✓ spektrum: Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, gronkowce (bez MRSA)
 - ✓ wsk.: ciężkie ZUM i odd. odporne na inne cef
- cefamycyny
 - ✓ cefoksytyna
 - # spektrum: EC, Klebsiella, Proteus, B. fragilis (beztl.); brak: G(+), P. aeruginosa
 - # wsk.: ciężkie zak G(-) i beztlenowcami
 - ✓ cefotetan – szerokie spektrum, pod. do latamoksefu
- karbapenemy – półsyntetyczne, poch. tienamycyny – imipenem, meropenem, ertapenem
- spektrum: G(+)/(-) tlenowe i beztlenowe, poza: MRSA, C. jeikeium, P. cepacia, E. faecium
- dz. bakteriobójcze w stężeniu bliskim MIC oraz dz. po zakończeniu podawania – efekt poantybiotyczny (PAE)
- odporne na β-laktamazy poch. plazmidowego i chromosomalnego
- dobra penetracja do płynów ustrojowych – opłucna, otrzewna, stawy, płyn wysiękowy, PMR(+), kości, płwocina

- wsk.: ciężkie i oporne sepsy i zak. odd., p. pok., ZUM, dróg rodnych, skóry, tk. miękkich, kości, stawów, ZOMR (tylko meropenem; imipenem → drgawki)
- p/wsk.: nadwr., ciąża i laktacja
- dz. niep.: dyspepsja, zab. nerek, wątroby, drgawki, reakcje alerg., zab. hematolog., zakrzepowe zap. żż.
- imipenem
 - ✓ wsk.: zak. wielobakteryjne i mieszane tlenowe/beztlenowe, gł.: jama brzuszna, dolne drogi odd., ZUM, kości, stawy, skóra, tk. miękkie
 - ✓ rozkładany przez dehydrogenazę I kanalików proksymalnych ← (-) inh.: cilastatyna ← (+) probenecid
- meropenem – rozkładany przez cynkowe metalo-β-laktamazy (MBL), wytw. przez niektóre oporne szczepy ESBL, np. *S. maltophilia*, *Bacteroides*
- ertapenem – wsk. w ciężkich zak. jamy brzusznej
- interakcje i skojarzenia – imipenem:
 - ✓ → ↑ ekspresja β-laktamaz chromosomalnych → ↓ aztreonam, piperacylina, tikarcylina, mezlocylina, cefoperazon, cefotaksim
 - ✓ + fluorochinolony, aminoglikozydy → p/ *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*
 - ✓ + RMP, EMB → p/M. *avium intracellulare*
- monobaktamy – aztreonam, karumonam, tigemonam
- spektrum: bdb. G(-) >> cef III: *Enterobacteriaceae* (EC, SS, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*), *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Providencia*; brak: G(+) i beztlenowce
- bdb. przenikanie do: żółci, nerek, prostaty, płynu opłucnowego, otrzewnowego i stawowego, worka osierdziowego, mm. szkieletowych i płwociny
- wsk.: ciężkie i oporne zak. G(-): odd., ZUM, p. pok., dróg rodnych, kości, stawów, skóry i tk. miękkich; rzeżączka
- dz. niep.: odczyny skórne, zap. żż., ZZJ
- trinemy = tribaktamy – nowa klasa trójcyklicznych β-laktamów – sanfetrinem
- spektrum: jak karbapenemy + MRSA
 - ✓ G(+): PRPS, MRSA, *S. pyogenes*, *Enterococcus* wielooporny (VRE)
 - ✓ G(-): EC, *Klebsiella* (akt. jak cef)
 - ✓ brak: *P. aeruginosa*
- mech:
 - ✓ wiązanie z PBP 2 i 4 → ↑ wr. na fagocytozę
 - ✓ wnikanie do granulocytów wielojądrzastych → ↑ fagocytoza i zabijanie wewnątrzkomórkowe
 - ✓ wykazują efekt poantybiotyczny (PAE)
- w przec. do imipenemu oporne na kanalikową DH I, ponadto oporne na wiele β-laktamaz; wr. na MBL
- wsk.: zap. ucha środkowego, zaostżenia POChP
- penemy – faropenem
- spektrum – szerokie G(+)/(-), niektóre beztlenowce, MRSA, *E. faecium*
brak: *P. aeruginosa*
- niewr. na większość β-laktamaz (w tym ESBL), ale rozkładane przez MBL

aminoglikozydy

- mech.:
- nieodwr. wiązanie z pojedn. 30S → hamowanie translacji mRNA
- uszk. błon cytoplazmatycznych
- złe wchł. p.o., dobre i.m., dobre przech. do jam ciała i przez łożysko, wyd. niezmienione przez nerki (ZUM)
- efekt poantybiotyczny (PAE) – zahamowanie wzrostu bakterii po krótkotrwałej ekspozycji na antybiotyk → możliwość dawkowania 1x/d → podobne dz. przy ↓ tox.
- oporność krzyżowa między prep.
- spektrum (< β-laktamy): *Enterobacteriaceae* (EC, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*), *P. aeruginosa*, *Neisseria*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, TBC (streptomycyna, kanamycyna), SA; brak: paciorkowce i beztlenowce
- wsk.: ostre uog. zak. tlenowe G(-), gł. pałkami jelitowymi (*Enterobacteriaceae*)
brak ustalonego cz. etiolog. → skojarzenie zw zw. akt. wobec G(+) i beztlenowcom
- klasyfikacja i przedstawiciele:
- I gen. (stare): streptomycyna (SM), kanamycyna, neomycyna
- II gen. (nowe): gentamicyna, tobramycyna, amikacyna, netilmicyna, sisomicyna, isepamicyna
 - ✓ streptomycyna – rzadko stos. z powodu tox. i oporności bakterii
wsk.: TBC, dzuma, tularemia, bruceloza
 - ✓ kanamycyna – wsk. w G(-) zak. p. pok., przed operacjami
 - ✓ neomycyna, paromomycyna – nie stos. z powodu tox.
wsk.: G(-) zak. p. pok., ropne zak. skóry i owrzodzenia podudzi, przed operacjami
 - ✓ gentamicyna (~i.v.), tobramycyna, netilmicyna, sisomicyna
spektrum: *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus*, *K. pneumoniae*, EC, SA
wsk.: G(-) ZUM, zak. pooparzeniowe, ZOMR, paciorkowcowe zap. wsierdzia (+ aminopenicyliny), zap. prostaty, zak. beztlenowcami (+ metronidazol)
netilmicyna – wsk. w ciężkich zak. G(-) opornych na gentamicynę

- ✓ spektinomycyna – wsk.: rzeźączka oporna na penicyliny
- ✓ amikacyna – oporność na rozkład enzymatyczny (akt. przy oporności na gentamycynę i tobramycynę)
spektrum: EC, Klebsiella, Proteus, P. aeruginosa
wsk.: ciężkie zak. szpitalne G(-)
- ✓ issepamicyna – jeszcze bardziej oporna na rozkład niż amikacyna
- dz. niep.:
 - nefrotox.: gentamicyna > tobramycyna ~ amikacyna > netilmicina
← (+) diuretyki pętłowe, imm.-supr. (CsA, takrolimus), antybiotyki polipeptydowe, preparaty Ca²⁺
 - ototox. → szum w uszach, ↓ słuch (→ głuchota)
← (+) wiek (<3, >65r.ż.), zab. cz. nerek, uszk. słuchu, poprzednie terapie aminoglikozydami, diuretyki pętłowe, wankomycyna, karboplatyna, kapreomycyna
 - ZZJ (biegunki, nudności, z. złego wchł.), alergię skórne, hipertermia, bóle stawowe, ↓ przewodnictwo nn.-mm.
- p/wsk.: nadwr., ONN, ONW, upośledzenie słuchu, ciąża, zap. lub niedrożność jelit, z. złego wchł.
- interakcje i skojarzenia:
 - + β-laktamy: karbenicylina / cef III → p/P. aeruginosa; p. izoksazolilowe → p/SA; aminopenicyliny → p/paciorkowce
 - → ↓ Ca²⁺ → ↑ dz. leków zwiotczających nie depolaryzujących
 - streptomycyna → ↑ dz. leków p/zakrzepowych

tetracykliny

- mech.: wiązanie z podjedn. 30S → hamowanie translacji mRNA i procesów fosforylacji
- antybiotyki bakteriostatyczne (p/wsk. kojarzenie z bakteriofagami); całkowita oporność krzyżowa
- spektrum:
 - G(+): G(+), B. anthracis, C. tetani, L. monocytogenes, Erysipelothrix
 - G(-): EC, Brucella, Shigella, V. cholerae, Haemophilus, Pasteurella, B. pertussis, Neisseria
 - atypowe: Chlamydia, Rickettsia, Mycoplasma
 - brak : P. aeruginosa
- wsk. (leki I rzutu) : zak. atypowe, dżuma, bruceloza, cholera, tularemia, wrzód miękki, ziarniak zak.
- tetracykliny naturalne – tetracyklina, oksytetracyklina, chlorotetracyklina
- wsk.: zak. atypowe (CRM), zak. mieszane dróg żółciowych >> p. pok. i odd., ch. skóry i śluzówek
- dz. niep.:
 - ✓ ZZJ (bóle, nudności, wymioty, biegunki)
 - ✓ wtórne zak. bakteryjne i grzybicze
 - ✓ nefrotox. i hepatotox. ← (+) ciąża
 - ✓ dz. teratogenne i embriotox.
 - ✓ przeterminowane → uszk. nerek przyp. anemię Fanconiego
- p/wsk.: ciąża, dzieci < 12 r. ż. (trwałe przebarwienia zębów na ciemny kolor, ↑ podatność na próchnicę)
- interakcje i skojarzenia:
 - ✓ chelatacja Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Al³⁺ → ↓ dz. preparatów suplementacyjnych, ↑ dz. zw. zwiotczających nie depolaryzujących
 - ✓ znaczne osłabienie wchł. przez pokarm
 - ✓ antagonizm z β-laktamami – penicylinami i cefalosporynami
 - ✓ + hydrokortyzon → ropne i alerg. ch. skóry
 - ✓ oksytetracyklina + polimiksyna B + hydrokortyzon → bakt. zap. spojówek, zak. mieszane ucha środkowego i wewn.
- tetracykliny modyfikowane → ↑ przenikanie przez bariery biol., ↓ tendencja do chelatacji
- metacyklina, rolitetracyklina – wsk. j. w.
- doksycyklina – dobrze wchł. p.o. niezależnie od posiłku, ↓ nefrotox., przedłużone dz.
- minocyklina – akt. wobec N. meningitidis

makrolidy

- zawierają C₁₂₋₁₆ rdzeń laktamowy; należą do gr. antybiotyków makrocyklicznych (inne – polieni: nystatyna, amfoterycyna B, kandicydyna; ansamycyny: RMP; halomycyny; makrolaktony: oligomycyna; dilaktony: boromycyna)
- mech.: wiązanie z podjednostką 50S → zab. translacji mRNA
- klasyfikacja (* – półsyntetyczne):
 - C₁₂ – metimycyna
 - C₁₄ – erytromycyna, oleandomycyna, sporeamycyna; roksytromycyna*, nitramycyna*, klarytromycyna*, fluritromycyna*
 - C₁₅ – azalidy – azitromycyna
 - C₁₆ – josamycyna, kitazamycyna, spiramycyna, midekamycyna, rokitamycyna*, miokamycyna*
 - C₁₇ – laukacydyna
- spektrum:

- G(+): SA, S. epidermidis, SP, S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, Enterococcus (~), C. diphtheriae, L. monocytogenes, C. perfringens, C. difficile (~), beztlenowce (~): Peptococcus, Peptostreptococcus
- G(-): H. influenzae (~), H. parainfluenzae (~), H. ducrei, Neisseria, M. catarrhalis, Campylobacter, B. pertussis, Veillonella (↓), Fusobacterium (↓)
- atypowe i inne: Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Actinomyces
- brak: Enterobacteriaceae, P. aeruginosa
- interkacje:
 - konkurencja i antagonizm z innymi antybiotykami wiążącymi 50S (linkozamidy, streptograminy, CPH)
 - → ↓ CYP → ↑ dz. innych leków:
siła inh.: triacetylooleandomycyna > erytromycyna ~ josamina >> azitromycyna, rokitamycyna, ditramycyna, spiramycyna
 - ✓ p/H (astemizol, terfenadyna) → ↑ QT →→ torsada
 - ✓ warfaryna → pow. krwotoczne
 - ✓ metyloksantyny → niepokój, nudności, drgawki
 - ✓ karbamazepina → wymioty, ataksja
 - ✓ dizopiramid, bromokryptyna, digoksyna, CsA → zatrucia
- erytromycyna (p.o., i.v.)
 - wr. na HCl → podawanie w specjalnych tabletkach / kapsułkach albo w postaci estrów (cykliczny węglan, etylobursztynian, glukohheptonian, estolan = laurosulfonian (siarczan laurynowy) propionianu)
 - duże stężenia w płucach, płynie opłucnowym i otrzewnowym, gromadzenie w wątrobie, wyd. z żółcią
 - wsk.:
 - ✓ zak. odd.: zap. płuc – atypowe (M. pneumoniae, Ch. pneumoniae, L. pneumophila), oporne paciorkowcowe (PRSP), zak. górnych dróg odd. o etiologii nieznannej lub paciorkowiec A (alternatywa dla penicylin), B. pertussis, C. diphtheriae
 - ✓ chlamydiaza dróg rodnych, zak. C. jejuni, H. ducreyi, Legionella, Mycoplasma
 - dz. niep.: ZZJ (nudności, wymioty, biegunka), hepatotok. (cholestaza) – ostrożnie przy uszk. wątroby
- makrolidy II gen. – ↓ dz. p/G(+), ↑ dz. p/H. influenzae i Chlamydia, brak hamowania CYP
 - azitromycyna – azalid (N); szczeg. wysokie stężenie w fibroblastach
spektrum: H. influenzae, Campylobacter, Chlamydia, M. pneumoniae, L. pneumophila, N. gonorrhoeae, Fusobacterium: prątki – M. avium intracellulare; pierwotniaki: T. gondii, Plasmodium, Cryptosporidium
 - roksytromycyna – nie hamuje CYP; wsk. p/H. influenzae i Chlamydia
 - klarytromycyna – wysokie stężenie w tk. płucnej
spektrum: G(+)z, Listeria, Corynebacterium, HP
wsk.: zak. odd., zatok, gardła, eradykacja HP
- ketolidy – telitromycyna (Ketek) (p.o.)
 - duże podobieństwo do makrolidów (obecność grupy ketonowej zamiast reszty sacharydowej)
 - mech.: wiązanie z podjednostką 50S → hamowanie translacji mRNA
 - wchł. niezależne od pokarmu; wysokie stężenie w leukocytach i ukł. odd.
 - spektrum: SA, paciorkowce (+ PRSP), M. catarrhalis, H. influenzae (~), atypowe – Ch. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella
brak: Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter
 - wsk.: gł. zak. odd. – oporne pozaszpitalne zap. płuc u dorosłych, zaostrzenia POChP / PZO, ciężkie zap. oskrzeli, zatok, gardła, migdałków, oporne zak. G(+)
 - p/wsk.: nadwr., z. wydłużonego QT, miastenia, MIC, zab. rytmu, niewyd. nerek i/lub wątroby, ciąża i laktacja
 - dz. niep.: bóle i zawroty głowy, ZZJ (nudności, wymioty, biegunki, zab. smaku), ↑ AT i ALP
 - interakcje
 - ✓ →(-) CYP3A4 → ...
 - ✓ ←(+) ketokonazol, itrakonazol
 - ✓ ←(-) CYP3A4 ←(+) RMP, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina
 - ✓ p/wsk. łączenie z: cisaprydem, alkaloidami sporyszu, pimozydem, statynami

linkozamidy

- przedstawiciele: linkomycyna (naturalna), klindamycyna (półsyntetyczna)
- mała grupa antybiotyków o budowie aminokwasu
- mech.: wiązanie podjednostki 50S → hamowanie translacji mRNA
- spektrum: G(+)z tlenowe i beztlenowe, atypowe (Chlamydia, Mycoplasma), pierwotniaki (Plasmodium)
brak: G(-) tlenowe z i p
- klindamycyna (p.o., pozajelitowo)
 - spektrum: SA, S. pyogenes, SP, B. fragilis, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Chlamydia, T. gondii, P. carinii, P. falciparum, P. vivax
brak: gronkowce, E. faecalis, Neisseria, H. influenzae, Enterobacteriaceae
 - wsk.: zap. otrzewnej, ropień jamy brzusznej lub miednicy

- dz. niep.: ZŻJ (biegunka, rzekomobłoniaste zap. jelit), skórne reakcje alerg. (EM, z. S-J), mielodepresja (→ trombocytopenia, granulocytopenia), reakcja anafilaktyczna
- interakcje:
 - ✓ pełna oporność krzyżowa z linkomycyną
 - ✓ → ↓ akt. aminoglikozydów p/Enterobacteriaceae
 - ✓ → ↑ akt. cefalosporyn p/beztlenowcom
 - ✓ → ↓ przeżywalność nn.-mm. → ↑ dz. zw. zwiotczających nie depolaryzujących
- linkomycyna (p.o., i.m., i.v.) – słabsze dz., rzadko stos.; beztlenowce, paciorkowce, G(-)p

peptydy

- klasyfikacja: streptograminy (depsyptetydy), polimiksyny (cykliczne), glikopeptydy, lipopeptydy
- streptograminy
 - 2 częściowe – A + B
 - ✓ gr. A – wielonienasycone cykliczne peptolidy
 - ✓ gr. B – cykliczne heksadepsyptetydy
 - przedstawiciele: pristinamycyna (A/B), wirginiamycyna, chinupristyna (A) + dalfopristyna (B)
 - mech.: synergistyczne blokowanie podjednostki 50S przez składniki A i B
 - spektrum: L. monocytogenes, B. fragilis, C. perfringens, N. gonorrhoeae, MRSA R na erytromycynę
 - wsk.: c+d (Synercid) → szpitalne zak. płuc, skóry i tk. miękkich, ciężkie zak. E. faecium
 - # c+d + wankomycyna → wielooporne E. faecalis, MRSA
 - dz. niep.: msc. (zap. żż., w tym zakrzepowe, obrzęk, odczyn), bóle stawowo-mm., wysypka, ZŻJ (biegunki, nudności, wymioty)
 - interakcje:
 - ✓ rywalizacja o msc. wiązania na 50S → antagonizm z makrolidami
 - ✓ → (-) CYP3A4 → (-) CsA
- polimiksyny
 - mech.: uszk. błony cytoplazmatycznej (G(-))
 - spektrum: G(-): EC, SS, H. influenzae, P. aeruginosa, E. aerogenes; brak: P. vulgaris, B. abortus
 - wsk.: p.o.: zak. p. pok. przez odporne EC/SS, pozajelitowo: ciężkie ZUM G(-) – zwł. odporne P. aeruginosa
 - dz. niep.: neurotox. i nefrotox. (uszk. cewek)
 - polimiksyna B, E (kolistyna)
 - bacytracyna
 - ✓ mech.: zab. odzysku nośnika sfosforylowanego lipidu → zab. syntezy ściany kom.
 - ✓ spektrum: gł. G(+)z
 - ✓ wsk.: msc. zak. skóry i śluzówek przez G(+)z, zap. jelit gronkowcowe lub rzekomobłoniaste
 - gramicydyna – gł. G(+)z (paciorkowce, SP) – msc. w prep. do uszu i oczu
- glikopeptydy
 - mech.: powinowactwo do D-Ala-D-Ala → hamowanie syntezy ściany kom.
 - spektrum: G(+)z – gronkowce, paciorkowce, Enterococcus (poza GRE); C. difficile, C. jejuni
 - wankomycyna (oporność – VRE), teikoplanina
 - ✓ wsk.: ciężkie zak. G(+)z R na β-laktamy lub przy uczuleniu na nie, rzekomobłoniaste zap. jelit
 - ✓ interakcje: synergizm z aminoglikozydami
 - ✓ dz. niep.: oto- i nefrotox., ZŻJ (nudności, wymioty), skórne odczyny alerg.
 - ✓ p/wsk.: ciąża, uszk. słuchu i/lub nerek
 - bleomycyna – antybiotyk cytostatyczny
 - ramoplanina
- lipopeptydy – daptomycyna (nowa klasa cyklicznych lipopeptydów) – gł. zak. skóry przez R G(+)
- chloramfenikol (CPH) (Datreomycyna) – bakteriostatyczny
 - mech.: wiązanie z 50S → hamowanie translacji mRNA i syntezy lipidów
 - spektrum: G(+)/(-), Rickettsia, zwł. S. typhi et paratyphi
 - wsk.: dur brzuszny / płamisty / paradury, ZOMR H. influenzae, zak. odd. K. pneumoniae, msc. w ropnych ch. skóry i spojówek
 - p/wsk.: ciąża, ch. wątroby, mielotox., noworodki (→ z. szarego dz. („grey-baby syndrome”): sinica, duszność, zapaść, wymioty, niereg. odd., luźne zielone stolce, hipotermia)
 - dz. niep.:
 - ✓ mielotox. → anemia aplastyczna, agranulocytoza, trombocytopenia; białaczki; wtórne zak. grzybicze
 - ✓ ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki, zap. jamy ustnej, rzekomobłoniaste zap. jelit)
 - ✓ pokrzywka, objawy neurotox.
 - interakcje:
 - ✓ dz. bakteriostat. → uniemożliwienie osiągnięcia fazy dz. β-laktamów (panicyliny, cef)
 - ✓ konkurencja i antagonizm z innymi zw. wiążącymi się z 50S (makrolidy)
 - ✓ → (-) CYP →
 - # (+) p.o. p/cukrzycowe (tolbutamid)

- # (+) poch. dihydroksykumaryny
- # ↑ dz. mielodepresyjne innych leków (fenylbutazon, indometacyna, kotrimoksazol)
- # ↓ tolerancja etanolu – reakcja disulfiramopoch.

- mupirocyna (Mupirox, Bactroban)
 - mech.: wiązanie z tRNA_{Ile} → hamowanie syntezy białek
 - # wyjątkowy mech. → brak oporności krzyżowej z innymi antybiotykami
 - # ↑ dz. ← kwaśne pH (skóra)
 - spektrum: G(+),z, MRSA, Clostridium spp., Neisseria, EC, H. influenzae, Klebsiella, Proteus
 - # brak: P. aeruginosa, B. fragilis, Enterococcus
 - wsk.: gł. zak. skóry – czyrączność, zak. wyprysk, liszajec zak., zap. mieszków włosowych, oparzenia, eradykacja SA (jama nosowa)
 - dz. niep.: ból, świąd, pieczenie, wysypka, zaczerwienienie i suchość skóry
- fosfomicyna (Monural) (p.o., i.v.) – zw. fosforoorg.
 - mech.: inhibicja transferazy PEP → zab. syntezy peptydoglikanu ściany kom.
 - spektrum – szerokie G(+)/(-)
 - # SA (+ MRSA), EC, SS, H. influenzae, Klebsiella?, Enterobacter?
 - # ↓ akt.: paciorkowce, Enterococcus
 - # brak: P. aeruginosa, B. fragilis, Proteus?
 - wsk.: zak. L. monocytogenes w czasie ciąży (bezpieczna, przenika przez łożysko), ZUM, zak. odd., p. pok. (biegunki o etiologii EC)
 - p/wsk.: niewyd. nerek, pacjenci dializowani, wiek (< 5 / > 75 r. ż.)
 - dz. niep.: ↓ K⁺ (← (+) glikozydy naparstnicy), ZŻJ (nudności, zgaga, biegunka, brak apetytu), wysypki skórne, eozynofilia, bóle głowy
 - interakcje:
 - ✓ (+) skojarzenie z β-laktamami i aminoglikozydami
 - ✓ ←(-) metoklopramid
- fusafungina (Bioparox)
 - dz. msc. bakteriostatyczne
 - spektrum: G(+),z – SA, S. epidermidis, SP, paciorkowce A; M. catarrhalis, L. pneumophila, M. pneumoniae; C. albicans
 - wsk.: zak. jamy usnej i gardłowej, stany zap. górnych i dolnych dróg odd.
 - p/wsk.: nadwr., dzieci < 2,5 r. ż. (skurcz krtani)
 - dz. niep.: pieczenie, kichanie, alergię skórne, bronchospazm, duszność
- kwas fusydowy (Fucidin) – budowa steroidowa; bakteriostat.
 - mech.: hamowanie syntezy białek
 - spektrum: G(+),z – SA (+ MRSA), S. pyogenes, P. acnes, C. minutissimum
 - wsk.: gł. zak. skórne – liszajec, czyrączność, zap. gr. potowych i mieszków włosowych, zanokcica, figówka, trądzik pospolity; zak. gronkowcowe R na penicyliny
 - dz. niep.: msc. (podrażnienie, rumień, pieczenie)
- oksazolidynony – linezolid (Zyvoxid) (p.o., i.v.) – bakteriostat.
 - mech.: wiązanie z 50S → zab. łączenia z 30S
 - spektrum:
 - ✓ G(+),z – SA (+ MRSA), S. epidermidis, Enterococcus (VRE), paciorkowce; Clostridium spp., Peptostreptococcus; TBC R na klasyczne tuberkulostatyki
 - ✓ brak: Enterobacteriaceae, Pseudomonas, H. influenzae, Neisseria, Moraxella
 - wsk.: szpitalne i pozaszpitalne zap. płuc, zak. skóry i tk. miękkich, sepsa, zak. VRE E. faecium
 - p/wsk.: ↑ RR (NT, phaeochromocytoma, hipertyreoz), zab. psych., niewyd. nerek i/lub wątroby, ciąża i laktacja
 - dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunka, zab. smaku, przebarwienia języka), bóle głowy, zab. w-e, zak. grzybicze, zab. hematolog. (↓ HGB, HCT, ↑↓ LEU, PLT), z. tyraminowy
 - interakcje: odwracalny niesel. inh. MAO → (+) TLPD, SSRI, agoniści 5-HT₁, sympatykomimetyki (katecholaminy, [psudo]efedryna)
- benzoksazyny (na etapie badań) – gł. G(+), w tym MRSA, hamowanie wirulencji bakterii
- nitroimidazole – metronidazol (zewn., p.o., p.r., p.v., i.v.), tinidazol (p.o., i.v.)
 - mech.: przenikanie do wnętrza bakterii → redukcja do cytotox. zw. pośrednich → uszk. DNA → zab. replikacji DNA (dz. bakteriobójcze)
 - spektrum:
 - ✓ beztlenowce – Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Veilonella, Peptococcus, Peptostreptococcus, HP

- ✓ pierwotniaki – T. vaginalis, G. vaginalis, G. lamblia, E. histolytica
- przenikanie do płynów ustrojowych: PMR(+), owodniowego, jam surowiczych, ropni mózgu, dróg żółciowych, śliny, cieczy wodnistej komory przedniej oka
- wsk.: zak. beztlenowcami – zabiegi na j. grubym i miednicy mniejszej, przedoperacyjne profilaktyka zak. beztlenowcami (tinidazol), sepsa, ropnie narządowe (OUN, płuca, wątroba), rzekomobłoniaste zap. jelit, angina Plauta – Vincenta, eradykacja HP, bakteryjne zap. pochwy; zak. pierwotniakami
- p/wsk.: nadwr., org. ch. neurolog., ciąża (gł. I trymestr) i laktacja, niewyd. wątroby, zab. hematolog.
- dz. niep.:
 - ✓ ze strony p. pok.: metaliczny posmak, suchość w ustach, obłożenie języka, zap. jamy ustnej / języka, nudności i wymioty
 - ✓ wysypki skórne
 - ✓ objawy neurolog.: parestezje, ataksja, drgawki, zap. nn. obw.
- interakcje:
 - ✓ reakcja disulfiramopodobna
 - ✓ → (+) dz. i tox. warfaryny, leków zwiotczających, tox. fenytoiny
 - ✓ synergizm z RMP, klindamycyną, spiramycyną, tetracykinami
 - ✓ ← (-) fenytoina, fenobarbital
- nitrofurany
- mech. najprawdopodobniej zbliżony do nitroimidazoli
- nitrofurantoina (Siraliden)
 - ✓ spektrum: EC, Citrobacter, Klebsiella (~); brak: P. aeruginosa, Serratia, Proteus
 - ✓ przenika do moczu (↓ pH → ↑ dz.), OUN – PMR(+), krwi płodu
 - ✓ wsk.: profilaktyka i leczenie ZUM (G(-))
 - ✓ p/wsk.: ciąża, noworodki (< 1 m-c), terapia > 14 dni, niewyd. nerek (GFR < 60ml/min)
 - ✓ dz. niep.: ŻŻJ (nudności i wymioty), alergię skórne (wysypki, pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy), imitacja płatowego zap. płuc (gorączka, dreszcze, kaszel, ból w klatce, duszność, naciek zap. z wysiękiem) →→ włóknienie, mielodepresja (leuko-, granulocytopenia, eozynofilia), hemoliza (przy ↓ G6PDH), objawy neurolog. (bóle i zawroty głowy, oczopląs, polineuropatie obw.)
 - ✓ interakcje:
 - # → (-) chinolony
 - # ↓ dz., ↑ tox. ← probenecid
- furazydyna – stos. w ZUM, ↓ dz. niep.
- furazolidon
 - ✓ spektrum: EC, SS, Proteus, A. aerogenes, V. cholerae, HP; G. intestinalis
 - ✓ wsk.: zak. p. pok. wymagające podania leku p/bakteryjnego
 - ✓ dz. niep.: ŻŻJ (nudności, wymioty), bóle głowy, złe samopoczucie, reakcje alergiczne (wysypka, gorączka, pokrzywka, bóle stawów)
 - ✓ interakcje: reakcja disulfiramowa, inh. MAO (słaby)
- nitrofurzyd, nitrofuraksazyd – stos. w zak. p. pok.
- nitrofurantoina = nitrofurazon
 - ✓ spektrum: SA, paciorkowce, EC, Proteus, A. aerogenes
 - ✓ wsk.: zewn. msc., odkażanie jamy ustnej
 - ✓ dz. niep.: reakcje alergiczne – kontaktowe zap. skóry
- chinolony i fluorochinolony
- klasyfikacja (akt., kinetyka):
 - ✓ I gen. – przestarzałe, stos. wyłącznie z ZUM kwas nalidyksowy, oksolinowy, pipemidowy, cinoksacyna
 - ✓ II gen. – klasyczne, stos. powszechnie – gł. p/G(-) tlenowym ciprofloksacyna (najakt.), fenoksacyna, fleroksacyna, ofloksacyna, perfloksacyna, norfloksacyna, lomefloksacyna, temafloksacyna (wyc. – hemoliza)
 - ✓ III gen. – rzadziej stos. – gł. p/G(+)
lewofloksacyna, sparfloksacyna, gatifloksacyna, pazufloksacyna, tosufloksacyna, grepafloksacyna (wyc. – zab. rytmu)
 - ✓ IV gen. – rzadziej stos. – gł. p/G(+) i beztlenowcom
moksyfloksacyna, klinafloksacyna (wyc. – fototox.), torwafloksacyna (wyc. – hepatotox.)
- fluorochinolony (II – IV gen.)
 - ✓ mech.: podwójny punkt uchwytu – hamowanie topoisomerazy IV i gyrazy DNA → nieodwracalne połączenie DNA z tymi enzymami → zablokowanie replikacji DNA
 - ✓ oporność ← mutacje enzymów bakteryjnych, oporność wielolekowa (MDR) stymulowana przez zanieczyszczenia środowiska
 - ✓ dz. niep.:
 - # ŻŻJ (nudności, wymioty, biegunka, brak łaknienia, rzekomobłoniaste zap. jelit)
 - # antagonizm GABA → OUN (bóle zawroty głowy, senność, zab. widzenia, pobudzenie, niepokój, splątanie,

- psychozy, majaczenie, drgawki
- # hepato-, nefrotox. (rzadko), krystaluria
- # objawy skórne (wysypki, świąd, pokrzywka, fototoksyczność)
- # zab. układu ruchu – stawów (ból, obrzęk, sztywność) i ścięgien (tendinopatie – zwł. ścięgno Achillesa ← (+):
wiek > 50, zab. nerek, GKS)
- # CVS: ↓ RR → tachykardia, omdlenia; wydłużenie QT → ↑ ryzyko torsady
- ✓ interakcje:
 - # ↓ wchl. przy jednoczesnym przyjmowaniu preparatów Ca, Mg, Al
 - # → (-) CYP1A2 → (-) metyloksantyny (↑ → niepokój, drżenia, nudności, drgawki), p/zakrzepowe, p/depresyjne
- ciprofloksacyna (jako jedynak akt. wobec P. aeruginosa)
 - ✓ spektrum:
 - # G(+): SA, paciorkowce, B. anthracis, C. jejuni, L. monocytogenes
 - # G(-) : EC, SS, Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Citrobacter, Yersinia, Haemophilus, Neisseria, Pseudomonas, Serratia, Providencia
 - # atypowe: Chlamydia, Mycoplasma, Legionella
 - ✓ wsk.: ZUM, zak. skóry i tk. miękkich, kości i stawów, jamy brzusznej G(-), dolnych dróg odd. G(-), rzeżączkowe zap. cewki i szyjki, dur brzuszny, węglik
- inne II gen:
 - ✓ ofloksacyna – zak. narządów miednicy małej Ch. trachomatis; niewielkie ryzyko interakcji
 - ✓ perfloksacyna – ZUM, zap. prostaty, kości i stawów, dolne drogi odd. G(-)
 - ✓ norfloksacyna – ZUM, oczy
- III gen. – ↑ akt. p/G(+)z i atypowym patogenom odd. (> II)
 - ✓ sparfloksacyna
 - # wsk.: pozaszpitalne zap. płuc, zaostrzenia POChP (typowe lub Ch.)
 - # dz. niep.: zab. rytmu, fototox.
 - ✓ lewofloksacyna – brak interakcji
 - # wsk.: ostre zap. zatok, pozaszpitalne zap. płuc, zaostrzenia POChP, powikłane ZUM, zak. skóry G(+)z
- IV gen. – spektrum jak III oraz ↑ akt. p/beztlenowcom
 - ✓ moksyfloksacyna – brak interakcji; dz. na SP R na ciprofloksacynę
 - # wsk.: pozaszpitalne zap. płuc, zaostrzenia POChP, ostre zap. zatok
 - ✓ gatifloksacyna – zak. odd. j. w., ZUM, rzeżączka
- sulfonamidy – poch. kwasu sulfanilowego
- dz.: bakteriostatyczne, hipoglikemizujące, diuretyczne
- mech.: antagonizm z PABA → zab. syntezy kwasu foliowego → zab. syntezy nukleotydów purynowych → zab. replikacji DNA
- przenikanie przez łożysko do krążenia płodowego oraz do OUN w stanie zap. (PMR(+))
- spektrum: G(+)z, Neisseria, EC, Haemophilus, Nocardia
- wsk.: ZUM, RZS, niesw. ch. zap. jelit, wrzód miękki, nokardioza
- klasyfikacja:
 - ✓ krótko dz. – szybko wchłaniane z p. pok. i szybko wydalane z moczem
 - # sulfatiazol, sulfizomydyna, sulfafenidol, sulfadimidyna – nie stos.
 - # sulfafurazol – ZUM (cewka i pęcherz)
 - # sulfakarbamid – ZUM, profilaktycznie przy zabiegach (cewnikowanie, cystoskopia)
 - ✓ o przedł. dz. – szybko wchłaniane z p. pok., ale wolniej wydalane
 - # sulfadimetoksyna (tox.), sulfaproksylina, sulfamerazyne, sulfafenazol, sulfalen, sulfametoksydiazyna, sulfametoksypirazyne, sulfadoksyna, sulfametoksazol
 - ✓ sulfonamidy słabo wchłanialne z p. pok., dz. bakteriostatycznie w jego świetle
 - # sulfoguanidyna, sukcylosulfatiazol, ftalilosulfatiazol
- sulfonadmidy wciąż stos.
 - ✓ sulfasalazyna → sulfapirydyna + 5-ASA (mesalazyna)
 - 5-aminosalicylan (5-ASA) → ↓ akt. PG w j. cienkim
 - dz. bakteriostatyczne, p/zap., imm.-supr.
 - korekcja zab. w-e w jelicie
 - # wsk.: niesw. ch. zap. jelit (CU, LC), RZS, z. Reitera
 - # dz. niep.: ZZJ (brak łaknienia, nudności, bóle brzucha), włókniejące ZP, niedobór IgA, przejściowa niepłodność ♂
 - ✓ mesalazyna – ↓ dz. niep.; olsalazyna – stos. w RZS
 - ✓ zewn.:
 - # sulfanilamid → ropne zak. skóry
 - # sulfacetamid, sulfadikramid – bakteryjne zap. spojówek
 - # sole Ag sulfadiazyny / sulfatiazolu → nadkażenia ran, owrzodzenia, oparzenia, odleżyny
- dz. niep.:
 - ✓ mielodepresja → anemia aplastyczna i hemolityczna, leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia
 - ✓ zab. nerek → oliguria, proteinuria, erytrocyturia, krystaluria

- ✓ odczyny alergiczne – alergia krzyżowa z poch. sulfonilomocznika, diuretykami, NLPZ
→ wysypki skórne, obrzęk stawów i śluzówek, odczyny hipertermiczne, z. S-J
- ✓ ZZJ – ↓ apetyt, nudności, bóle brzucha, biegunki, żółtaczką
- ✓ objawy OUN: bóle głowy, depresja, ataksja, zap. nn. obw.
- p/wsk.: nadwr., niemowlęta, ciąża, niewyd. nerek i/lub wątroby, zab. hematolog., ryzyko reakcji fototox. (opalenie, naświetlenia lampą ksenonową)
- interakcje:
 - ✓ ← (-) znieczulenie msc. (prokaina, tetrakaina), leki zobojętniające (↓ wchł.)
 - ✓ tox. ← (+) NLPZ, alkohol
 - ✓ → (+): poch. sulfonilomocznika, p/zakrzepowe
- inhibitory reduktazy DHF (DHF → THF) – trimetoprim, tetraoksoprim
trimetoprim – łatwiej od sulfonamidów przenika do wnętrza komórek i PMR; teratogeny
wsk.: ZUM Enterobacter, EC, P. mirabilis, CNS; zap. płuc P. carinii
- kotrimoksazol (Biseptol, Bactrim) – trimetoprim + sulfametoksazol (1:5) – bakteriostatyczny
 - ✓ spektrum: EC, SS, P. vulgaris; P. carinii, T. gondii, Brucella, Nocardia, Haemophilus
 - ✓ wsk.: toksoplazmoza, bruceloza, nocardioza, wrzód miękki, dury i paradury, ZUM, zak. odd., prostaty, weneryczne
 - ✓ p/wsk.: uczulenie, uszk. mięszone cewek nerkowych i/lub wątroby, zab. hematolog., ciąża i laktacja, niemowlęta
 - ✓ dz. niep.: alergie skórne (pokrzywka, EM, z. S-J), ZZJ, zab. hematolog., objawy neurolog.
- inne skojarzenia sulfonamidów i inh. reduktazy DHF:
 - ✓ trimetoprim + sulfadiazyna → kotrimazyna (wsk. w ZUM)
 - ✓ trimetoprim + sulfamaksol → kotrifamol
 - ✓ trimetoprim + sulfametrol → kozoltrim
 - ✓ trimetoprim + sulfametapiazyna → kelfiprim
 - ✓ tetraoksoprim + sulfadiazyna
- sulfony – dapson i aldesulfon
- mech. dz. jak sulfonamidy
- spektrum – dz. bakteriostatyczne gł. na prątki (M. leprae, TBC)
- dapson – stos. w leczeniu trądu, oportunistycznych zak. TBC w AIDS, pomocniczo w zak. P. carinii oraz pęcherzowych i autoimm. ch. skóry i CTD (LP, pęcherzyca, pemfigoid, LE, ch. Duhringa), ugryzienia pewnych pajaków (USA)
- dz. niep.:
 - ✓ ZZJ (brak łaknienia, nudności, wymioty)
 - ✓ UN (bóle głowy, bezsenność, parestezje, psychozy, polineuropatia)
 - ✓ alergie skórne, odczyny hipertermiczne, żółtaczką cholestazy
 - ✓ zab. hematolog. (hemoliza → anemia hemolityczna, met-HGB, agranulocytoza)
 - ✓ reakcja Łukasiewicza – Jarischa – Herxheimera – efekt farmakoterapii ch. wywołanych przez prątki i krętki (TBC, trąd, kiła), a także takich jak: dur brzuszny i powrotny, borelioza, bruceloza, leptospiroza, węglik, gorączka Q, ch. Wipple’a
uwolnienie toksyn z zabitych krętków i niedostateczna eliminacja przez wątrobę → ↑ CRP, TNF, IL-6, 8 → gorączka (do 40°C), bóle głowy, dreszcze, bóle kostno-mm., nudności i wymioty, wysypki skórne, ↓ RR, sinica
- p/wsk.: nadwr. na sulfonamidy, anemia, porfiria, ↓ G6PDH, zak. HIV, zab. wątroby / serca / odd.

leki p/TBC

- klasyfikacja
- leki gł. – I linii, bakteriobójcze, ↓ tox.: izoniazyd (INH), rifampicyna (RMP), pirazynamid (PZA), streptomycyna (SM), etambutol (EMB)
- leki uzupełniające – II linii, p/szczepom MDR i mykobakteriozom: cykloseryna, etionamid, kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, PAS, fluorochinolony, rifabutyna, rifapantyna, klofazymina, klarytromycyna
- cz. etiologiczny – M. TBC – bezwzględny tlenowiec, wolny met. (1 podział/20h)
- populacja prątków szybko dzielących się w słabo zasadowym lub obojętnym środowisku zewnątrzkomórkowym, przy dobrym dostępie tlenu – liczna, zachodzą spontaniczne mutacje, podatna na leki bakteriobójcze: INH > SM, RMP
- populacja wolniej dzielących się prątków wewnątrz makrofagów (podziały hamowane przez kwaśne środowisko wewnątrzkomórkowe) – podatne na PZA, RMP, INH
- populacja zamknięta w masach serowatych lub włóknistych – środowisko obojętne, rzadkie podziały – podatne na RMP > INH
- zasady terapii TBC
- skuteczne leczenie p/prątkowe musi być prowadzone ≥2 lekami, na które prątki są wrażliwe, a ≥1 z nich powinien być bakteriobójczy (pierwotna oporność prątków na INH/SM → leczenie skojarzone)
- leczenie musi być kontynuowane przez kilka – kilkanaście m-cy pomimo ustąpienia objawów klinicznych (eliminacja populacji III)
- leczenie 2-fazowe:

- ✓ faza wstępna – intensywna – bakteriobójcza (2-3 m-ce) (INH) → populacja I i II
- ✓ faza kontynuacyjna – wyjąłwiająca (RMP/PZA) → populacja III
- schematy leczenia:
 - ✓ 6-miesięczny: PZA + INH + RMP ± EMB/SM (2 m-ce) → INH + RMP (4 m-ce)
z pomocniczych EMB/SM można zrezygnować przy (-) powiewie płwociny oraz w leczeniu TBC pozapłucnej
 - ✓ nietolerancja PZA → 9-miesięczny: INH + RMP + EMB/SM (3 m-ce) → INH + RMP (6 m-cy)
 - ✓ bez INH: ≥ 9 m-cy; bez RMP: ≥ 18 m-cy
 - ✓ oporność na INH + RMP: 5 leków pozajelitowo przez 6 m-cy → 3 leki przez ≥ 12 m-cy
(łączy czas terapii: 18 – 24 m-ce)
- rozległość zmian w płucach i obecność jam nie wpływa na długość leczenia
- gruźlica pozapłucna leczona jest jak gruźlica płuc, z wyj. chorych na gruźlicę prosówkową, opon MR i kręgosłupa (→ wydłużenie 2. fazy)
- leki mogą być podawane łącznie w jednorazowej dawce dziennej, a w 2. fazie w sposób przerywany 2–3x w tyg.
- główne leki p/prątkowe (tuberkulostatyki)
- izoniazyd (INH) – hydrazyd kwasu izonikotynowego
 - ✓ mech.: dz. bakteriobójcze przez zahamowanie syntezy kwasu mikołowego
 - ✓ dobrze wchł. p.o., przenika do wszystkich tkanek i płynów ciała
 - ✓ dz. niep.:
 - # hepatotox.: hamowanie AT (↑) i karboksylaz, ZW (← (+) wiek, alkohol, RMP, leki p/padaczkowe, halotan);
↓ perystaltyka p. pok.
 - # neurotox.: zubożenie ustroju w wit. B₆ → zap. wielonerowowe (← (+) kacheksja, cukrzyca, alkohol), ↓ synteza GABA, ↓ akt. MAO w OUN (→ zab. afektywne)
 - # nadwr. skóra – z. SLE
 - ✓ p/wsk.: nadwr., anemia, porfirie, granulocytopenia, niewyd. nerek / wątroby, padaczka i inne stany drgawkowe, psychozy, zap. nn.
 - ✓ interakcje:
 - # → (-) CYP → (-): dz. i tox.: fenytoina, karbamazepina, primidon, etosuksimid, BDZ (zwł. diazepam), teofilina, poch. warfaryny; hepatotox. RMP i paracetamolu; tox. OUN cykloseryna i disulfiram; dz. poch. sulfonilomocznika i DTA
 - # wchł. ← (-) leki zobojętniające
 - # z. tyraminowy
 - # → (-) ketokonazol
- rifampicyna (RMP) – z gr. ansamycyn
 - ✓ spektrum: prątki, SA, N. meningitidis, L. pneumophila, HP
 - ✓ mech.: zahamowanie polimerazy RNA zal. od DNA(transkrypcja)
 - ✓ dobrze wchł. po podaniu p.o. (najlepiej na czczo), przenika do wszystkich tkanek i jam; PRM(+) w zap.
 - ✓ dz. niep.:
 - # ZŻJ (brak łąknienia, biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha)
 - # zap. wątroby ← (+) INH
 - # imm.-supr. (↓ transformacja blastyczna limfocytów)
 - # nadwr. → zmiany skórne, z. grypopodobny (gorączka, dreszcze, bóle kostno-mm.), ostra anemia hemolityczna, skaza małopłytkowa
 - # ostra niewyd. nerek / nadnerczy
 - ✓ interakcje:
 - # → (+) CYP → (-): glikozydy naparstnicy, metadon, steroidy (GKS, DTA), poch. kumaryny, poch. sulfonilomocznika, chinina, werapamil, meksyletyna, teofilina, p/padaczkowe, ketokonazol, cyklosporyna, inh. proteazy HIV, opioidy, β-blokery, klofibrat, barbiturany
 - # wchł. ← (-) leki zobojętniające
 - # dz. ← (+) probenecid, kotrimoksazol
 - # → (-): ketokonazol (↔), enalapril
- etambutol (EMB)
 - ✓ mech.: hamowanie przechodzenia kwasów mikołowych do ściany komórkowej
 - ✓ dobrze wchł. po podaniu p.o., nie przechodzi do PMR(-) (zap?) ani przez łożysko
 - ✓ p/wsk.: dzieci (brak oceny ostrości wzroku)
 - ✓ dz. niep.: gł. oftalmotox. – zap. pozagałkowe n. II → ↓ ostrość, daltonizm, obw. ogr. pola widzenia, może prowadzić do trwałej utraty wzroku; hiperurykemia; nadwr.
- pirazynamid (PZA) – poch. nikotynamidu
 - ✓ dz. jedynie w środowisku kwaśnym (II populacja)
 - ✓ dobrze wchł. po podaniu p.o., PMR(+)
 - ✓ dz. niep.: hepatotox., hiperurykemia (↓ wydz. kanalikowe), ZŻJ, nadwr. (gorączka, wysypki skórne, nadwr. skóry na słońce), pogorszenie kontroli glikemii w leczeniu cukrzycy
- streptomycyna (SM) (i.m.) – aminoglikozyd
 - ✓ dz. w środowisku zasadowym, nieakt. wobec populacji II; PMR(-)
 - ✓ dz. niep.:
 - # ototox. (zab. równowagi, zawroty głowy, uszk. słuchu)

nefrotox. – uszk. kanalików z małego stopnia albuminurią i obecnością wałeczków

zab. neurolog. – drętwienie wokół ust

✓ interakcje: ↓ przekaźnictwo nn.-mm. → (+) poch. kurary

• leki uzupełniające

➤ etionamid – poch. izonikotynianu

✓ mech.: zab. syntezy peptydów; akt. jedynie wobec prątków

✓ dobrze wchł. po podaniu p.o. PMR(+)

✓ dz. niep.: ZŻJ, hepatotox.

➤ p-aminosalicylan (PAS)

✓ mech.: podobieństwo do PABA → hamowanie syntezy kwasu foliowego

✓ dz. niep.: ciężkie ZŻJ, odwracalny z. SLE, objawy mononukleozy (gorączka, zmiany skórne, powiększenie węzłów i wątroby), nasilenie NS (sól Na⁺)

✓ interakcje: → ↑ tox. INH

➤ kapreomycyna (CAP, CM) – polipeptyd; dz. niep.: ototox., nefrotox. (↓ GFR, zab. w-e)

➤ aminoglikozydy – kanamycyna (KM), amikacyna

➤ fluorochinolony – gł. ofloksacyna i ciprofloksacyna – ZŻJ, nadwr., objawy OUN

➤ rifabutyna (z gr. rifamycyn) – ZŻJ, hepatotox., nadwr., zab. hematolog. (anemia, leukopenia)

➤ rifapentyna (j. w.) – najdłuższy T_{1/2}

➤ makrolidy (klarytromycyna, azitromycyna) – stos. w mykobakteriozach

➤ klofazymina – gł. p/trądowa; ZŻJ, brunatno-czerwone zabarwienie skóry, krystalizacja → uszk. nerek i narządów mięszzowych

➤ penicyliny – amoksycylina + kwas klawulanowy

• problemy terapeutyczne

➤ ciąża – standardowy schemat 6-miesięczny

teratogenność: EMB, etionamid, fluorochinolony, kanamycyna, kapreomycyna

➤ laktacja – bez przeszkód

➤ ch. nerek – stos. RMP, INH, PZA

p/wsk.: SM, amikacyna, kanamycyna, kapreomycyna

↑ stężenie: EMB, cykloseryna

usuwanie podczas dializy: INH, EMB

schemat w NN: INH + RMP + PZA (2 m-ce) → INH + RMP (6 m-cy)

➤ ch. wątroby – bezpieczne: EMB, SM

hepatotox.: RMP, INH, PZA, PAS, etionamid, rifabutyna

leki p/grzybicze

• klasyfikacja

➤ antybiotyki

✓ polienowe (z gr. makrocyklicznych): amfoterycyna B, nystatyna, natamycyna, hachimycyna → uszk. błony komórkowej

✓ niepolienowe: gryzeofulwina

➤ antymetabolity pirymidyn: flucytozyna

➤ chemioterapeutyki (syntetyczne):

✓ azole – poch. imidazolu i triazolu → hamowanie 14α-demetylasy steroidowej

✓ alliloaminy – naftifina, terbinafina → hamowanie epoksydazy skwalenowej

• antybiotyki p/grzybicze

➤ gryzeofulwina

✓ mech.: hamowanie biosyntezy chityny i RNA

✓ spektrum: dermatofity (Microsporon, Trichophyton, Epidermophyton)

✓ wsk.: zak. grzybicze skóry, włosów i paznokci (← odkładanie w keratynie)

✓ p/wsk.: ciąża, uszk. mięszzowe wątroby

✓ dz. niep.: bóle głowy, ZŻJ (biegunki, nudności, wymioty, zap. jamy ustnej i języka), zmiany skórne, leukopenia, genotox. i mutgenność

✓ interakcje:

→ (+) CYP → (-): NLPZ, DTA, cytostatyki (MTX, antracykliny, alkaloidy, taksoidy)

→ (+) dz. alkoholu

← (-) CYP ← (+) barbiturany

➤ amfoterycyna B (gł. i.v.)

✓ mech.: interakcje ze sterolami błony (ergosterol) → uszk. błony → napływ K⁺ → liza komórki

✓ spektrum: Candida, Histoplasma, Cryptococcus, Blastomyces

✓ wsk.: zak. skóry, grzybice p. pok., jamy ustnej i pochwy, zak. OUN (dooponowo), grzybice narządowe (i.v.)

✓ p/wsk.: nadwr., uszk. wątroby / nerek

✓ dz. niep.: nadwr., hipertermia, bóle głowy, ↓ RR, ZŻJ, zakrzepowe zap. żż., światłowstręt, nefrotox., hepatotox., neuropatia obw., mielodepresja (anemia, leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, eozynofilia)

✓ forma limposomalna (Ambisome) → inkorporacja do fosfolipidów → ↑ stężenia, ↓ nefrotox.

- nystatyna
 - ✓ spektrum: *C. albicans*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Trichophyton*, *Microsporon*
 - ✓ wsk.: grzybice i msc. zak. drożdżakowe
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ (biegunki, nudności, wymioty)
- natamycyna
 - ✓ wsk.: grzybice pochwy, p. pok., jamy ustnej, skóry
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki)
- hachimycyna – dz. p/grzybicze (*C. albicans*, *Trichophyton*) i p/pierwotniakowe (*T. vaginalis*)
- azole
- klasyfikacja:
 - ✓ poch. imidazolu (msc.): ketokonazol, ekonazol, mikonazol, klotrimazol
 - ✓ poch. triazolowe (msc. i ukl.; p/wsk. w ciąży): flukonazol, itrakonazol, worikonazol
- mech.: inh. 14 α -demetylazy sterolowej → zahamowanie syntezy ergosterolu → uszk. błony
- ketokonazol
 - ✓ spektrum i wsk.: grzybice, drożdżycy (*Candida*), zak. *Histoplasma* i *Blastomyces*
 - ✓ p/wsk.: uszk. wątroby
 - ✓ dz. niep.: hepatotox. (uszk. do martwicy włącznie), ZŻJ (brak łaknienia, nudności, wymioty), bóle głowy, bóle w nadbrzuszu, ginekomastia
 - ✓ interakcje: → (-) CYP →
 - # → (+) CsA, RMP; CsA → (-) ketokonazol; RMP → (+) ketokonazol
 - # synergizm z lekami wydłużającymi QT
 - # ↓ tolerancja alkoholu
- mikonazol
 - ✓ wsk.: msc. w zak. skóry i śluzówek o etiologii drożdżakowej i grzybiczej
 - ✓ dz. niep.: reakcje alergiczne
- ekonazol, klotrimazol → drożdżycy, rzęsistkowica pochwy, wyprzenie drożdżakowe, zap. śluzówek
- flukonazol
 - ✓ wsk.: drożdżycy pochwy, śluzówek, jamy ustnej, gardła, zak. skóry, grzybice układowe
 - ✓ p/wsk.: nadwr., ciąża i laktacja
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ (nudności, bóle brzucha), bóle głowy, alergie skórne
- itrakonazol
 - ✓ spektrum – szerokie p/grzybicze i p/drożdżakowe, *Aspergillus*
 - ✓ wsk.: grzybice pow. (skóry, paznokci, jamy ustnej, gardła, pochwy, łupież pstry) i układowe, aspergilozy
 - ✓ p/wsk.: ciąża i laktacja, dzieci
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ (zab. łaknienia, nudności, wymioty, biegunki), bóle głowy
 - ✓ interakcje:
 - ← (-) RMP
 - (+) glikozydy naparstnicy
- worikonazol (Vfend)
 - ✓ spektrum: *Candida* (R na flukonazol), *Aspergillus*
 - ✓ wsk.: terapia zak. przy zab. odporności
 - ✓ dz. niep.: zab. widzenia, odczyny skórne, hepatotox. (↑ AT)
- allilominy – naftifina, terbinafina
- mech.: inh. epoksydazy skwalenowej → zahamowanie syntezy ergosterolu → uszk. błony komórkowej
- wsk.: zak. dermatofitowe skóry i paznokci
- p/wsk.: nadwr., ciąża
- dz. niep.: ZŻJ (brak łaknienia, nudności, biegunki)
- flucytozyna – dz. cytostatyczne
- mech.: antymetabolit pirymidyny → zahamowanie replikacji i transkrypcji → zab. syntezy białka
- spektrum i wsk.: układowe zak. drożdżakowe (*Candida*, *Cryptococcus*)
- p/wsk.: ciąża, uszk. wątroby
- dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty), hepatotox., mielotox. (leuko-, trombocytopenia)
- hydroksystylbamidyna – p/*Blastomyces* i pierwotniakom
- kaspofungina
- mech.: hamowanie syntezy β -D-(1,3)-glukanu → zab. ściany komórkowej
- spektrum i wsk.: odporne zak. *Aspergillus* przy zab. odporności
- dz. niep.: zap. żż., ZŻJ (nudności, wymioty), bóle głowy, zaczerwienienie skóry, gorączka
- inne zw. p/grzybicze dz. msc.: chlormidazol i amoralfina (p/dermatofitom), kwas undecylowy (C₁₁), salicyłowy, benzoesowy, poch. kwasów tiokarbamidowych, poch. benzoamidyny, poch. tiadiazyny

leki p/wirusowe

- leki p/wirusowe dz. na różne stadia replikacji wirusa: wnikanie do komórki, dekapsulację i uwalnianie genomu, transkrypcję, translację, modyfikację posttranslacyjną, montaż komponentów, uwalnianie z komórki
- acyklowir (ACV) (← 6-deoksy-ACV) (Antivir, Virolex, Zovirax)

- mech.: wewnątrzkomórkowa fosforylacja przez kinazę tymidynową HSV → ACP-PPP → blokowanie polimerazy DNA → przedwczesne zakończenie replikacji
- spektrum: herpeswirusy – HSV-1/2, VZV, EBV
- wsk.: pierwotna i nawrotowa opryszczka narządów płciowych, opryszczkowe zap. rogówki, opryszczkowe zap. mózgu, wiatrówka lub półpasiec przy ↓ odporności, ab p/HSV, wczesny okres mononukleozy zak.
- dz. niep.: msc. podrażnienie i zap. żż., niewyd. nerek (← krystalizacja w kanalikach i cewkach), ↑ AT, objawy OUN
- gancyklowir – stos. w zak. CMV w stanach obniżonej odporności
- widarabina
- mech.: fosforylacja → konkurencyjne hamowanie polimerazy DNA
- spektrum: HSV, EBV, HBV, CMV
- wsk.: opryszczkowe zap. rogówki, opryszczkowe zap. mózgu, zak. VZV przy ↓ odporności, WZW-B
- dz. niep.: mutagenność, teratogenność, kancerogenność, mielotok.
- idoksurydyna, triflurydyna – stos. msc. w opryszczkowym zap. rogówki
- rybawiryna
- mech.: hamowanie syntezy nukleotydów G oraz aktywności polimerazy DNA
- spektrum – szerokie: większość wirusów RNA i DNA, szczeg. FLUV-A/B, paragrypa, RABV > HSV, krowianka, MUV, retrowirusy
- wsk.: gorączka Lassa, ŚZP u noworodków
- amantadyna
- mech.: hamowanie dekapulacji i uwalniania genomu wirusowego
- spektrum: FLUV-A
- dz. niep.: dz. cholinolityczne, zab. przeżywalności D-erg. (↑ pobudliwość, zab. snu, omamy, lęk, splątanie)
- rimantadyna – p/FLUV-A
- tromantadyna
- mech.: hamowanie łączenia się elementów białkowych w strukturę kapsydu
- spektrum i wsk.: różne zewn. zak. opryszczkowe (HSV-1/2)
- inhibitory odwrotnej transkryptazy – gł. analogi 2',3'-dideoksynukleozydowe – p/retrowirusowe
- azidotymidyna (AZT) – zidowudyna (Azovir, Combivir, Retrovir)
 - ✓ mech.: fosforylacja przez kinazę tymidynową → AZT-PPP → konkurencyjne hamowanie odwrotnej transkryptazy
 - ✓ spektrum: retrowirusy (HIV-1/2, HTLV)
 - ✓ dz. niep.: ŻŻJ (nudności, wymioty), bóle głowy, zmęczenie, bezsenność, hepatotok. (uszk. wątroby, ↑ agregacja), miopatia, mielotok. (anemia, granulocytopenia, trombocytopenia)
- zalcytabina – p/HIV-1/2
- stawudyna – analog tymidyny; stos. p/HIV-1 R na ACV
- didanozyna – stos. j. w.; dz. niep.: bolesne miopatie, zap. trzustki
- nienukleotydowe inh. odwrotnej transkryptazy – newirapina (Viramune), efawirenz (Stocrin) → niekompetycyjne inh.: bezpośr. wiązanie i zmiana struktury msc. katalitycznego (tylko HIV-1)
- inhibitory proteazy (PI) HIV – sachinawir, indinawir, ritanowir, nelfinawir, amprenawir, lopinawir
- proteaza HIV-1 – proteaza Asp hydrolizująca wiązania Pro-Phe/Tyr, przez co umożliwia tworzenie polipeptydowych składników otoczki białkowej wirusa
- wady: mała lub średnia dostępność biol., silne wiązanie z białkami, duży efekt 1. przejścia (CYP3A4), niewielka penetracja do OUN
- politerapia AIDS – analogi nukleozydów + inhibitory proteazy
np. AZT + 3-TC (dideoksytyacetydyna) + ritonawir; AZT + lamiwudyna + indinawir
- enfuwirtyd (Fuzeon)
→ specyficzne pozakomórkowe wiązanie GP41 HIV-1 → zablokowanie fuzji wirusa z błoną i wniknięcia do wnętrza komórki
- inhibitory neuraminidazy (sialidazy) – analogi kwasu siałowego
- neuraminidaza – GP wytw. przez FLUV-A/B: ułatwia uwalnianie wirusa z komórki, zapobiega tworzeniu się agregatów uwolnionych wirusów oraz inaktywacji przez śluz oskrzelowy, ułatwia przenikanie do nabłonka odd., ↑ wytw. IL-1 i TNF
- zanamiwir – dz. na FLUV-A/B; brak: HSV, CMV, wirusy paragrypy 2 i 3, rinowirusy
- oseltamiwir – najnowszy; może powodować dyspepsję
- pranobeks inozyny
- dz. immunostymulujące
- stos. w profilaktyce zak. górnych dróg odd. u chorych na AIDS
- dz. niep.: ŻŻJ (dyspepsja, nudności, wymioty), hiperurykemia
- INF-α
- dz. cytotox., p/wirusowe i imm.-mod.
- wsk.: WZW-B/C, kłyciny kończyste (HPV), mięsak Kaposiego (HHV-8), białaczka włochatokomórkowa (rodzaj CLL)

leki p/pasożytnicze

- leki p/pierwotniakom, robakom, stawonogom – lista:
- leki p/zimnicze: chinina, chlorochina, hydroksychlorochina, pirymetamina, meflochina, halofatryna
- leki p/pełzakowe: emetyna, dehydroemetyna, metronidazol, tinidazol, broksychinolina, chlorochina, flefamid, diloksanid, nimorazol, ornidazoleksnidazol, paromamycyna
- leki p/lambliowe (p/giardiowe): furazolidon, mepakryna
- leki p/rzęsistkowe: chlorchinaldol, natamycyna, polikrezulen, tenonitrozol
- leki p/leiszmaniozowe: pentamidyna, allopurinol, amfoterycyna B, paromomycyna
- leki p/świdrowcowe: spirogermanium
- leki p/przywrowe: stibofen, stibokaptat, lukanton, miridazol, metrifonat, oksamnichina, prazikwantel, chlorochina, bitionol, heksylrezorcynol, emetyna
- leki p/tasiemcowe: niklozamid, mepakryna, prazikwantel, oksamnichina, paromomycyna, heksylrezorcynol, dichlorofen
- leki p/nicieniove: piperazyna i poch., pyrantel, pyrwinum, mebendazol, tiabendazol, albendazol, befenium, bitoskanat, dietylkarbamazyna, lewamizol
- leki p/stawonogowe: krotamiton, lindan, benzoesan benzylu, tiocyjanooktan izobornylu

leki p/pierwotniakowe

- leki p/zimnicze
- zimnica – malaria ← zarodziec: Plasmodium vivax, P. malariae, P. falciparum;
 - ✓ ch. ma charakter przewlekły i nawracający
 - ✓ codzienna / czwartaczka (P. malariae) / trzeciaczka (P. vivax) / złośliwa – tropikalna – napady niereg. (P. falciparum)
 - ✓ postać: wstrząsowa / cholerozowa / czerwinkowa / mózgowa
- chinina
 - ✓ dz. na schizonty (postaci krwinkowe)
 - ✓ wsk: p/P. falciparum i przy R na chlorochinę
 - ✓ p/wsk.: zab. laryngolog. (dzwonienie w uszach), zap. n. II, zab. psychiczne, przebyta śpiączka, zab. rytmu (AF)
 - ✓ dz. niepożądane: szum i dzwonięcie uszami, bóle i zawroty głowy, upośledzenie widzenia, nudności i wymioty, zab. słuchu; ogólnie – zab. neurologiczne
 - ✓ podawana w skojarzeniu z tetracyklinami
- chlorochina – poch. aminochinoliny
 - ✓ spektrum: P. vivax, P. falciparum
 - ✓ wsk.: prof. na obszarach występowania endemicznego
 - ✓ p/wsk.: agranulocytoza, RZS, SLE, wiek dziecięcy, leki hemolityczne, niedobór G6PDH lub NADH, ciąża, alergiczne ch. skóry
 - ✓ dz. niepożądane: ZŻJ (brak łaknienia, wymioty, bóle brzucha), leukopenia, anemia hemolityczna (↓ G6PDH), met-HGB (↓ NADH), odwrócenie lub obniżenie załamka T, poszerzenie z. QRS, oo. oczne (zamglenie, zab. akomodacji), dzwonięcie w uszach i upośledzenie słuchu
 - ✓ oo. przedawkowania: bóle głowy, drgawki, NZK
- hydroksychlorochina
 - ✓ dz. na postaci krwinkowe (schizonty)
 - ✓ wsk. i spektrum: ostre napady zimnicy o etiologii P. vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum
 - ✓ p/wsk.: zmiany siatkówki, ograniczenie pola widzenia, wiek dziecięcy, ciąża, łuszczyca, porfiria, zab. wątroby lub leki hepatotoks., ch. alkoholowa, ↓ G6PDH
 - ✓ dz. niepożądane i oo. przedawkowania: bóle głowy, senność, zab. widzenia, zapaść CV z NZK
 - ✓ interakcje: nie stosować z hepatotoks. preparatami Au, lekami p/NT i p/zakrzepowymi
- meflochina
 - ✓ dz. na schizonty
 - ✓ spektrum: skuteczna we wszystkich postaciach
 - ✓ mech.: uszk. błony komórkowej zarodźca
 - ✓ dz. niepożądane: nudności, wymioty, oo. psychotropowe
 - ✓ interakcje: ↓ skuteczność szczepionki p/durowej, ↑ met. kwasu walproinowego
 - ✓ p/wsk.: napady padaczkowe i zab. psychiczne, zab. wątroby lub nerek, ciąża i laktacja
- halofatryna
 - ✓ dz. na schizonty P. falciparum
 - ✓ p/wsk.: ciąża i laktacja
 - ✓ dz. niepożądane: ZŻJ (nudności, biegunka, bóle nadbrzusza), świąd, wysypka, ↑ AT
- pirymetamina ← diaminopirymidyna
 - ✓ mech.: antagonistą kwasu foliowego – inhibitor reduktazy DHF
 - ✓ wsk. i spektrum: ciężka toksoplazmoza, P. carinii, czerwinka, P. falciparum, P. vivax, P. malariae
 - ✓ w dz. p/zarodźcowym wykazuje synergizm z sulfonamidami

- ✓ p/wsk.: alergia, anemia megaloblastyczna, zab. nerek lub wątroby, niedobór folianów (← zab. wr. lub niedożywienie)
- ✓ dz. niepożądane:
 - ❖ anemia megaloblastyczna, trombocytopenia, leukopenia
 - ❖ oo. neurolog. i psychotropowe (ból i zawroty głowy, nieborność ruchowa, napady drgawek, bezsenność, depresja)
 - ❖ zap. skóry i śluzówki języka
 - ❖ zab. rytmu serca
 - ❖ krwiomocz
- leki p/pełzakowe i p/rzęsikowe
- pełzakowica (amebiasis) ← pełzak gł. *Entamoeba histolytica*
 - ✓ postać jelitowa, czerwona pełzakowa – przypomina czerwonkę bakteryjną; powikłania: ropne zap. wątroby i płuc; ciężka biegunka amebowa częste krwawe stolce
 - ✓ postać skórna ← szerzenie pooperacyjne lub bezpośrednie
- emetyna – alkaloid korzenia wymiotnicy (*Cephaelis ipecacuanha*)
 - ✓ wsk.: najczęściej stosowany lek we wszystkich postaciach pełzakowicy
 - ✓ droga podania: s. c. / i. m.
 - ✓ dz. niepożądane: toksyczność wobec CVS, OUN, u. nn. – mm.
 - ✓ p/wsk.: ciąża, ch. serca, nerek, u. nn. – mm.
- metronidazol – z gr. nitroimidazoli
 - ✓ spektrum: pełzak (*E. histolytica*), rzęsistek jelitowy (*L. intestinalis*), rzęsistek pochwy (*T. vaginalis*), nicień – risza (*D. medinensis*)
 - ✓ wsk.: wszystkie postaci pełzakowicy z wyjątkiem bezobjawowych nosicieli (tu dijdohydroksychinolina) tj. zak. wewnątrzjelitowe, zap. śluzówki szyjki macicy lub nadżerka, rzęsikowica cewki moczowej, ostra pełzakowica z ropniem wątroby
 - ✓ dz. niepożądane: ZŻJ (nudności, wymioty, brak łaknienia, ból i skurcze brzucha), ból i zawroty głowy, ostry metaliczny smak, obłożenie języka, zap. języka i/lub jamy ustnej, zab. ruchowe, parestezje, pokrzywka, świąd, zap. pęcherza
 - ✓ interakcje: reakcja disulfiramopodobna
 - ✓ p/wsk.: ciąża i laktacja
- broksychinolina – p/pełzakowa
- chlorochina + poch. emetyny – j. w.
- klefamid
- dehydroemetyna
 - ✓ wsk.: wszystkie postaci pełzakowicy tkankowej: ostra p. jelitowa, ciężkie postaci p. okrężnicy, wątroby, postaci poza p. pok.
 - ✓ dz. niep.: ból miejscowy, ZŻJ
- nitroimidazole
 - ✓ diloksanid – poj. u bezobjawowych nosicieli cyst *E. histolytica*
 - ✓ nimorazol – pełzakowica, rzęsikowica, giardaza, angina P – V
 - ✓ ornidazol – pełzakowica jelitowa i poza-, rzęsikowica ZUM, giardaza
 - ✓ seknidazol – pełzakowica jelitowa i wątrobowa, rzęsikowica
 - ✓ tinidazol – j. w., lamblioza, angina P – V, nieswoiste zap. pochwy
- paromomycyna – aminoglikozyd; wsk.: czerwona pełzakowata, lek p/tasiemczy, wyjałowienie jelit przed zabiegami op., śpiączka wątrobowa
- giardaza = lamblioza ← *Giardia s. Lamblia intestinalis*
- furazolidon (Nitrafurazodonium) – spektrum: *G. intestinalis*, *T. vaginalis*; interakcje: inhibitor MAO
- mepakryna – poch. akrydyny
 - ✓ wsk. / spektrum: *Giardia*
 - ✓ p/wsk.: zab. psychotyczne, uszk. wątroby, ciąża
 - ✓ dz. niepożądane: zab. ośrodkowe (pobudzenie, psychoza), żółtawe zabarwienie skóry i moczu
- rzęsikowica pochwy (*trichomoniasis vaginae*) ← wiciowce *Trichomonadidae*
- chlorchinaldol
 - ✓ spektrum: b/bakteryjny, p/grzybiczy, p/pierwotniakowy, szczególnie G(+), *C. albicans* *T. vaginalis*
 - ✓ wsk.: bakteryjne, rzęsikowe i grzybicze zap. pochwy
- natamycyna – spektrum: p/grzybiczy, *T. vaginalis*
- polikrezulen
 - ✓ spektrum: p/bakteryjny, p/rzęsikowy, hemostatyczny
 - ✓ wsk.: nadżerki cz. pochwy i kanału szyjki macicy, nadżerki lub brodawczaki cewki moczowej, stany zap. dolnego odcinka dróg rodnych
- tenonitrozol
 - ✓ spektrum: *C. albicans*, *T. vaginalis*
 - ✓ wsk.: ZUM, zak. weneryczne
 - ✓ dz. niepożądane: nudności, wymioty, brak łaknienia, żółtawe zabarwienie gałek ocznych

- leishmanioza ← wiciowce Leishmania
- postaci: wrzód orientalny, zak. skóry i śluzówek (espunda), leishmanioza trzewna (ch. kala-azar)
- leishmanioza skórna (Nowego Świata) – poj. lub mn. owrzodzenia na odkrytych miejscach skóry, często sięgające głęboko do śluzówek
- postać skórna (Starego Świata) – owrzodzenia suche (miasta) lub wilgotne (wsie)
- leishmanioza trzewna (ch. kala-azar) ← *L. donovani*; hepatosplenomegalia, czarna barwa skóry, anemia
- leczenie: allopurinol, amfoterycyna B, paromomycyna, pentamidyna
- pentamidyna
 - ✓ spektrum: świdrowce (*T. brucei gambienses* et *rhodesienses*), *Leishmania*, *P. carinii*
 - ✓ mech.: zab. syntezy DNA, RNA i białek
 - ✓ wsk.: wzięwie w AIDS jako prof. *P. carinii*, leishmanioza skórna i trzewna (i. v., i. m.), śpiączka frykańska ze świdrowcami we krwi lub chłonce, trypanosomoza
 - ✓ dz. niepożądane: ból w miejscu podania, zab. oddechu, silne bóle głowy, hipotensja, hipo- / hiperglikemia
 - ✓ interakcje: nie stosować łącznie z lekami nefrotoks.
- trypanosomoza ← świdrowce (*T. brucei gambienses* et *rhodesienses*, *T. cruzi*)
- śpiączka afrykańska – trypanosomoza afrykańska
 - ✓ rodezyjska – postępująca, źle rokująca, wczesne uszk. OUN
 - ✓ gambijska – powolniejszy przebieg, późniejsze uszk.
- ch. Chagasa – trypanosomoza amerykańska ← *T. cruzi*
 - ✓ → uszk. kardiomiocytów → kardiomiopatia
 - ✓ uszk. neuronów zwojów autonomicznych p. pok. → rozszerzenie przęłyku i okrężnicy
- spirogermanium – org. zw. Ge
 - ✓ mech.: hamowanie syntezy DNA, RNA i białek
 - ✓ wsk.: CTH npl, RZS, malaria, ch. Chgasa
 - ✓ dz. niepożądane: odwracalne oo. neurotox. i pneumotox.

leki p/organizmom wielokomórkowym

- robaki: płazińce (Platyhelminthes), obleńce (Nemathelminthes) – nicienie (Nematoda), pierścienice (Annelides), wrzęchy (Pantastomida)
- płazińce: przywry (Trematoda) → schistosomatozy; tasiemce (Cestoidea)
- tasiemce i nicienie – zak. przez p. pok. lub skórę
- leki p/przywrom
- klasyfikacja:
 - ✓ org. zw. Sb: stibofen, stibokaptat
 - ✓ poch. tiosantanu: lukanton
 - ✓ poch. nitrotiazolu: niridazol
 - ✓ poch. chinoliny: prazikwantel, oksamnichina
- mech.: hamowanie fosfofruktokinazy (PPK) → zab. met. beztlenowego
- dz. niepożądane zw. Sb: martwica przy podaniu poza i. v., nudności, biegunki, odczyny alergiczne, bóle mm. – stawowe, bradykardia, spłaszczenie lub odwrócenie załamekó T
- stibofen – p/S. mansonii, haematobium, japonicum
- stibokaptat – gł. p/S. haematobium
- lukanton – p/S. haematobium, mansonii
 - ✓ mech.: zab. RNA → zab. biosynteza enzymów
 - ✓ czynny metabolit: hykanton
 - ✓ p/wsk.: wiek dziecięcy
 - ✓ dz. niepożądane: zab. pokarmowe, OUN, uszk. wątroby
- niridazol – p/S. haematobium, mansonii, ameby [poza]jeltowe, nicienie
 - ✓ mech: zab. gospodarki węglowodanowej (↓ glikogen)
 - ✓ dz. niepożądane: nudności, brak łaknienia, biegunki, bóle mm. – stawowe, tachykardia, uszk. wątroby → zab. OUN (lęk, niepokój, omamy, drgawki)
- nowoczesne leki p/przywrom
 - ✓ metrifonat – p/S. haematobium; zw. fosforoorg. → hamowanie ChE → oo. niepożądane znosi atropina
 - ✓ oksamnichina – p/S. mansonii; obniżenie progu drgawkowego → p/wsk. w padaczkę
 - ✓ prazikwantel
 - ❖ spektrum: *Schistosoma*, tasiemce
 - ❖ dz. niepożądane: biegunka, zawroty głowy, skórne odczyny alergiczne
 - ✓ chlorochina – p/zimnicza, p/motylicy wątrobowej, przywrze chińskiej i płucnej
 - ✓ bitionol – p/ 3 w/w oraz tasiemcom; → ~ ZZJ
 - ✓ heksylrezorcynol – p/motylicy wątrobowej
 - ✓ emetyna – p/pełzakowa, p/motylicy wątrobowej i przywrze płucnej
- leki p/tasiemcom (osobniki dojrzałe w p. pok.)
- klasyfikacja:

- ✓ poch. chlorosalicylanu – niklozamid
- ✓ barwniki akrydynowe – mepakryna
- ✓ heksylrezorcynol
- ✓ paromomycyna
- niklozamid
 - ✓ spektrum: t. nieuzbrojony, karłowaty, bruzdogłowiec szeroki
 - ✓ mech: hamowanie cyklu beztlenowego wytwarzania ATP
- dichlorofen – j. w., większa toksyczność
- mepakryna – rzadko stosowana; wiele dz. niepożądanych: depresja szpiku (anemia aplastyczna, agranulocytoza), przewlekłe dermatozy, przebarwienia skóry i dziąseł, zab. OUN
- prazikwantel – spektrum: t. uzbrojony, nieuzbrojony, karłowaty, bruzdogłowiec szeroki
- oksamnichina
- paromomycyna (aminoglikozyd) – spektrum: t. uzbrojony i nieuzbrojony
- leki p/nicieniom
- piperazyna i poch. (adypinian)
 - ✓ mech.: porażenie mm. przez polaryzację miocytów naśladując endogenne neuroprzekaznik lub neuromodulator hamujący
 - ✓ spektrum: owsiki, glista
- pyrantel – poch. pirymidyna
 - ✓ mech. blok depolaryzujący → porażenie mm.; hamowanie ChE
 - ✓ spektrum: j. w. oraz tęgoryjce
 - ✓ interakcje: nie kojarzyć z piperazyną (przeciwstawne mech.dz.)
- pyrwinum – barwnik cyjaninowy; p/owsikom i węgorzowi jelitowemu
- poch. benzimidazolu
 - ✓ mebendazol
 - ❖ mech.: hamowanie wchłaniania glukozy → ↓ ATP
 - ❖ spektrum: owsiki, glista, tęgoryjce, włosogłówka, węgorz jelitowy, tasiemiec karłowaty
 - ✓ tiabendazol
 - ❖ spektrum: węgorz jelitowy, włosogłówka, owsiki, glista
 - ❖ dz. niepożądane: nudności, zawroty głowy, odczyny alergiczne, krystaluria, hematuria, hipertermia
 - ✓ albendazol – spektrum: obleńce (glista, tęgoryjec, owsik, włosogłówka, węgorz), płazińce – tasiemce
- befenium – amina IV-rz.
 - ✓ mech.: częściowy antagonist ACh → porażenie mm.
 - ✓ spektrum: tęgoryjce, glista
 - ✓ dz. niepożądane: dyspepsja
- bitoskanat – p/tęgoryjcom; dz. niep.: dyspepsja
- dietylkarbamazyna – p/filariom i glistom
- lewamizol – w. tiazolowy
 - ✓ mech.: porażeni mm.; dodatkowo immunostymulacja
 - ✓ spektrum: glista, tęgoryjec
- stawonogi pasożytnicze: wesz ludzka i łonowa (~ wektor R. provazekii), pchły (dżuma i tularemia), komary (żółta febra, pierwotniaki, nicienie), świerzbowiec ludzki, śwędzik jesienny, nużeniec, kleszcze (borelioza z Lyme)
- leki p/świerzbowe: salicylany, S, mydło potasowe
- krotamiton – p/świerzbowy i p/świądowy
- lindan (heksachlorocykloheksan; Jacutin) – p/wszom i świerzbowi; dz. niepożądane: zab. krążenia, bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, duszność, drgawki, uszk. wątroby
- tiocyjanotan izobornylu – p/wszom i gnidom
- benzoesan benzylu (Novoscabin) – p/wszom i świerzbowi

CHEMIOTERAPIA P/NOWOTWOROWA

- zasady i wyjątkowe cechy chemioterapii p/npl:
 - możliwie jak najszybsze rozpoczęcie terapii
 - terapia wielolekowa, nietypowa kumulacja dz. i dz. niep. (→ monitorowanie stężeń)
 - częste kojarzenie z radioterapią
 - stosowanie największych dopuszczalnych dawek, terapia pulsowa, chronofarmakoterapia
 - możliwa wybiórczość, uwzględnianie wpływu na cykl komórkowy
 - docelowo maksymalne zniszczenie npl
 - oznaczenie fenotypu / genotypu w kontekście enzymów metabolizujących cytostatyki: metylotransferaza tiopuryny (TMT), dehydrogenaza dihydropirydyny (DPD)
- warunki kwalifikacji do chemioterapii:
 - przewidywany okres przeżycia ≥ 2 m-ce
 - stan ogólny – $< 40^\circ$ w skali Karnofsky'ego ($\geq 40 \rightarrow$ niezdolność do samodzielnej egzystencji)
 - ↓ masy ciała w ostatnich 3 m-cach $\leq 15\%$, albuminy $> 18\%$, LEU > 4000 , PLT > 120 tys., HCT $> 30\%$

- wydolność nerek i wątroby; wiek (miażdżyca znacznie ↑ ryzyko)
- dz. niep.:
- mielodepresja → pancytopenia → niedotlenienie, ↑ podatność na zak., skaza krwotoczna (przerwane terapii przy PLT < 80 tys. lub LEU < 2000)
- uszkodzenie nabłonków → wypadanie włosów, zap. i owrzodzenie śluzówek, w tym uszk. śluzówek p. pok. (przewlekły niezżyt żołądka, efekt emetogeny – znacznie nasilone wymioty)
- uszk. immunologicznie kompetentnych komórek układu chłonnego → efekt imm.-supr. – ↑ ryzyko zak.
- zab. miesiączkowania, uszk. gamet – efekt kastracyjny (♀ przejściowy ♂ pot. trwałe)
- dz. mutagenne – onkogenne i teratogenne (ciążą wsk. ≥ 2 lata po zakończeniu)
- efekt fibroblastyczny – stwardnienie tk. łącznej, zwłóknienie płuc
- efekt kardiotox. – zab. rytmu, cechy niedotlenienia / uszk. miokardium
- nefrotox. i hepatotox. (włącznie z marskością polekową)
- neurotox. – parestezje, polineuropatia (→ niedrożność jelit)
- TLS → ↑ K⁺, ↑ {P}, hiperurykemia (→ dna, nefrotox.)
- zaostrzenie MS, padaczki, ch. psych.; neuroretinitis, rumień skórny
- klasyfikacja chemioterapeutyków i wpływ na cykl komórkowy:
- nieswoiste – niespecyficzne dla fazy
- swoiste, niszczące komórki w cyklu: alkilujące, antybiotyki cytostatyczne (wyj.)
- swoiste, niszczące komórki w określonej fazie cyklu:
 - ✓ faza M – alkaloidy barwinka, ligandy, taksoidy
 - ✓ faza G₁ – asparaginaza
 - ✓ faza S – antymetabolity i analogi, hydroksykarbamid, prokarbazyna
 - ✓ faza G₂ – amsakryna, bleomycyna, mitoksantron, inh. topoizomerazy I, razoksan
- leki alkilujące
- mech.: posiadają zdolność przyłączania swoich wysoce reaktywnych rodników do licznych grup nukleofilowych w cząsteczkach biol. czynnych substancji (kwasy nukleinowe, białka, GAG), powodując wielostronne zakłócenie podstawowych procesów życiowych komórki; są to związki swoiste dla cyklu, ale nie dla fazy; dz. najsilniej w fazie S
 - ✓ białka – gr. karboksylowe, aminowe, sulfhydrylowe, hydroksylowe, imidazolowe
 - ✓ kwasy nukleinowe: azot pierścienia zasad purynowych, zasady pirymidynowe; rozluźnienie wiązania z C₅ → depurynacja → rozpad łańcucha gł.; zw. wielofunkcyjne (≥ 2 gr.) → tworzenie mostków G-G
- klasyfikacja
 - ✓ poch. iperytu azotowego: chlormetyna, cyklofosfamid (CP; imm.-supr.), ifosfamid, trofosfamid, chlorambucil, melfalan
 - ✓ etyloiminy: trietylenomelamina, heksylmetylmelamina, tiotepa, triazykwon
 - ✓ estry kwasu sulfonowego: busulfan
 - ✓ poch. nitrozomocznika: karmustyna, lomustyna, semustyna, fotemustyna, bendamustyna, steptozocyna (p/insulinoma); dodatkowo hamują niektóre enzymatyczne etapy syntezy kwasów nukleinowych; PMR(+)
 - ✓ triazemy: dakarbazyna, temozolomid PMR(+)
 - ✓ inne: cisplatyna (CDDP), karboplatyna, aksaliplatyna, pipobromen (p/czerwienicy)
- antymetabolity kwasu foliowego i zasad azotowych, analogi nukleozydów
- mech.: kompetycyjne hamowanie reakcji metabolicznych (antymetabolity) lub wbudowywanie zamiast metabolitu w miejsce jednostki budulcowej niezbędnej do prawidłowych procesów życiowych (analogi)
- swoistość fazowa – faza S
- antagoniści kwasu foliowego – gł. metotreksat (MTX)
 - ✓ mech.: konkurencyjne blokowanie reduktazy DHF (dehydrogenazy THF) dzięki podobieństwu i powinowactwu, często tw. nieodwracalnego połączenia
 - ✓ przenika do jam zawierających płyn wysiękowy
 - ✓ wsk.: npl, łuszczyca, imm.-supr. (RZS)
 - ✓ dz. niep.: nefrotox., hepatotox. (zap., marskość), zap. naczyń krwionośnych, skóry i śluzówek, dyspepsja, wypadanie włosów, mielodepresja, neurotox. (zwł. po podaniu dokanałowym)
 - ✓ interakcje
 - # (+) słabe kwasy ↓ wyd. nerkowe (salicylany, sulfonamidy, probenecid, cefalotyna, penicylina)
 - # (+) wypieranie z poł. z białkami ← salicylany, sulfonamidy, fenytoina, fenylbutazon
 - # (-) ← (-) CYP ← (+) gryzeofulwina
 - ✓ inne: edatreksat, trimetreksat (synergizm z 5FU), raltitreksed (hamowanie syntetazy tymidylowej)
- antagoniści pirymidyn
 - ✓ 5-fluorouracyl (5FU)
 - 5-dUMP → hamowanie syntetazy tymidylowej
 - FUTP → wbudowanie do RNA → hamowanie fosfatazy uracylowej
 - ✓ floksurydyna, tegafur
 - ✓ p.o. fluoropirymidyny: kapecitabina (eniluracyl + FU), UFT (uracyt + tegafur), SI (tegafur + 2 inhibitory); uracyt i inh. – met. przez DPD
- antagoniści puryn

- ✓ 6-merkaptopuryna (6MP) ← azatiopryna (imm.-supr.)
 - # synergizm z allopurinolem (inh. oksydazy ksantynowej)
 - # met. przez TMT ← (-) poch. aminosalicylanu (5-ASA – mesalazyna, sulfasalazyna)
- ✓ tioguanina
- analogi nukleozydów → hamowanie polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej
 - ✓ PMR(+): cytarabina, kładrybina, pentostatyna (G₁, S, G₀)
 - ✓ inne: fludarabina, gemcytabina, azacytydina
- inhibitory topoiizomerazy I – kamptotecyna i poch.: topotekan i irinotekan (synergizm z cisplatiną)
- specyficzność fazowa – faza G₂
- topoiizomerazy DNA to jądrowe enzymy odp. za kontrolę, zachowanie, modyfikacje i topologię struktury DNA w czasie replikacji i transkrypcji poprzez likwidowanie wewn. naprężeń
 - ✓ I – niesw. dla cyklu (stała akt.), przecina 1 nić, niezal. od ATP → lepszy punkt uchwytu
 - ✓ II – największa akt. w log wzroście, obecna w dużych ilościach tylko w szybko rosnących npl, przecina 1 lub 2 nici, zal. od ATP
- antybiotyki cytostatyczne
- mech.: wiązanie z DNA → stres oksydacyjny → rozrywanie DNA → zablokowanie replikacji
- związki swoiste tylko dla cyklu (wyj.: bleomycyna, mitoksantron – G₂)
- antracykliny – budowa zbliżona do tetracyklin
 - ✓ mech.: wiązanie i rozrywanie DNA oraz inh. topoiizomerazy II
 - ✓ stres oksydacyjny → uszk. błon komórkowych, kardiotox. (niemiarowość, niewyd.)
 - ✓ I gen. – doksorubicyna, daunorubicyna
 - # dz. niep.: mielodepresja, kardiotox., hepatotox., wypadanie włosów
 - # interakcje:
 - fenobarbital → ↑ transformacja i wydalanie (-)
 - cymetydina, alkilujące (CP, streptozocyna), MTX → ↑ dz. (+)
 - ↑ temp. → ↑ tox.
 - glikozydy naparstnicy, kardioksan (chelatacja wewn.-kom. Fe) → ↓ dz. kardiotox.
 - ✓ II. gen. (↓ tox.) – aklarubicyna, epirubicyna, idarubicyna, mitoksantron, pirarubicyna
- inne antybiotyki
 - ✓ daktinomycyna → mielodepresja, dyspepsja, wypadanie włosów
 - ✓ plikamycyna = mirtamycyna → uszk. wątroby → skaza krwotoczna
 - ✓ blomycyna (BLM) – z gr. glikopeptydów; spec. dla G₂; nie uszk. szpiku, ale prowadzi do zwłóknienia płuc ← (+) GKS
 - ✓ peplomycyna
 - ✓ mitomycyna – mech. dz. jak 2-funkcyjne leki alkilujące
- alkaloidy indolowe barwinka różowatego
- mech.: zniekształcenie wrzeciona podziałowego → zab. rozmieszczenia chromosomów w płaszczyźnie równikowej → zahamowanie cytokinezy w stadium metafazy – dz. antymitotyczne, swoiste fazowo – faza M
- przedstawiciele:
 - ✓ winkrystyna (VCR) – neurotox. (neuropatia obw., zab. czucia, ↓ siła mm., hiporefleksja)
 - ✓ winblastyna (VBL) – j. w., mielodepresja, dyspepsja
 - ✓ windezyzna, winorelbina
- interakcje: tox. ← (-) CYP3A4 ← (-): ketokonazol, itraconazol, CsA, nifedypina
- taksoidy – paklitaksel, docetaksel
- mech.:
 - # hamowanie depolimeryzacji mikrotubul (stabilizacja) → hamowanie reorganizacji sieci
 - # indukcja polimeryzacji mikrotubul → zab. rozdziału wrzeciona podziałowego
- specyficzność fazowa – faza M
- dz. niep.: mielotox., neurotox., hepatotox., zab. CVS, dyspepsja, łysienie, odwracalne reakcje skórne, reakcje nadwr., z. retencji płynów
- interakcje:
 - ✓ → ↑ kardiotox. antracyklin, mielotox. cisplatin
 - ✓ dz. ← (-) CYP3A4 ← (+): leki p/drgawkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina)
 - ✓ nadwr. ← (-): premedykacja GKS i p/H_{1/2}
- ligandy – poch. podofilotoksyny – etopozyd, tenipozyd
- mech.: hamowanie przejścia fazowego G₂ → M (specyficzność fazowa – M)
- dz. niep.: mielotox., dyspepsja, łysienie, alergie, zab. CVS, neurotox.
- enzymy – asparaginaza, pegaspargaza (↑ T_{1/2}, ↓ tox.)
- mech.: rozkład Asn do Asp i NH₃ → hamowanie cytokinezy komórek pozbawionych syntetazy Asn
- swoistość fazowa – faza G₁
- dz. niep.: hepatotox., nefrotox., OZT, zab. OUN

- hormony
- GKS – prednizon, prednizolon, deksametazon, hydrokortyzon
→ limfocytoliza
→ ↑ hemopoeza (leczenie powikłań samego npl oraz radio- i chemioterapii)
- hormony płciowe
 - ✓ estrogeny (dietylstilbestrol, etinyloestradiol, fosfestrol) – npl prostaty, piersi (po menopauzie)
 - ✓ antyestrogeny (tamoksyfen, raloksyfen) – npl piersi
 - ✓ progestageny (medroksyprogesteron, megestrol) – npl trzonu macicy
 - ✓ androgeny (testosteron, metylo testosteron, drostalonon) – npl piersi (przed menopauzą)
 - ✓ antyandrogeny (cyproteron, flutamid, anandron)
 - ✓ analogi GnRH (goserelina, leuprorelina, buserelina, triptorelina)
 - ✓ inh. aromatazy – zaaw. npl piersi po menopauzie
 - # I gen. – aminoglutetimid
 - # II/III gen. – formestan, anastrozol, letrozol, worozol, eskemestan
- inne leki
- hydroksykarbamid (spec. – S) – inhibitor reduktazy rybonukleotydydowej
- prokarbazyna (spec. – S) – dz. mutagenne, onkogenne, teratogenne
- mitotan (zbliżony do DDT) – zab. OUN, uszk. wzroku
- razoksan – zab. przejścia G₂ → M
- bizantren – wbudowywanie do DNA
- tretinoina – ↑ apoptoza, różnicowanie
- miltefosyna – uszk. błon biol.
- inne: altretamina (heksametylmelamina), amsakryna, eliptynium
- nowe leki p/npl
 - ✓ inhibitory matrix metaloproteiny – marimastat, batimastat, prinomastat
→ ↓ inwazja, unaczynienie i angiogeneza
 - ✓ modulatory przekazu sygnałów – inhibitory kinaz Tyr – ZD1839 (↓ EGF-R), STI571
- immunoterapia
- czynna
 - ✓ swoista – szczepionki p/npl, np. Silgard p/ca szyjki macicy
 - ✓ nieswoista:
 - # IFN- α , α_{2a} , α_{2b} – mięsak Kaposiego, białaczka włochatokomórkowa, CML mielocytowa w fazie przewlekłej, ca jasnokomórkowy nerki +meta, CTCL, NHL typu grudkowego, MM1 II^o, MM2, rakowiak; (β_{1a} , β_{1b} – p/MS)
 - # IL-2 (Aldesleukin) – meta ca jasnokomórkowego nerki, MM1 (IL-11 (Oprelvekin) – leczenie trombocytopenii po cytostatykach)
- bierna – ab p/npl
 - ✓ rituksimab (Mabthera; ab p/CD20 B) – NHL grudkowe
 - ✓ trastuzumab (Herceptin; mab hum. p/EGF-2-R = HER-2, mediator ADCC) – ca piersi +meta przy amplifikacji genu lub nadekspresji rec.
 - ✓ cetuksimab – p/EGF-R
 - ✓ alemtuzumab (Mabcampath; mab p/GP CD52; akt. C i ADCC) – CLL
 - ✓ bewacizumab (Avastin; mab p/VEGF) – ca okrężnicy / odbytnicy

ŚRODKI ODKAŻAJĄCE I ANTYSEPTYCZNE

- różnice:

środek odkażający	środek antyseptyczny
zabija formy wegetatywne	niszczy lub hamuje rozmnażanie
bakteriobójczy	bakteriobójczy lub –statyczny
do przedmiotów martwych	do skóry i żywych tkanek

- oporność drobnoustrojów na w/w środki: priony > spory > prątki > małe wirusy bezosłonkowe > G(-) > grzyby > duże wirusy bezosłonkowe > G(+) > wirusy osłonkowe (HIV, HBV)
- kwasy i zasady
- kwas octowy (Acidum aceticum) 3 – 6 % - środki spożywcze
- kwas mlekowy (Acidum lacticum) – do przepłukiwania pochwy
- kwas borowy (Acidum boricum) i jego sole – płukanie worka spojówkowego, zwalczanie pleśniawek u dzieci
- kwas benzoowy (Acidum benzoicum) i jego sole – artykuły spożywcze; drażni śluzówkę Ż, przez co nasila wrzody
- kwas salicylowy (Acidum salicylicum) – antyseptyczny i keratolityczny → grzybicze zak. skóry
- kwas p-hydroksybenzoowy (C₁₋₃ estry) i sole – konserwacja preparatów farmaceutycznych kosmetyków
- kwas undecylenowy i sole – dz. p/grzybicze
- środki utleniające – tlen atomowy (O) i związki uwalniające go
- ozon (O₃) – uzdatnianie wody wodociągowej; drażni śluzówki
- H₂O₂ (Hydrogenim peroxydatum)
 - ✓ 3 % (woda utleniona) – dezynfekcja ran

- ✓ 30 % (perhydrol) – oczyszczanie kanałów zębowych, rozjaśnianie włosów
- kwas nadoctowy (Acidum peroxyaceticum) 0,3 % – niskotemperaturowe odkażanie sprzętu medycznego (endoskopy, hemodializatory)
- KMnO_4 (Kalium hypermanganicum) – p/bakteryjny
- chlorowce i ich poch.
- jod (I) i jodofory
 - ✓ jod – dz. szybkie i silne, roztwory (jodyna 7 – 10 %) do odkażania skóry, otoczenia ran, pola operacyjnego, w grzybicach skóry
 - ✓ jodofory – kompleksy wielkocząsteczkowych zw. org., do odkażania skóry i przedmiotów
 - ✓ jodowany poliwinylpirolidon = powidon 10 % - przedoperacyjne mycie rąk, rany oparzeniowe i inne, płukanie i odkażanie pochwy
- chlor (Cl) i chlorofory
 - ✓ chlor – p/bakteryjny, p/wirusowy, p/pierwotniakowy, uzdatnianie wody wodociągowej
 - ✓ chlorofory – odkażanie wody, przedmiotów, pomieszczeń i urządzeń sanitarnych
 - ✓ podchloryn wapnia – wapno chlorowane + Ca(OH)_2 – odkażanie urządzeń sanitarnych, odchodów, zak. materiałów
 - ✓ podchloryn sodu + NaOH = antyformina – przemywanie martwiczych kanałów zębowych
 - ✓ chloraminy (chlorowane kwasy sulfonowe) – odkażanie przedmiotów i pomieszczeń (10 %) oraz rąk (1 – 2 %)
 - ✓ halozon – odkażanie wody pitnej w warunkach polowych, przedmiotów i powierzchni
- alkohole
 - etanol (EtOH) – p/bakteriom, wirusom, grzybom; synergizm: chlorheksydyna, detergenty kationowe, heksachlorofen
 - izopropanol → przekrwienie głębiej położonych tkanek – preparaty do nacierań o dz. rozgrzewającym
- aldehydy
 - mrówkowy – gazowy i w roztworach (Formaldehydum solutum 40 %) – odkażanie przedmiotów i pomieszczeń, nie nadaje się do odkażania skóry ze względu na drażnienie śluzówki dróg odd. oraz dz. uczulające
 - metenamina = urotropina – sole w kwasem migdałowym lub hipurowym – p/ZUM
 - glutarowy – dobry do odkażania narzędzi i endoskopów (brak korozji)
 - o-ftalowy – zbliżony do w/w
- fenole
 - fenol (Acidum carbolicum) – znaczenie historyczne, ew. dewitalizacja miazgi zębowej
 - krezol, lizol, kreolina – odkażanie przedmiotów, pomieszczeń, podłóg, urządzeń sanitarnych, dołów kloaczych
 - heksachlorofen – p/G(+) – obecnie jako środek konserwujący
 - triklosan – p/G(+) – mydła p/bakteryjne, płyny do odkażania skóry, środek konserwujący
 - rezorcynol → dermatologia
 - kreoizat, gwajakol – leki wykrztuśne
- metale ciężkie (Hg, Ag, Zn, Ag, Cu) i ich sole
 - Hg
 - ✓ HgCl_2 – sublimat – roztwór 0,1 %
 - ✓ oksycyjanek rtęci (Hydrargyrum oxycyanatum), amidochlorek rtęci
 - ✓ tiomersal, nitromersal, azotan i octan fenylortęciowy – środki konserwujące w preparatach farmaceutycznych
 - Ag → dz. ściągające i żrące na tkanki
 - ✓ AgNO_3 (0,1 %) – gł. p/G(+) – skóra, śluzówki, rany (pobudza ziarninowanie) – w tym oparzeniowe, brodawki młodzieńcze ($\text{AgNO}_3 + \text{KNO}_3$ → przyżeganie)
 - ✓ zw. org. (0,5 – 2 %) – śluzówki nosa, worka spojówkowego, cewki, pęcherza
- surfaktanty – zw. powierzchniowo czynne
 - anionowe (mydła) – środki zwilżające myjące i piorące
 - kationowe (aminy IV-rz.) – środki antyseptyczne i odkażające; odkażanie przedmiotów i pomieszczeń; np. chlorek benzalkonium (przeplukiwanie pęcherza i cewki, odkażanie rąk i narzędzi), chlorek benzetonium, chlorek cetylpirydinium, chlorek metylobenzetonium
 - niejonowe
- barwniki – anilinowe i akrydynowe
 - fiolet krystaliczny (Pyocyaninum coeruleum) – gł. G(+) i grzyby; odkażanie powierzchniowych uszk. naskórka i śluzówek, ropne zak. skóry i śluzówek, grzybice i drożdżyce
 - zieleń brylantowa – odkażanie powierzchniowych uszk. powłok
 - fuksyna zasadowa – grzybie skóry
 - etakrydyna – rywanol – odkażanie skóry i śluzówek jamy ustnej i gardła, powierzchniowe uszk. powłok
- poch. 8-hydroksychinolini – zak. bakteryjne i grzybicze skóry
 - dz. niepożądane: SMON – uporczywa biegunka, zab. czucia, bóle, osłabienie mm., zab. widzenia do ślepoty włącznie
 - chlorchinaldol – bakteryjne i grzybicze zak. śluzówek
 - oksychinol – odkażanie śluzówek, środki plemnikobójcze
- biguanidy

- chlorheksydyna – gł. p/G(+) – odkażanie skóry przed zabiegami op., odkażanie rąk i ran, trądzik, gronkowcowe zak. skóry, odkażanie śluzówki jamy ustnej, narzędzi i przedmiotów
- alheksyna
- tlenek etylenu – wyjaławianie przedmiotów wrażliwych na temp.
- mupirocyna – stosowana wyłącznie miejscowo: liszajec zak., wtórnie zakażone urazowe uszk. skóry, eradykacja nosicielstwa gronkowca w jamie ustnej i nosowej

AUN

- podstawy
- podział UN:
 - ✓ somatyczny (zwierzęcy, animalny, dowolny) – zaopatrzenie mm. szkieletowych
 - ✓ wegetatywny (roślinny, trzewny, mimowolny, autonomiczny – AUN) – zaopatrzenie mm. gładkich i trzewi
- cechy AUN:
 - ✓ ośrodki wegetatywne nie są rozmieszczone równomierne, lecz grupują się tylko w pewnych odcinkach osi mózgowo – rdzeniowej, a wychodzące z nich nn. wegetatywne w zawiły sposób rozprzestrzeniają się po organizmie, unerwiając nieraz liczne metamery
 - ✓ dwuneuronowa droga odśrodkowa, ulegająca przerwaniu w odpowiednim zwoju poza OUN: ośrodek → neuron p/zwojowy (rdzenny, ACh-erg.) → zwój autonomiczny → neuron z/zwojowy (szary, NA-erg. lub ACh-erg. → narząd docelowy
 - ✓ podział na 2 przeciwstawne dz. części:
 - ❖ PS⁺:
 - # jądra: śródmózgowie, opuszka, cz. krzyżowa rdzenia k. (S₂₋₄)
 - # zwoje: rzęskowy, skrzydłowo-podniebienny, uszny, podszczękowy, podjęzykowy, miedniczny
 - ❖ S⁺:
 - # jądra: słupy boczne rdzenia k. (C₇-L₃)
 - # pień współczulny
 - # zwoje przedkręgowce: słoneczny, kręzkowy górny i dolny, gwieździsty, szyjny środkowy i górny
 - ❖ ponadto: cz. jelitowa (krótkie łuki odruchowe) oraz włókna trzewno – czuciowe
- zwoje autonomiczne („małe mózgi”):
 - ✓ umożliwiają zwielokrotnienie unerwienia narządów wykonawczych
 - ✓ zjawiska zachodzące w zwojach: dywergencja, transformacja siły i rytmu pobudzeń, zmiana pobudliwości po poprzednim pobudzeniu, ułatwienie pobudzenia, sumowanie przestrzenne i czasowe, okluzja, zwolnienie przewodzenia, inne zjawiska właściwe dla OUN
- efekторы: mm. gładkie narządów i naczyń, miokardium, gruczoły, tk. tłuszczowa, rec. neurony
- transmitery i rec.:
 - ✓ ACh-erg.: p/zwojowe, większość z/zwojowych PS⁺ (rec. M); płytk motoryczna (rec. N), zwoje AUN i OUN (rec. M + N)
 - ✓ NA-erg.: większość z/zwojowych S⁺
- nadwrażliwość poodnerwieniowa (prawo odnerwienia) – po wyłączeniu zaopatrujących narząd wykonawczy włókien wegetatywnych staje się on bardziej wrażliwy na odp. rec.

układ przywspółczulny (PS⁺)

- przekaźnictwo ACh-erg.
- transport choliny do neuronu ← (-) hemicholinum
- acetylacja (cholina + octan → Ac-transferaza cholinowa → Ac-cholina = ACh)
- zamykanie w pęcherzykach synaptycznych ← (-) wezamikol
- pob. neuronu → egzocytoza pęcherzyków ← (-) toksyna botulinowa
- wiązanie z rec. ← antagoniści ACh (leki nie depolaryzujące)
- rozkład (AChE) ← inh. AChE
- mod. przekaźnictwa:
- toksyna botulinowa → porażenie wiotkie mm.
 - ✓ łańcuch lekki – Zn-metaloproteaza → hydroliza VAMP (synaptobrewina), SNAP25, syntaksyna
 - ✓ łańcuch ciężki – wiązanie z gangliozydami błony presynapt.
- toksyna tężcowa → ↓ uwalnianie Gly z neuronów rdzeniowych → porażenie spastyczne
- α-latrotoksyna → wiązanie z neureksynami błony → gwałtowne opróżnienie pęcherzyków synaptycznych
- rec.:
- muskarynowe (M) (synapsy wolne – mm. gładkie, gruczoły, serce (M))
 - ✓ należą do gr. metabotropowych, zw. z akt. białek G
 - ✓ podtypy:
 - # M₁ – OUN, neurony obw. (zwoje weg.), Ż (komórki okładzinowe)
 - # M₂ – miokardium, zakończenia presynapt. w OUN i na obwodzie

M₃ – gruczoły (ślinowe, potowe, oskrzelowe), mm. gładkie trzewi i naczyń

M_{4,5} – niektóre struktury OUN

✓ mech. dz.:

M_{1,3,5} → G_{q/11} → (+) PLC → IP₃/DAG → Ca²⁺ (→ Ca²⁺/CaM), PKC → fosforylacja białek → zamknięcie kanałów K⁺ → depolaryzacja (sEPSP) → skurcz mm., wydz. gruczołów

M_{2,4} → G_{i/s} → (-) AC → ↓ cAMP → otwarcie kanałów K⁺ i zamknięcie Ca²⁺ → hiperpolaryzacja (sIPSP) → (-) chrono-, inotropizm

➤ nikotynowe (N) (synapsy szybkie – zwoje (N_n), płytki motoryczna (N_m))

✓ rec. błonowe (α) jonotropowe – tw. kanały jonowe (5 segmentów m₂)

✓ budowa pentameryczna: α₂βγδ; znaczna heterogenność (8α, 3β); tkanki embrionalne i odnerwione mm.: γ → ε (↓ czas otwarcia, ↑ przewodność)

✓ mech.: przyłączenie 2 ACh → zmiany konformacyjne → otwarcie kanałów Na⁺ i Ca²⁺ → depolaryzacja (fEPSP) → przewodnictwo zwojowe, uwalnianie katecholamin z nadnerczy

rec.	lokalizacja	agonista	antagonista	efekt dz.
M ₁	OUN (kora, hipokamp), zwoje, kom. okładzinowe	ACh, oksotremoryna	atropina, pirenzepina, telenzepina	depol. zwojów, pob. OUN, ↑ wydz. Ż, ↑ perystaltyka
M ₂	serce, zak. presynapt. nn., mm. gładkie	ACh	atropina, tripitramina	hiperpol (sIPSP), ↓ czas pot. czynn., (-) chrono/ino
M ₃	gruczoły, mm. gładkie, śródbłonek		atropina, darifenacyna	↑ wydz. gruczołów, skurcz mm. gładkich, NO → wazodylatacja
N _n (α ₂ β ₂ , α ₃ β ₃)	neurony z/zw., niektóre zakończenia presynapt., nadnercza, OUN	nikotyna, DMPP, epibatydyna, trimatafan	nikotyna, TMPP, D-tubokuraryna, α-bunarotoksyna	depolaryzacja w neuronie z/zw., uwalnianie katecholamin
N _m (α ₂ βγδ)	płytki motoryczna			depolaryzacja → skurcz mm.

• cholinomimetyki, parasympatykomimetyki

➤ są to leki pob. rec. M i przez to układ PS⁺; zaliczamy tu samą ACh oraz jej estry; ACh działa stosunkowo krótko, gdyż po uwolnieniu jest szybko rozkładana przez esterazy cholinowe (cholinoesterazy – ChE); natomiast estry ACh są hydrolizowane wolniej (metacholina) lub w ogóle nie są rozkładane (karbachol, betanechol); ponadto są bardziej hydrofilne (→ słabo wchłaniają się p.o. i przenikają do OUN)

✓ ChE swoista – acetylo-ChE = AChE – błona postsynapt. synapsy ACh-erg., zakończenia neuronów ACh-erg., RBC

✓ ChE nieswoista – pseudo-ChE, butyrylo-ChE = BChE – mózg, skóra, wątroba, mm. gładkie p.pok., surowica; → hydroliza leków (np. prokaina, propanilid, suksametanium, esmolol, rabeprazol)

➤ dz.:

✓ CVS: M → ↑ prąd K⁺ w układzie bodźcowo-przewodzącym, ↓ wolny prąd Ca²⁺ w miokardium → hiperpolaryzacja, ↓ kurczliwość przedsionków, ↓ przewodzenie AV (→ blok cz. / całkowity; leczenie napadowego częstoskurczu nadkomorowego)

glikozydy naparstnicy, rec. chol. w zatoce szyjnej → uwalnianie ACh przez X →

→ M → NO → cGMP → wazydilatacja → ↓ RR → odruchowo ↑ S⁺ \ → silne pob. S⁺ z ↑ RR

→ uwalnianie katecholamin z rdzenia nadnerczy → ↑ S⁺ / maskujące dz. PS⁺

✓ RS: M → bronchokonstrykcja, ↑ wydz. śluzu

✓ GIT: ↑ wydz. gr. ślinowych, Ż, jelitowych, trzustki, ↑ perystaltyka

✓ oko: skurcz m. zwieracza źrenicy (→ mioza), skurcz m. rzęskowego (→ ↑ akomodacja, ↑ odpływ cieczy wodnistej do kanału Schlemma → ↓ IOP)

➤ cholinomimetyki bezpośrednie → agonizm M

✓ alkaloidy poch. naturalnego: pilokarpina, muskaryna, arekolina (M/N)

✓ metacholina – wsk.: atonia jelit i pęcherza np. pooperacyjna, napadowy częstoskurcz przedsionkowy, diagnostyka zatrucia atropiną (?), dz. prokinetyczne (?)

✓ betanechol – wsk.: atonia jelit i pęcherza, dz. prokinetyczne (?)

✓ kabrachol (M/N) – wsj.: jaskra z wąskim kątem przesączania (dospojówkowo)

✓ pilokarpina

wsk.: jaskra (dospojówkowo), zap. tęczówki (na przemian z cholinolitykami → zapobieganie zrostom tęczówki i soczewki), z. Sjögrena, kserostomia po radoterapii, diagnostyka braku śliny, diagnostyka mukowiscydozy (jontoforeza pilokarpinowa)

p/wsk.: MIC, hipertyreoz (nadkomorowe zab. rytmu), ch. wrzodowa, astma oskrzelowa

dz. niep.: potliwość, ślinotok, skurcze jelit, bronchospazm, nudności, wymioty, biegunka

✓ muskaryna

gł. znaczenie toksykologiczne (muchomor czerwony, strzępiaki, lejkówki, gołąbek ceglasty)

objawy (½-1 h): ślinotok, łzawienie, nudności, wymioty, ból głowy, zab. widzenia, kolka jelitowa, biegunka,

bronchospazm, bradykardia, ↓ RR (objawy wstrząsu)

leczenie: siarczan atropiny (i.m.)

✓ arekolina – w jaskrze (rzadko); weterynaryjny lek przeczyszczający p/robaczy

➤ cholinomimetyki pośrednie → inh. ChE → ↑ dz. endogennej ACh

✓ odwracalne b. krótko dz. (5 – 15 min) – edrofonium – wsk.: diagnostyka miastonii (i.v. → ↑ siła mm.), napadowy częstoskurcz nadkomorowy

✓ odwracalne krótko dz.

fizostygmina (½ – 1 h) – naturalny alkaloid, PMR(+); wsk.: jaska (dospojówkowo), zatrucia cholinolitykami (atropina, neuroleptyki – poch. fenotiazyny (CPZ), TLPD) i etanolem, AD

neostygmina (p.o., s.c., pozajelitowo) (½ – 2 h) – wsk.: leczenie miastonii, przerwanie znieczulenia poch. tubokuraryny, atonia jelit i pęcherza

piryostygmina (p.o., s.c., i.m.) (~ 6 h) – profilaktyka zatruc gazami bojowymi

ambenonium (6 – 7 h) – wsk.: miastenia, atonia pęcherza i jelit

distygmina (do 24 h, max. 8 – 9 h) – wsk.: miastenia i atonie pooperacyjne

demekarium – wsk. w jaskrze

takryna (4H-aminoakrydyna; hepatotox.), donepezil, riwastygmina, galantamina, metrifonat (nudności, wymioty, biegunka, bezsenność) – terapia AD

✓ nieodwracalne – gł. org. estry {P} (zw. fosforoorg.), tw. trwałe kompleksy z cz. estrową ChE

→ nagromadzenie dużych ilości ACh → przekąźnictwo nn.-mm., zwojowe, OUN → potliwość, ślinienie, łzawienie, ↑ wydz. oskrzelowe i bronchospazm, ↑ wydz. Ż – jelitowe, ↑ perystaltyka, bradykardia, ↓ RR, mioza, zab. akomodacji, ↓ IOP

→ dz. 2-fazowe na zwoje: pob. → blokada zwojów weg. → ↑↓ źrenica, ↑↓ RR, blok depolaryzacyjny → drżenia włókienkowe mm.

→ dz. 2-fazowe na OUN PMR(+): pob. (drgawki) → depresja (utrata przytomności, niewyd. odd.)

znaczenie toksykologiczne: pestycydy (zw. fosforoorg.), insektycydy (karbaminiany), bojowe zw. paralityczno-drgawkowe (tzw. gazy G – sarin, cyklosarin, soman, tabun)

wsk.: jaska (dospojówkowo) – fluostygmina, ekotiofat (do 100 h), paraokson, fluorofosforan diizopropylu (DFP)

leczenie ostrego zatrucia: zmycie skóry i śluzówek mydłem, kontrola odd., płukanie Ż wodą z węglem aktywowanym, siarczan atropiny (i.m., i.v.), reaktywatory AChE – oksymy (pralidoksym, obidoksym; i.v.; p/wsk. przy zatruciu karbaminianami), preparat Serum-ChE, p/drgawkowe (diazepam, suksametonium), unikanie zw. dz. depresyjnie na OUN (barbiturany, opioidy, aminofilina, neuroleptyki)

• cholinolityki, parasympatykolityki

➤ są to konkurencyjni antagoniści rec. M₁; zaliczamy do nich naturalne alkaloidy tropanowe oraz ich syntetyczne III i IV-rz. poch.

➤ dz. i wsk.:

✓ cz. blokada zwojów weg. i przekąźnictwa nn.-mm.

✓ CVS:

brak znacznego wpływu na RR

małe dawki → antagonizm M₁ → pob. M₂ → bradykardia (↓ 4-8/min)

większe dawki → antagonizm M₂ WZP → tachykardia (↑ 30-40/min)

(+) chrono-, dromotropizm → wsk.: blok AV II° Wenkebacha, zatrucie glikozydami naparstnicy, bradykardia zatokowa w przebiegu zawału serca, bradykardia i omdlenia zw. z nadwrażliwością zatok szyjnych

✓ gruczoły: ↓ wydz. gr. potowych, Ż, w jamie ustnej (ślinowe), nosowo-gardłowej, krtani i oskrzelach (zapobiega odruchowemu kurczowi krtani przy drażniącym znieczuleniu wziewnym)

✓ mm. gładkie:

Ż: ↓ kinetyka Ż, perystaltyka j. cienkiego i okrężnicy (→ zaparcia); wsk.: biegunki (+ opioidy), nadmierne ślinienie w ch. Parkinsona i zatruciu metalami ciężkimi

słabe dz. spazmolityczne na pęcherzyk i drogi żółciowe

rozkurcz moczowodów i pęcherza – wsk.: skurcze w ZUM, anuria w spastycznym porażeniu poprzecznym

✓ RS: bronchodylatacja, ↓ wydz.; wsk.: astma, POChP (ipratropium)

✓ oko: mydriaza, fotofobia, zab. akomodacji (↓; cykloplegia), ↑ IOP; wsk.: diagnostyka okulistyczna, zap. rogówki i tęczówki (na przemian z cholinomimetykami); p/wsk. w jaskrze

✓ OUN: niepokój, pobudzenie, zab. orientacji, omamy, stany majaczeniowe, objawy psychotyczne; hioscyjamina: uspokojenie, senność, amnezja, ↓ proc. uczenia się i pamięci / pobudzenie, euforia, niepokój, omamy, delirium; wsk.: ch. Parkinsona (↓ akinezyja, sztywność, drżenia), ch. lokomocyjna (↓ nudności, wymioty, ślinienie), diagnostyka AD (tropikamid)

✓ termoreg: dzieci (↑ wr. na cholinolityki) – hipertermia do 43°C

➤ p/wsk.: przerost prostaty, jaska zap., zwężenie odźwiernika, megacolon toxicum, colitis ulcerosa, atonia lub niedrożność porażenna jelit, przebywanie w wysokich temp.

➤ dz. niep. (niesel.): suchość w jamie ustnej, ↓ akomodacja, fotofobia, tachykardia, zatrzymanie moczu

- zatrucie
 - ✓ objawy zatrucia cholinolitykami wyst. po spożyciu pewnych roślin (pokrzyk wilcza jagoda (*A. belladonna*), bielun dzieżdzierzawa (*D. stramonium*), lulek czarny (*H. niger*), lulecznica krańska) oraz po lekach: p/H, neuroleptykach (poch. fenotiazyny), TLPD (triptylina, amitriptylina)
 - ✓ objawy: suchość w jamie ustnej i górnych drogach odd., suchość i zaczerwienienie skóry, tachykardia, tachypnoe, zatrzymanie moczu, agresja, zab. pamięci, dezorientacja, omamy, splątanie, drgawki, śpiączka, hipertermia
 - ✓ leczenie: płukanie \bar{Z} + węgiel aktywowany, osmotyczny środek przeczyszczający, salicylan fizostygminy (i.v.), kofeina (dz. pobudzające), diazepam (p/drgawkowo), zacewnikowanie pęcherza (zapobiegnięcie pęknięciu)
- zw. naturalne – alkaloidy tropanowe
 - ✓ atropina – podstawowy lek ratujący życie w zatruciach inh. AChE i grzybami zaw. muskarynę; wykazuje powinowactwo do rec. M, ale nie ma akt. wewn., dlatego skuteczniej blokuje skutki dz. krążących cholinomimetyków niż sama wpływa na pob. PS⁺; przenika do OUN (PMR(+))
 - ✓ hioscyamina = skopolamina
 - # przenika do OUN (PMR(+)) i wywiera dz. depresyjne → senność, amnezja, farmakolog. „kafan bezpieczeństwa”
 - # wsk.: profilaktyka ch. lokomocyjnej (p.o., TTS)
- zw. syntetyczne
 - ✓ poch. IV-rz.
 - # słabo wchłanialne p.o. i dospojówkowo, PMR(-)
 - # dz. niep.: ↓ RR, impotencja, antagonizm N → niewyd. odd.
 - # hioscyana (p.o., p.r., i.m.) – dz. jak naturalna hioscyamina (↓ skurcze mm. p. pok., dróg żółciowych i moczowych), jednak bez depresyjnego wpływu na OUN; wsk.: stany spastyczne p. pok., diagnostyka radiolog. ch. p. pok.
 - # homatropina → silna blokada zwojów; wsk.: diagnostyka okulistyczna, stany spastyczne p. pok.
 - # eukatropina, dibutolina – stos. w okulistyce (eukatropina nie zab. akomodacji)
 - # propantelina (p.o., i.m.), metantelina → dodatkowa blokada zwojów; dz. spazmolityczne
 - # ipratropium, tiotropium, oksitropium – poch. hioscyaminy, PMR(-); → ↓ wydz. śliny i oskrzelowego, bronchodylatacja, tachykardia, brak hamowania nabłonka rzęskowego; wsk.: POChP > astma (pozajelitowo, np. wziewnie)
 - # inne spazmolityczne: adyfenina (p.o., s.c.), oksyfenonium, oksyfenocyklamina, difemanil, izopropamid
 - ✓ poch. III-rz. – PMR(+) → dz. ośrodkowe; wsk.: stany spastyczne p. pok., dróg żółciowych lub moczowych, ch. Parkinsona
 - ✓ selektywni antagoniści rec. M
 - # M₁ – pirenzepina, telenzepina – PMR(-); wsk.: ch. wrzodowa, POZO; nie wywierają dz. niep. char. dla innych zw. stos. w ch. wrzodowej
 - # M₂ – tripitramina
 - # M₃ – darifenacyna (stos. w IBS), himbacyna, heksahydrosiladifenidol
 - # M₄ – tropikamid (dospojówkowo); stos. w diagnostyce AD

układ współczulny (S⁺)

- układ S⁺ – z. neuronów poch. z rogów bocznych rdzenia k. (Th-L₃), zwojów przykręgowych i NA-erg. włókien z/zwojowych; podlega kontroli pnia mózgu
- rec. (wszystkie rec. układu S⁺ należą do nadrodziny metabotropowych zw. z białkami G)
- rec. α
 - ✓ α₁ → skurcz mm. gładkich, szczeg. naczyń i zwieraczy
 - α₁ → G_{p/q} → PLC → IP₃/DAG → ↑ Ca²⁺ (+ CaM), PKC → fosforylacja białek
 - α_{1A} → gł. otwarcie kanałów Ca²⁺ typu L
 - α_{1B}, α_{1C} → gł. uwalnianie Ca²⁺ z magazynów wewnątrzkomórkowych (ER) (α_{1C} – większa akt. wewn.)
 - ✓ α₂ → hamowanie funkcji neuronów
 - α₂ → G_i → (-) AC → ↓ cAMP → (-) cAMP-K → defosforylacja białek; otwarcie kanałów K⁺ (?)
 - # autorec. → ↓ uwalnianie NA z neuronów i ↓ ich akt. bioelektryczna
 - # heterorec. → ↓ uwalnianie innych neurotransmiterów (np. ACh, 5-HT)
- rec. β
 - ✓ dz.: β → G_s → (+) AC → ↑ cAMP → (+) cAMP-K → fosforylacja białek
 - ✓ rozmieszczenie:
 - β₁ – serce ((+) chrono, dromo, ino), skurcz mm. naczyń i p. pok
 - β₂ – rozkurcz mm. oskrzeli, naczyń, układu moczowego, jelit, śledziony, macicy; serce (+) chrono
 - β₃ – tk. tłuszczowa (→ lipoliza), rozkurcz mm. jelit, dróg żółciowych, prostaty
 - β₄ – układ przewodzący serca, tk. tłuszczowa, okrężnica
 - ✓ relatywnie niewielki rozmiar fragmentu transbłonowego → łatwa adaptacja (agonista → reg. w dół, antagonist → reg. w górę)
 - # uncoupling – odwracalne zahamowanie zdolności wiązania agonisty, proces szybki (min), zw. z fosforylacją

białek, nie zmienia gęstości rec.

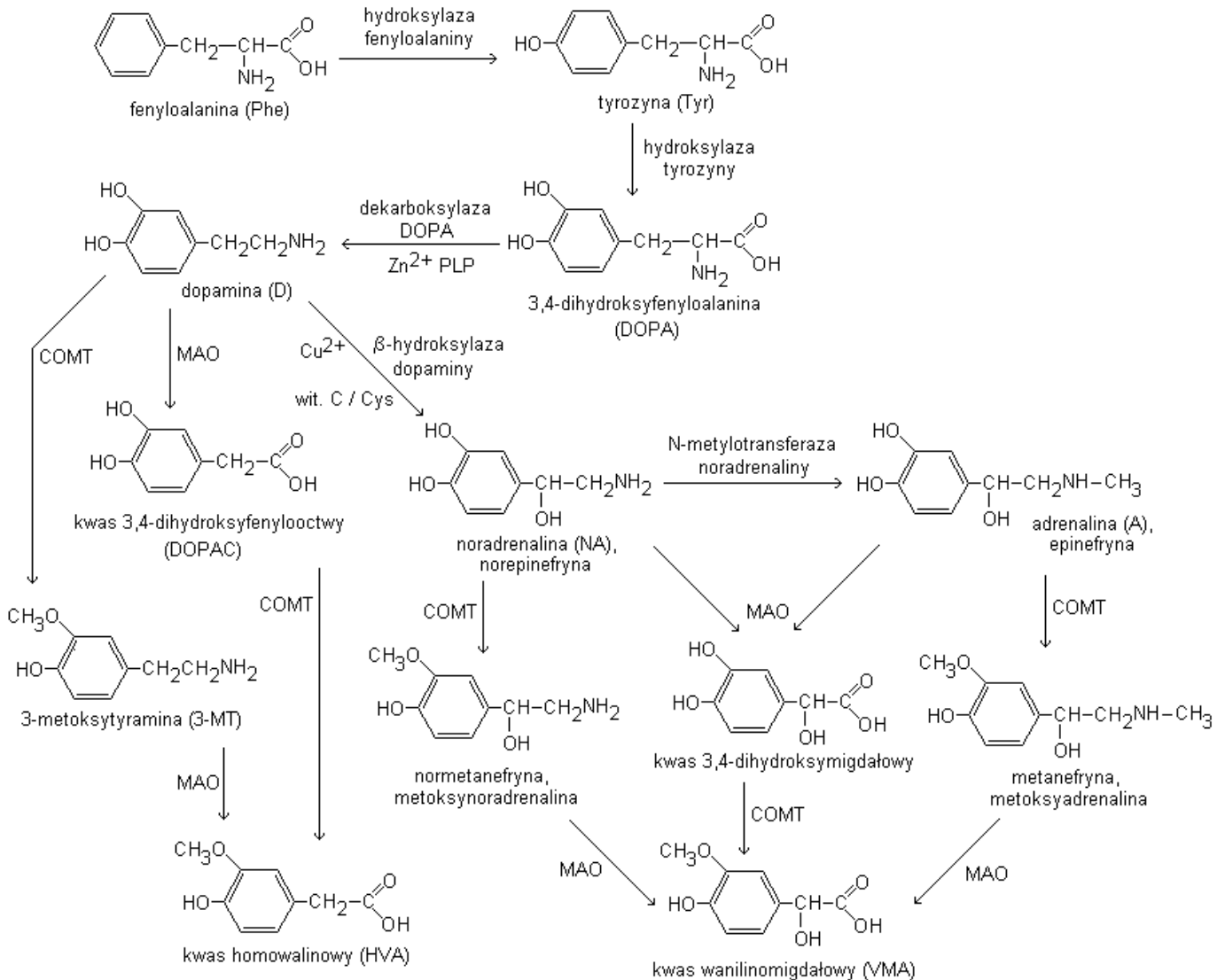
reg. w dół – nieodwracalna utrata rec. i ich ekspresji, proces wolny (h)

✓ interakcje:

$\beta_2 \leftarrow (-)$ cholinomimetyki (M) (mech. molekularny)

\uparrow ekspresja i gęstość, \downarrow desensytyzacja $\beta \leftarrow (-)$ GKS

• metabolizm katecholamin:



• sympatykomimetyki i adrenomimetyki (pojęcie węższe)

➤ podział:

✓ bezpośrednie – dz. bezp. na rec. – naturalne katecholaminy (A, NA, D → agonizm α i β → zł. dz.) i ich syntet. poch., agoniści (np. fenylefryna, metoksamina, dobutamina)

✓ pośrednie – dz. poprzez mod. dz. endogennego przekaźnika (\uparrow uwalnianie, \downarrow wychwyt, \downarrow katabolizm; np. tyramina, efedryna, amfetamina)

➤ zależność budowy i dz.:

✓ agonizm α i β zal. od obecności gr. hydroksylovych w pozycjach 3 i 4

✓ dołączenie rodniików alkilowych do gr. aminowej zwiększa agonizm β ; wraz ze wzrostem rodniika maleje α -selektywność

✓ gr. hydroksylovowe w pozycjach 3 i 5 → β_2 -selektywność (np. terbutalina)

✓ mod. pierścienia aromatycznego → brak agonizmu β

✓ \downarrow liczba gr. hydroksylovych przy pierścieniu → \uparrow dz. ośrodkowe (np. amfetamina)

➤ A (wydz. z rdzenia nadnerczy) → α , $\beta_1 > \beta_2$

→ β_1 → (+) ino, chrono → \uparrow RR (gł. skurczowe), \uparrow CO LK

odruch z barorec. → (-) chrono (szczeg. na szczycie wzrostu RR)

→ α_1 , $\beta_{1,2}$ → wazokonstrykcja małych naczyń skóry i nerek, wazodylatacja łożyska mm. i wątroby, umiarkowany skurcz żż. → \uparrow powrót żylny → \uparrow CO

małe dawki (0,04 – 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) → β → rozkurcz niektórych łożysk → \downarrow RR

średnie i duże dawki → α → wazokonstrykcja, RR (\uparrow p skurczowe + \downarrow p rozkurczowe)

→ β_2 → dz. spazmolityczne (oskrzela, p. pok. z wyj. zwieraczy, macica podczas ciąży i porodu)

→ $\beta_{2,3}$ → dz. met.: ↑ glikemia, mleczany, FFA, ↑→↓ K^+ (wątroba → krew → mm.)

wsk. (s.c., i.m.): wstrząs, ONK, astma oskrzelowa, ostre reakcje alergiczne, hipoglikemia, pomocniczo przy defibrilacji (migotanie drobnofalowe → grubofalowe – podatne na defibrilację elektryczną), pomocniczo w znieczuleniu msc., msc. w zap. zatok (↓ obrzęk → opróżnienie zatok)

dz. niep.: zab. rytmu, ↑↑ RR (→ wylew śródczaszkowy), zab. odd., bóle głowy, drżenia mm.

- NA (neurotransmitter z/zwojowych włókien S^+) → $\alpha_{1,2} > \beta_1$
 - α (silnie), β_1 (~A), β_2 (słabo) → skurcz większości łożyska naczyniowych (skóra, nerki, mm., wątroba, ↑ perfuzja wieńcowa) → ↑↑ R_{obw} → ↑↑ RR (skurczowe i rozkurczowe; w przec. do A nawet b. małe dawki nie ↓ RR)
 - β → odruchowe pob. n. X → (-) chrono
 - dz. met. jak A
- # wsk. (i.v.): ↓ RR, wstrząs kardiogeny
- D (jako samodzielny transmitter np. w neuronach OUN)
 - dz. zal. od dawki:
 - # 2 – 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → agonizm $D_{1,2}$ → wazodylatacja gł. łożyska nerkowego → ↑ RBF → ↑ diureza
 - # 5 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → + agonizm β_1 → pob. serca – (+) ino
 - # > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → + agonizm α_1 → wazokonstrykcja → ↑ R_{obw} → ↑ RR
 - # wsk.: wstrząs hipowolemiczny i kardiogeny, poprawa RBF
- niesel. α -mimetyki: korbadyryna, nafazolina, tetryzolina, ksylometazolina → wazokonstrykcja → ↑ RR
 - # wsk.: zapasć naczyniowa, zap. górnych dróg odd. (zap. zatok, nieżyt nosa, alerg. zap. spojówek), pomocniczo w znieczuleniu msc.
- sel. α_1 -mimetyki
 - ✓ bezp.: fenylefryna, metoksamina, norfenefryna; pośr.: mefentermina, metaraminol, midodryna
 - ✓ dz. i wsk.:
 - silna wazokonstrykcja → ↑ R_{obw} → ↑ RR; wsk.: wstrząs, msc. do wazokonstrykcji śluzówki nosa, pomocniczo w znieczuleniu msc.
 - odruchowe pob. n. X → (-) chrono; wsk.: napadowy częstoskurcz nadkomorowy, zwł. z powodu ↓ RR
- sel. α_2 -mimetyki
 - ✓ przedstawiciele: klonidyna (+ antagonist α_1), apraklonidyna, guanfacyna, guanabenz, guanoksabenz, α -metyldopa
 - ✓ dz. i wsk.:
 - pob. α_2 w jądrze pasma samotnego (NTS) → $S^+ < PS^+$
 - pob. autorec. α_2 w zakończeniach neuronów NA-erg. → ↓ uwalnianie NA
 - pob. autorec. α_2 w OUN → hamowanie neuronów NA-erg. jądra msc. sinawego → ↓ z. abst. po alkoholu i opioidach
- β -mimetyki
 - ✓ izoproterenol → $\beta_{1,2}$ (niesel.) → (+) chrono, ino
 - # wsk.: zab. przewodnictwa (blok AV, bradykardia), często przed wszczepieniem rozrusznika
 - ✓ izoprenalina (poch. NA) → $\beta_{1,2}$ (niesel.)
 - ↓ RR, tachykardia, zab. rytmu, ↓ perfuzja wieńcowa (niep.)
 - # wsk.: bradykardia z blokiem AV, NT płucne, NS PK, ↑ przepływ przez tt. szyjne i wieńcowe (resuscytacja), z. słabego serca
 - # p/wsk.: blok spowodowany glikozydami naparstnicy lub ↓ K^+
 - ✓ dobutamina (poch. D) – izomer D(+) → $\beta_1 > \beta_2$; izomer L(-) → α_1 (niep.)
 - (+) ino, wazodylatacja, ↑ perfuzja wieńcowa
 - # wsk.: wstrząs kardiogeny, dekompensacja serca po zabiegach
 - # dz. niep.: tachykardia, zab. rytmu (pobudzenia ektopowe)
 - ✓ dopeksamina → β_2 (60xD) >>> β_1 , D_1 (1/3xD), D_2 ; ↓ wychwyty katecholamin
 - (+) chrono, (+) ino LK, ↓ R_{obw} i $R_{płucny}$, ↓ rozk. p. napęnlania
 - ✓ ksamoterol – cz. agonista (agoantagonista) β_1
 - ✓ sel. β_2 -mimetyki
 - # krótko dz.: salbutamol, terbutalina, fenoterol
 - # przedł. dz.: formoterol, salmeterol
 - # dz. na naczynia: bametan, bufenina
 - # inne: prokaterol, albuterol, bitolterol, ritodryna (gin.), orcyprenalina
 - # wsk.: astma oskrzelowa, blok AV, bradykardia zatokowa, MAS, NZK (resuscytacja), ch. naczyń obwodowych (ch. Reynauda, ch. Burgera, miażdżycza zarostowa tt.), hamowanie skurczów macicy (tokolityki – gł. fenoterol, ritodryna)
 - # dz. niep.: tachykardia, zab. rytmu, martwica miokardium (izoprenalina) drżenia mm. (← odmienne dz. na włókna szybkie i wolne mm. szkieletowych), ↓ K^+ (krew → mm.), hipoksemia (zab. V:Q), alerg. (↓ wczesna odp. alergenowa, ↑ późne odczyny alerg.), paradoksalny bronchospazm (dawniej – fluorokarbony w podłożu)
- sympatykomimetyki pośrednie
 - ✓ efedryna → agonizm α i β , ↑ uwalnianie NA → (+) chrono, ↑ RR, ↑ CO, bronchodylatacja
 - # aktywna p.o.; składnik syropów p/kaszlowych
 - ✓ amfetamina (β -fenyloizopropylamina)
 - ↑ uwalnianie + ↓ wychwyty NA, D, 5-HT

- pob. układ siatkowaty, ośrodek odd., ośrodki ruchowe i struktury korowe OUN → pob. ruchowe, ↑ czuwanie, ↓ objawy zmęczenia i senności, ułatwienie wykonywania zadań wymagających wysiłku umysłowego i fiz.
- hamowanie ośrodka głodu → dz. anoreksyjne
- # ostre zatrucie: ↑↑ RR, tachykardia, zab. rytmy, bóle zamostkowe, potliwość, ↑ temp.
- # przewlekłe zatrucie: psychoza tox. z żywymi omamami i urojeniami paranoidalnymi
- ✓ tyramina

- sympatykolytyki i adrenolytyki
- alkaloidy sporyszu – poch. kwasu lizergowego (naturalne) i poch. syntetyczne
 - niesel. dz. α -adrenolityczne oraz spastyczne na mm. gładkie (m. in. macicy)
 - ✓ klasyfikacja zw. naturalnych ze względu na wielkość:
 - # wielcząsteczkowe: ergotamina, ergotoksyna (ergokrystyna + ergokryptyna + ergokornina)
 - # małącząsteczkowe: ergometryna → brak dz. adrenolitycznego
 - ✓ wsk.: w położnictwie (wywoływanie skurczów porodowych, obkurczanie macicy → ↓ krwawienie, przyspieszenie wydalenia łożyska), migrena „czerwona” (zw. z wazodylatacją)
 - ✓ zatrucie (ergotismus):
 - # dz. tox. ośr. → podniecenie, drgawki (ergotismus convulsus)
 - # dz. tox. msc. → wazokonstrykcja → niedokrwienie → martwica → zgorzel (ergotismus gangraenosus)
 - ✓ syntetyczne uwodornione (zredukowane) poch. → dz. adrenolityczne pozbawione miotonicznego
 - # 2H-ergotamina, 2H-ergotoksyna – wsk.: NT, hipertyreoz, migrena „biała”
 - # fenomen Dale’a: podanie zred. poch. alkaloidu (blokada α) → podanie niesel. adrenomimetyku (agonizm α i β)
 - ↓ RR (wobec blokady adrenomimetyk dz. na rec. β)
- α_2 -sel.: johimbina (naturalna), mirtazapina (LPD)
- syntetyczne adrenolytyki
 - ✓ niesel.: fentolamina, tolazolina, azapetyna
 - ✓ α_1 -sel.: prazosyna i trimazosyna (+ inh. PDE), fenoksybenzamina
 - ✓ dz.: spazmolityczne, ↓ RR, ↓ zastój płucny, ↓ p napełniania LK, ułatwienie oddawania moczu
 - # α_1 – NT, ch. naczyń, gł. OUN (szczególnie otepienne)
 - # $\alpha_{1A/C}$ → rozluźnienie mm. gładkich prostaty
 - ✓ wsk.: zatrucie α -adrenomimetykami, diagnostyka phaeochromocytoma, pomocniczo w NS, ch. naczyń obw. (miażdżycy, cukrzyca, zakrzepowe zap. żż., owrzodzenia podudzi, ch. Rayneuda, ch. Burgera), łagodny przerost prostaty
- sympatykolytyki pośrednie – patrz NT
- β -adrenolytyki – patrz osobny rozdział

rec.	agoniści	antagoniści
α_1	fenylefryna, metoksamina, mefentermina, metaraminol, mitodryna, ksylometazolina, mianseryna (?)	prazosyna (odwr.), doksazosyna, terazosyna, trimazosyna, tamsulosyna, alfuzosyna, indoramina, bunazosyna, urapidil (α β , 5-HT)
α_2	klonidyna (α_{2B}), apraklonidyna, guanfacyna, guanabenz, guanoksabenz, oksymetazolina (?)	idazoksan (α $I_{1/2}$), johimbina (α 5-HT $I_{1/2}$), rauwolscyna, fenylefryna?, mianseryna?, piperoksam?, talazolina?
α_{1+2}	A, NA, α -metylo-NA	fentolamina, fenoksybenzamina (nieodwr.), tolazolina, zred. alkaloidy sporyszu

	A	NA	D	izoprenalina	dobutamina
rec.	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	α_1, β_1	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, D$	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	β_1
chrono	+	+	++	++	++
RR	++	+++	+	-	0
R_{obw}	--	+++	++	---	+

zwoje AUN

- w przekaźnictwie zwojowym biorą udział różne neurotransmitery i rec.:
 - pobudzenie N_m neuronu z/zwojowego → depol → 0,5-1 ms: fEPSP (kilkadziesiąt ms) → pobudzenie M_2 → (+) kanały K^+ → hiperpol, sIPSP → komórki SIF → NA/DA → pobudzenie α_2/D_2 → ↑ hiperpolaryzacja → pobudzenie M_1 → 100-200 ms: sEPSP (kilkadziesiąt s) → peptydy długotrwałe mod. reaktywność neuronów z/zwojowych (ang, CGRP, ENK, LHRH, PS, VIP)
- leki blokujące zwoje AUN – ganglioplegiki
 - dz. jednofazowe – gł. ↓ postsyn. dz. ACh → ↓ przekaźnictwo zwojowe (wszystkie zwoje oraz rdzeń nadnerczy) → uwolnienie spod wpływu AUN → dz. zal. od przewagi S^+/PS^+ w danej tkance:
 - # dominacja S^+ – CVS: tachykardia, wazodylatacja (tt. i żż.), ↓ powrót żylny, ↓ CO, hipotensja ortostatyczna (→ zapaść)
 - # dominacja PS^+ – GIT: ↓ perystaltyka, suchość w jamie ustnej
 - # inne: zatrzymanie moczu, mydriaza, zab. okomodacji, zwiotczenie mm. (~ tubokuraryna)

- wsk.: ↓ RR ze wskazań doraźnych (tętniak rozwarstwiający aorty, kryza nadciśnieniowa – trimetafan), nagle ↑↑ S⁺ (burza wegetatywna → ↑ RR, tętno, odd., temp.) po urazach górnego odcinka rdzenia k., ↓ krwawienie w polu operacyjnym (trimetafan + nitroprusydek sodu), zabiegi w hipotermii (31-32°C; razem z neuroleptykami)
- klasyfikacja:
 - ✓ ze wzgl. na czas dz.: krótko dz. (trimetafan), długo dz.
 - ✓ ze wzgl. na budowę: zw. amoniowe, zw. aminowe
- trimetafan – amina IV-rz., PMR(-)
 - uwalnianie H, wazodylatacja, ↓ RR, ↑ dz. leków depolaryzujących
 - ✓ p/wsk.: jaskra, ciąża
- jady zwojowe (środki nikotynowe) → dz. 2-fazowe (pobudzenie → depresja zwojów) – znaczenie poznawcze i toksykolog.
- przedstawiciele: nikotyna, spartelina, lobelina (analeptyk), koniina i poch. (cykuta), cytyzyna (leczenie uzależnienia tytoniowego)
- nikotyna – z liści tytoniu; słaba zasada, łatwo wchłania się z jamy ustnej i układu odd., PMR(+), przenika przez łożysko i do mleka
 - ✓ małe dawki → ↑ przeżywalność zwojowa (depol), agonizm rec. obw. →
 - OUN: splątanie, drżenia mm. (→ drgawki), pob. chemorec. kłębków szyjnych i aortalnych → pod. odd. (→ depresja odd. + porażenie mm. → †); pob. szlaku mezolimbicznego → ↑ uwalnianie D z jądra półleżącego → pob. układu nagrody
 - CVS: (+) chrono, ↑ RR, ↑ CO
 - GIT: ↑ perystaltyka (biegunka), ↑ wydz. śliny i soku Ż, nudności i wymioty
 - uwalnianie katecholmin z nadnerczy, ↑ ADH, ↓ FFA w surowicy
 - ✓ większe dawki → desensytyzacja rec. → zahamowanie przeżywalności pomimo depol (tolerancja)
 - ✓ zatrucie: nudności, wymioty, ↑↑ ślinienie, bóle w nadbrzuszu, biegunka, bóle i zawroty głowy, zimne poty, zab. widzenia i słuchu, splątanie, drgawki, duszność, ↓ RR
 - # leczenie: prowokacja wymiotów / płukanie Ż + węgiel aktywowany, kontrola odd., ew. postępowanie p/wstrząsowe
 - ✓ z. abst.: drażliwość, agresja, zab. snu
 - ✓ leczenie uzależnienia: psychoterapia, zastępcze podawanie nikotyny (NTZ), bupropion (LPD) (7-9 tyg.)
 - ✓ szkodliwość palenia tytoniu: npl płuc, Ż, nerek, MIC, zatory, chromanie przestankowe, PZO i rozedma, POChP
 - # uszk. płodu → ↓ masa urodzeniowa, ↑ śmiertelność okołoporodowa, poronienia, porody przedwczesne, łożysko przodujące, opóźnienie rozwoju płodu, zab. CVS, tachykardia u karmionego niemowlęcia

działanie AUN

narząd / część	S ⁺		PS ⁺	
	rec.	efekt	rec.	efekt
oko:				
m. zwieracz źrenicy	-	-	M ₃	skurcz (miosis)
m. rozwieracz źrenicy	α ₁	rozkurcz (mydriasis)	-	-
m. rzęskowy	β ₂	rozkurcz (↓ akomodacja)	M ₃	skurcz (↑ akomodacja, ↓ IOP)
gruczoły	-	-	M ₃	↑ wydzielanie łez
u. krążenia:				
WZP	α ₁ , β ₁ > β ₂	α ₁ → ↑ pobudliwość β → (+) ino, chrono, dromo, batmo	M ₂	(-) chrono
WPK				(-) dromo, ↑ czas refrakcji
przedsionki				(-) ino, ↑ czas refrakcji
komory				(-) ino – niewielki
naczynia wieńcowe	α, β ₁	α → zwężenie β ₁ → rozszerzenie		rozszerzenie
naczynia systemowe	α ₁ , α ₂ , β ₂ > β ₁	α ₁ → skurcz α ₂ → skurcz (powolny) β → rozkurcz	M ₃	rozszerzenie (uwalnianie NO)
oskrzela:				
gruczoły	α ₁ , β ₂ > β ₁	α ₁ → ↓ wydzielanie β → ↑ wydzielanie	M ₃	↑ wydzielanie
mięśniówka		α ₁ → skurcz (mm. okrężne) β ₂ → rozkurcz		skurcz
przewód pok.:				
ślinianki	α ₁	↑ wydzielanie gęstej śliny	M ₃	↑ wydzielanie śliny wodnistej
zwieracze	α ₁	skurcz	?	rozkurcz
ściany jelit	β ₂ > β ₁	rozkurcz		skurcz (↑ perystaltyka)
gruczoły		↓ wydzielanie	M ₁	↑ wydzielanie

trzustka:				
pęcherzyki			?	↑ wydzielanie
wyspy	$\alpha_2, \beta_2 > \beta_1$	$\alpha_2 \rightarrow \downarrow$ insulina $\beta \rightarrow \uparrow$ insulina		
wątroba	$\alpha_1, \beta_2 > \beta_1$	glikogenoliza	-	-
drogi żółciowe	β_3	rozkurcz		skurcz
inne:				
śledziona	α, β_2	$\alpha \rightarrow$ skurcz torebki $\beta_2 \rightarrow$ rozkurcz torebki	-	-
tarczycyca	β_2	konwersja $T_4 \rightarrow T_3$		
przYTarczycyca	β_1, β_2	↑ wydzielanie PTH		
adipocyty	$\beta_3 > \beta_2$	lipoliza		
trombocyty	α_2	↑ agregacja		
nadnercze	-	-	N_n	uwalnianie katecholamin
u. moczowo – płciowy:				
nerka	α_1, β_1	$\alpha_1 \rightarrow \downarrow$ renina $\beta_1 \rightarrow \uparrow$ renina		
pęcherz:				
zwieracz	α	skurcz	trzymanie moczu	?
rozwieracz	β_2	rozkurcz		M_3
genitalia:				
nasieniowody	α_1	skurcz, ejakulacja		
ciała jamiste			?	erekcja
prostata	α_1, β_3	$\alpha_1 \rightarrow$ skurcz $\beta_3 \rightarrow$ rozkurcz	?	rozkurcz
macica	α_1, β_2	$\alpha \rightarrow \uparrow$ skurcze m. ciężarnej $\beta_2 \rightarrow$ rozkurcz	-	-
skóra:				
mm. przywł.	α	skurcz, żeżenie włosów		
gruczoły	α	pocenie określonych powierzchni	M_3	↑ wydzielanie uogólnione
układ nerwowy:				
OUN	α_1, α_2	$\alpha_1 \rightarrow$ procesy aktywacji $\alpha_2 \rightarrow$ hipotensja, sedacja	M_1	pobudzenie
zwoje wegetatywne			M_1 M_2 N_n	depolaryzacja (sEPSP) hiperpolaryzacja (sIPSP) depolaryzacja (fEPSP)
zak. neuronów (auto/heterorec)	α_2, β_1	$\alpha_2 \rightarrow \downarrow$ uwalnianie (NA, ACh, 5-HT) $\beta_1 \rightarrow \uparrow$ wydzielanie NA		

SPAZMOLITYKI I OKSYTOTYKI

- skurcz mm. gładkich
- mech.: $Ca^{2+} +$ kalmodulina (CaM) $\rightarrow Ca^{2+}/CaM \rightarrow (+)$ kinaza łańcuchów lekkich miozyny $\rightarrow (+)$ aktywność ATP-azy miozyny \rightarrow skurcz mm.
- reg.:
 - ✓ kinaza łańcuchów lekkich $\leftarrow (-)$ cGMP (naczynia) $\leftarrow (+)$ GC \leftarrow rec. M, ANF, BNF, NO
 - NO $\leftarrow (+)$ ACh, H, B, ATP
 - ✓ $Ca^{2+} \leftarrow$
 - $\leftarrow (-)$ antagoniści Ca^{2+}
 - $\leftarrow (-)$ cAMP $\leftarrow (+)$ AC \leftarrow rec. β_2, D_2 ; $\leftarrow (-)$ PDE $\leftarrow (-)$ metyloksantyny, poch. izochinoliny
 - $\leftarrow (+)$ cGMP (oskrzela)
 - $\leftarrow (+)$ szlak IP3/DAG \leftarrow rec. α_1, H_1
- spazmolityki – leki rozkurczające (zmiotczające mm. gładkie)
- podział:
 - ✓ bezpośrednie – dz. niezal. od rec., poprzez II przekaźniki – kwas nikotynowy i poch., metyloksantyny i poch., alkaloidy izochinolinowe i poch., antagoniści Ca^{2+}
 - ✓ pośrednie – dz. poprzez rec. AUN (zależnie od lokalizacji rec.)
- kwas nikotynowy i jego poch.: winian nikotyny, nikotynian ksantynolu, nikametat \rightarrow rozkurcz gł. naczyń skórnych \rightarrow zaczerwienienie i uczucie gorąca
- # wsk.: chromanie przestankowe, ch. Raunauda, zab. krążenia OUN
- metyloksantyny \rightarrow inh. PDE, antagonizm rec. $A_{1,2} \rightarrow$ bronchodylatacja, wazodylatacja obw. i nerkowa ($\rightarrow \uparrow$ diureza)
- # PDE_{3,4,5} \rightarrow skurcz mm. gładkich; PDE₄ \rightarrow uwalnianie mediatorów z mastocytów, eozynofili i limf. T

sel. inh.: winpocetyna (PDE₁), milrinon, enoksimon, motaprizon (PDE₃), mesembryna, rolipram, ibudilast (PDE₄), zaprinast, sildenafil, tadalafil, wardenafil, udenafil, avanafil (PDE₅)

✓ kofeina → dz. spazmolityczne i psychoanaleptyczne
małe dawki → pob. ośr. n. X → (-) chrono
większe dawki → pob. ośr. CVS → (+) chrono
wsk.: migrena, zł. prep. p/ból. (→ ↑ dz. NLPZ), stany wyczerpania fiz. i psych., pomocniczo w NS / odd., ↓ RR, zatruciu cholinolitykami, alkoholem, psychodepresantami

✓ teofilina (± papaweryna / efedryna) → bronchodylatacja, dz. p/zap., imm.-mod. (T_{h1})
wsk.: astma, POChP, bronchit z reakcją spastyczną

dz. niep.: nudności, zgaga, drżenia mm., bóle głowy, bezsenność, ↓ RR, zab. rytmu, drgawki

✓ aminofilina (teofilina + etanolodiamina → ↑ dz. niep.) (p.o., p.r., i.m., i.v.)

✓ euprofilina – poch. teofiliny; ↑ 5x bronchodylatacja; dz. niep.: ↑ AT

nie antagonizuje A_{1,2} → ↓ dz. niep.: brak pob. OUN, ↑ wydz. Ż, ↑ diureza, ↑ FFA

✓ pentoksyfilina → wazodylatacja, ↓ lepkość krwi → wsk. w ch. naczyń obw.

✓ teobromina → gł. wazodylatacja

➤ poch. izochinoliny → inh. PDE

✓ papaweryna (p.o., i.m., i.v.) – alkaloid izochinolinowy opium; słabo hydrofilny i wchłaniany p.o.

wsk.: stany skurczowe p. pok., dróg żółciowych i moczowych, IBS, bolesne miesiączkowanie, stany spastyczne naczyń, udar niedokrwienny mózgu

dz. niep. (duże dawki): zab. przewodnictwa (→ zab. rytmu, tachykardia, zapaść)

✓ noskapina – również alkaloid izochinolinowy opium; dz. spazmolityczne (słabe), p/kaszlowe (składnik syr. zł.)

✓ chelidonina – alkaloid izochinolinowy glistnika; dz. p/ból. i spazmolityczne; stos. w IBS

✓ poch. papaweryny – drotaweryna, eupaweryna, alwerna, moksaweryna – ↑ wchłanianie, ↑ dz.

wsk.: stany skurczowe p. pok. i macicy

➤ antagoniści kanałów Ca²⁺ (niesw.)

✓ poch. piperazyny → + ↓ dz. 5-HT i kinin

cinnarizyna, flunarizyna → zab. ukrwienia błędnika i OUN, ch. naczyń obw.

lidoflazna, medibazyna → gł. wazodylatacja wieńcowa (MIC)

✓ cyklandelat – poch. cykloheksanolu → silny rozkurcz arterioli (przedwłośniczkowe naczynia tt.)

wsk.: stany spastyczne naczyń, zwł. zab. ukrwienia OUN

✓ naftidrofuryl → rozkurcz naczyń obw.

➤ spazmolityki pośrednie:

✓ cholinolityki (atropina, hioscyna) → dz. na p. pok. i oskrzela; wsk. w kolce jelitowej, wątrobowej lub nerkowej, rzadziej w astmie oskrzelowej

✓ α-adnerolityki (2H-ergotamina, tolazolina) → wazodylatacja; wsk.: ch. naczyń obw., migrena „biała”, NT (α₁-lityki)

✓ β-mimetyki (orcyprenalina, fenoterol) → dz. na oskrzela i macicę; wsk.: astma, w położnictwie jako tokolityki

✓ agoniści rec. opioidowych – trymebutyna (analog ENK)

→ obw. antagonizm α → dz. prokinetyczne \ normalizacja

→ agonizm κ → ↓ napięcie ścian → dz. antymotoryczne i spazmolityczne / pob. ruch.

wsk.: atonia lub hipomotoryka jelit, IBS, zab. czynnościowe p. pok (bóle, biegunki, zaparcia, skurcze jelit), bóle spow. zab. dróg żółciowych

• leki kurczące mm. gładkie

➤ podział:

✓ bezpośrednie

✓ pośrednie

naczynia: α₁, 5-HT, V₁, AT₁

p. pok.: ACh, 5-HT, H

oskrzela: H, ACh, kininy, peptydy, LT, PGF_{2α}

➤ leki kurczące macicę (oksytocyki)

✓ aminowe i peptydowe alkaloidy sporyszu (sporysz – przetrwalnik grzyba buławinki czerwonej pasożytniczącego na zbożach)

→ skurcz macicy i innych mm. gładkich (↑ wr. w czasie ciąży) → ↓ krwawienie po porodzie / poronieniu,

↑ wydalenie łożyska (ergometryna, metyloergometryna)

→ dz. D-mimetyczne i α-lityczne (zredukowane poch.)

✓ peptydy tylnego płata przysadki – OT

→ skurcz macicy i elementów mm. gładkich gruczołów sutkowych

→ ↓ napięcie mm. gładkich naczyń → wazodylatacja

✓ ↓ kurczliwość ← β₂-mimetyki (fenoterol), papaweryna i poch.

ZNIECZULENIE MIEJSCOWE

• środki znieczulające (anestetyki lokalne) odwracalnie hamują przewodnictwo nn. (gł. włókna czuciowe), powodując bezbolesność określonych cz. ciała

- kolejność blokady: włókna współczulne (→ ciepła skóra) → włókna czucia bólu i temperatury → włókna czucia dotyku i ucisku oraz włókna ruchowe
- minimalne stężenie hamujące (C_m) zal. od: grubości włókna, pH (lepiej w zasadowym), Ca^{2+} (antagonizm), stan wyjściowy włókna (↓ wr. nn. w stanie spoczynku); stan zap. osłabia dz.
- budowa: chlorowodorki lipofilnych amin → dysocjacja → kation + niezdisocjowana cz. lipidowa (zasada)
- mech.: stabilizacja błon komórkowych: blokowanie kanałów $Na^+ > K^+$ zal. od potencjału → ↓ przepuszczalność błon dla jonów → hamowanie depolaryzacji → ↓ pobudliwość i propagacja impulsów
 - ✓ rola pH: cząstki obojętne łatwiej przenikają przez błony, ale formy kationowe łatwiej łączą się z kanałami Na^+ (w większości anestetyki lokalne to słabe zasady)
 - ✓ środki wazokonstrykcyjne – A, NA, fenylefryna (agonista α_1), korbadyryna, ornipresyna (synt. poch. ADH) → ↓ wchłanianie (↓ dz. niep.), przedłużenie dz., ↓ obrzęk i krwawienie
 - # p/wsk.: brak krążenia obocznego (palec, ręka, stopa), okulistyka, zniecz. rdzeniowe
 - # niskie pH roztworu A opóźnia czas dz. wł. anestetyku (czas potrzebny do uwolnienia zasady)
- klasyfikacja:
 - ✓ ze względu na czas dz.:
 - # krótko dz. (< 1 h): prokaina, chlorprokaina
 - # średnio długo dz. (1 – 2 h): lidokaina, mepiwakaina, prilokaina
 - # długo dz.: tetrakaina, cinchokaina, bupiwakaina, etidokaina
 - ✓ ze względu na budowę:
 - # estry – kwasu benzoowego (kokaina) oraz p-aminobenzoowego (prokaina, chlorprokaina, tetrakaina)
 - # amidy – poch. ksylidyny (lidokaina, mepiwakaina, bupiwakaina, etidokaina) oraz poch. chinoliny (cinchokaina)
- rodzaje znieczulenia:
 - powierzchniowe – na powierzchnię skóry lub śluzówek (laryngologia i okulistyka)
 - nasiękowe = infiltracyjne – wstrzyknięcie w bezp. okolicę pola operacyjnego – najczęściej przy niewielkich zabiegach; ew. blok Bierera (podanie i.v. + opaska Esmarcha proksymalnie)
 - przewodowe nn. obwodowych – wstrzyknięcie w bezp. sąsiedztwo nn. obwodowych lub splotów → gł. blokada nn. międzyżebrowych, splotu barkowego, n. kulszowego itp.; stanowi małe obciążenie dla organizmu przy dość długim okresie bezbolesności; powikłania: uszkodzenie nn., podanie do innych struktur anatomicznych
 - przewodowe ośrodkowe
 - ✓ podpajęczynówkowe (rdzeniowe) – podanie do przestrzeni podpaj. → zmieszanie z PMR → hamowanie przewodnictwa w korzeniach przech. przez przestrzeń podpaj.; ułożenie ciała i gęstość r-ru ↔ wzgl. wybiórcze znieczulenie określonych regionów ciała; L → znieczulenie dolnej połowy ciała, S (gł. u dzieci) → zabiegi ortopedyczne i na dolnej cz. jamy brzusznej
 - # zalety: długa bezbolesność, samodzielny oddech
 - # p/wsk.: zap., zak., zab. ukrwienia
 - # dz. niep.: bóle głowy, ↓ RR
 - ✓ nadoponowe (epiduralne) – podanie do przestrzeni nadoponowej → hamowanie przewodnictwa w nn. rdzeniowych przestrzeni zewnątrzoponowej; najczęściej L / Th / C → głębokie i stabilne znieczulenie w zabiegach urolog., ginekolog., ortoped., w położnictwie (poród lub cięcie cesarskie); może być kontynuowane po zabiegu: dren do przestrzeni zewnątrzoponowej → bóle pooperacyjne i npl
- kokaina (met. w wątrobie) – jedyny zw. naturalny
 - znieczulenie powierzchniowe w laryngologii (gardło, krtań, ucho) i okulistyce (rogówka i spojówki); dz. szybkie (po 1 min) i długie (2 h)
 - ↓ wychwyty NA (dz. sympatykomimetyczne) → mydriaza (p/wsk. w jaskrze), tachykardia, ↑ RR, hipertermia, wazokonstrykcja skórna (→ oziębienie; nie potrzeba dodatku środka wazokonstrykcyjnego)
 - dz. ośrodkowe pobudzające i euforyzujące → ↑ samopoczucie, podniecenie, gadulstwo, ↓ głód, zmęczenie, samokontrola, reakcja na przykre bodźce; ~ omamy, mydriaza, wytrzeszcz
- estry i amidy – cz. lipofilna (rodnik aromatyczny) + łańcuch pośredni (estrowy lub amidowy) + cz. hydrofilna (amina III > II-rz.)
- estry (hydrolizowane przez esterazy osoczowe → krótkie dz.)
 - ✓ prokaina (45 min, +A 90 min)
 - znieczulenie infiltracyjne, rdzeniowe, nadoponowe (nie powierzchniowe – nie przenika przez śluzówki)
 - dodatkowo dz. p/arytmiczne (stos. jako prokainamid)
 - dz. alergogenne; → ↓ dz. sulfonamidów
 - obecnie stos. jedynie jako dodatek do antybiotyków (penicylina prokainowa)
 - ✓ chlorprokaina
 - ✓ tetrakaina – 10-16x silniejsza, dz. 2x dłuższe; nietrwała (przygotowywana ex tempore) i bardziej toksyczna; stos. do wszystkich rodzajów znieczuleń, gł. do powierzchniowego (okulistyka, laryngologia, urologia)
 - ✓ benzokaina – brak cz. hydrofilnej → nierozp. w wodzie → nie stos. do wstrzyknięć (powierzchniowo p/bólowo, p/świądowo, w półpaściu)
- amidy (met. w wątrobie → dłuższe dz.)
 - ✓ lidokaina (1 h, +A: 2 h) – najczęściej stos. analgetyk lokalny
 - # do wszystkich rodzajów znieczuleń: pow. (aerazol → anestezjologia, laryngologia, stomatologia, ginekologia; żel → anestezjologia, urologia), infiltracyjne, przewodowe, nadoponowe, rdzeniowe (ampułki)

- # w okulistyce z A (↓ wchłanianie) i hialuronidazą (↑ dyfuzja)
- # słabe dz. blokujące przewodnictwo nn.-mm. i p/arytmiczne (b. szybka dystrybucja do miokardium)
- ✓ bupiwakaina – 4x silniejsza, dz. ~20h; zniecz. nadoponowe, międzyżebrowe, nasiękowe, blokada nn. obw., w położnictwie (nie przenika przez łożysko, nie hamuje cz. ruch.), zniecz. ciągle (cewnik w kanale kręgowym → bóle pooperacyjne)
- ✓ mepiwakaina – wszystkie rodzaje oprócz pow., często w stomatologii
- ✓ prilokaina – możliwe znieczulenie jako blok Bierera; może powodować met-HGB
- ✓ etydokaina – duża lipofilność, wiązanie z białkami i tox.; ↓ akt. ruchowa → p/wsk. w położnictwie
- ✓ ropiwakaina – dz. do 10 h
- ✓ cinchokaina (3 h, +A: 4 h) – najsilniejszy anestetyk lokalny, tylko do zniecz. pow.
- ✓ artikaina – (45 min) amid z gr. tiofenów; szybki początek dz. (1-3 min; często stos. w stomatologii)
- inne zw. znieczulające
 - edan (poch. estrowa) → zniecz. nasiękowe i przewodowe
 - proksymetakaina → zniecz. gałki ocznej przy pomiarze ciśnienia
 - pramokaina (ester zasadowy) → zniecz. w oparzeniach, dz. p/świądowe
 - chlorek etylu → silne oziębienie tkanek → dz. p/bólowe
 - etanol (80 – 98 %) → trwała blokada, np. w neuralgii n. V
 - opioidy – podanie dordzeniowe lub nadoponowe → rec. → ↓ PS w rdzeniu kr. → leczenie silnych bólów pooperacyjnych i przewlekłych
- dz. niep. (najczęściej spowodowane przedawkowaniem)
 - OUN – dz. 2-fazowe:
 - ✓ pobudzenie → niepokój, dezorientacja, belkotliwa mowa, drętwienie języka, tachykardia, ↑ RR, tachypnoe, nudności i wymioty, drżenia, drgawki tonicznie – kloniczne
 - ✓ depresja → utrata przytomności, ↓ RR, tachykardia, zab. odd. (szybki i płytki → zatrzymanie)
 - CVS: ↓ wr., (-) chrono, dromo, ino (→→ asystolia), wazodylatacja → ↓ RR → omdlenie
 - reakcje alergiczne (gł. przy poch. estrowych – prokaina → produkty hydrolizy): wysypki, bronchospazm, anafilaksja
 - środki wazokonstrykcyjne → bledź, potliwoś, kołatanie serca, tachykardia
 - przech. przez łożysko (najbezpieczniejsze w ciąży są lidokaina i chlorprokaina)
 - met-HGB (np. prilokaina)
- zjawiska nietypowe
 - blok różnicowy – spowodowany różną grubością włókien nn. → pacjent nie czuje bólu, ale czuje dotyk, który interpretuje jako ból; należy przejść do znieczulenia og.
 - blok Wedensky'ego – spowodowany zbyt małym przeniknięciem anestetyku do włókna nn. → pacjent nie reaguje na pojedyncze bodźce (ukłucie szpilką), ale reaguje na bodźce ciągłe (cięcie); należy odczekać, aż anestetyk osiągnie požądane stężenie

AUTAKOIDY

- Autakoidy to endogenne substancje o bardzo wysokiej aktywności biologicznej, zasadniczo nietrwałe (krótki $T_{1/2}$) i działające w miejscu syntezy (parakrynnie lub autokrynnie). Poszczególne substancje z tej grupy zupełnie różnią się od siebie budową chemiczną – zaliczamy do nich:
 - lipidy: eikozanoidy (poch. kwasu arachidonowego)
 - peptydy: angiotensyny, neutotensyna, kininy (osoczowe oraz nerwowe – tachykininy), endoteliny (ET), peptydy p. pok., enkefaliny, tuftsyna
 - aminy biogenne (H, 5-HT)
 - niektóre cytokiny.

eikozanoidy

- obecnie znane są 4 drogi przemian kwasu arachidonowego ($C_{20:4}$)
 - cyklooksygenaza – konstytutywna (COX-1) i indukowana (COX-2)
kwas arachidonowy → COX → PGG₂ → PGH₂ → prostanoidy:
 - izomeryazy i reduktazy → PGE_{2α}, PGF_{2α}, PGD₂
 - syntetaza TX → TXA₂
 - syntetaza PGI → PGI₂
 - lipoksygenaza – płuca, leukocyty, trombocyty
kwas arachidonowy → HPETE, HETE → LTA₄ →
 - LTB₄ (chemotaksja leukocytów i makrofagów)
 - LTC₄ → LTD₄ → LTE₄ (LT cysteinylowe – LTC₄-E₄ = SRS-A → silny bronchospazm)
 - kwas arachidonowy → CYP → EDHF → silne dz. wazodylatacyjne
 - kwas arachidonowy → RFT → izoprostany (podobne do PGE_{2α}) → wazokonstrykcja nerkowa i ↑ agregacja; poziom izoprostanów koreluje z natężeniem procesów utleniania w organizmie – ich stężenie jest b. wysokie u palaczy oraz w z. wątrobowo – nerkowym
- katabolizowane są gł. przez łożysko naczyń płuca oraz biotransformowane w wątrobie, nerkach, śledzionie, tkance tłuszczowej i jelitach

- fizjologiczne dz. eikozanoidów:
 - PGI₂, PGE, PGA → wazodylatacja, hipotensja
 - TXA₂ → wazokonstrykcja, ↑ agregacja
 - PGE₁, PGD₂, PGI₂ → ↓ agregacja
 - PGE, PGF, PGA → (+) inotropizm
 - PGE₁, PGE₂, PGA₂ → ↑ uwalnianie EPO → ↑ erytropoeza
 - PGF_{2α}, TXA₁, LT → bronchokonstrykcja; PGE → bronchodylatacja
 - PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} → dz. oksytotyczne
 - PGE, PGA, PGI₂ → ↓ wydz. soku żołądkowego, ↑ śluz, ↑ RBF, wydalanie H₂O, Na⁺, K⁺
 - PGE₂ → ↓ wydz. trzustkowe
 - PGE → ↓ presyn. uwalnianie NA ↑ ← PGF? → biegunka
 - PGE, PGI₂ → hiperalgezja (przeczulica)
- udział w patologii:
 - równowaga PGI₂ / TXA₂ w tworzeniu ogniska miażdżycowego
 - równowaga PGF_{2α} / PGE₂, TXA₂, LT w patogenezie astmatycznego bronchospazmu
 - PGF_{2α} → rozpoczęcie akcji porodowej
 - ↑ biosynteza PG w śluzówce macicy → bolesne miesiączkowanie → skuteczność NLPZ w ich ↓
 - PGE₂, PGI₂ → przetrwanie przewodu tętniczego → RBF → RAA → utrzymanie RR
 - udział w rozwoju stanu zap. → ból, chemotaksja leukocytów i makrofagów, nasilenie obrzęku wywołanego przez bradykininę
 - udział w rozwoju ca kości, osteolizy i hiperkalcemii
 - podwzgórze: równowaga PG → układ nastawczy prawidłowej temperatury → udział w termoregulacji
- eikozanoidy jako leki:
 - PGF_{2α}, PGE₂ (dinoprost, dinoproston) → wzbudzenie czynności porodowej dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunka)
 - PGE₂ – doświadczalnie w leczeniu astmy oskrzelowej i ch. wrzodowej
 - PGI₂ → zmiany naczyń obwodowych spowodowane miażdżycą i zakrzepami
 - epoprostenol (syntet. PGI) → wazodylatacja, ↓ agregacja wsk.: miażdżycy kończyn dolnych, pacjenci dializowani
 - misoprostol (syntet. poch. PGE₁) → wazodylatacja żołądkowa, ↓ wydz. HCl → cytoprotekcja wsk.: ch. wrzodowa Ż/XII; dz. niep.: biegunki, bóle kurczowe
 - leki p/LT – profilaktyka napadów astmy oskrzelowej (patrz: leki układu oddechowego)

kininy osoczowe

- w skład osoczowego układu kininowego wchodzi: kininogeny, pro- i kininogenazy, kininazy oraz kininy: bradykinina (B) i kalidyna (Kd, Lys-B); kalidyna (10) różni się od bradykininy (9) tylko jednym dodatkowym aa (Lys), obie aktywują te same receptory
- wyróżniamy 2 kininogeny: mało- (LMWK) i wielkocząsteczkowy (HMWK; czynnik Williamsa – Fitzgeralda – Flaujeaca), wchodzące w skład frakcji α₂-globulin osocza; są to jednołańcuchowe glikoproteiny (podczas uwalniania kinin tworzą formy 2-łańcuchowe), występujące w osoczu, na neutrocytach, śródbłonku oraz w ziarnistościach α trombocytów; pełnią one następujące funkcje:
 - dzięki identycznej budowie łańcuchów ciężkich są inhibitorami proteaz cysteinowych (katepsy B, H, L, płytkowe kalpajny I i II),
 - są niekompetycyjnymi inhibitorami aktywacji PLT przez trombinę,
 - hamują wiązanie PLT z fibrynogenem,
 - łańcuchy lekkie transportują prokalikreinę i cz. XI, a ponadto chronią ich produkty przed działaniem inhibitorów
- prokininogenazy są prekursorami kininogenaz; najistotniejszą prokininogenazą jest prokalikreina, aktywowana pod wpływem zmian pH, temperatury lub kontaktu z kolagenem; do pozostałych prokininogenaz należą: plazmina, trypsyna, cz. XI i XII, proteazy bakteryjne oraz wchodzące w skład jadów węzów i owadów
- zaktywowana kalikreina odłącza kininy od kininogenów: bradykininę od HMWK oraz kalidynę od LMWK; ponadto aktywuje: plazminogen, cz. VII, IX, XI, XII, pro-uPA, C₃, C₅, B, zaś degraduje C₁; jej najsilniejszym fizjologicznym inhibitorem jest inhibitor esterazy C1
- katabolizm kinin zachodzi gł. w krążeniu płucnym z udziałem kininaz: I (karboksypeptydaza argininowa) oraz II (ACE = dipeptydaza peptydylowa)
- działanie biologiczne kinin (gł. za pośrednictwem rec. B_{1/2}):
 - wpływ na wydzielanie: PG (PLA₂ → PGE₂ i PGI₂), PAF, NO, EDHF, tPA, TNF, IL-1 → reg. procesów zap.
 - mastocyty → ↑ H, LT, cz. chemotaktyczne dla eozynofili i neutrofilii → reakcje zap.
 - bronchospazm
 - rozluźnienie naczyń → silna wazodylatacja skóry, spojówek, mm., nerek, trzewi, mózgu, wieńcowa → ↓ RR
 - ↑ przepuszczalność włośniczek → obrzęki
 - ↑ uwalnianie katecholamin z rdzenia nadnerczy
 - drażnienie zak. nerwowych → wywoływanie bólu w tkankach uszkodzonych mechanicznie bądź przez stan zap.
 - udział w patogenezie wstrząsu septycznego i anafilaktycznego, astmy oskrzelowej, OZT, rakowiaka

- kallidynogenaza – lek wazodylacyjny, stos. w ch. naczyń (miażdżycy, z. Raynaud, zakrzepowe zap. żył, angiopatia cukrzycowa)

tachykininy

- Tachykininy są jedną z najliczniejszych rodzin neuropeptydów. Swą nazwę zawdzięczają zdolności szybkiego działania kurczącego na p. pok. Syntetyzowane są jako preprotachykininy, przekształcane w aktywne związki w procesie modyfikacji posttranslacyjnej. Do rodziny tachykinin należą:
 - substancja P = PS (11) (najbardziej znana, występuje w OUN i ObUN),
 - neurokinina A (NKA, substancja K),
 - neurokinina B (NKB),
 - neuropeptyd K (neurokinina K),
 - neuropeptyd γ .
- Tachykininy działają poprzez swoje receptory: NK₁ (gł. dla PS), NK₂ (gł. dla NKA) i NK₃ (gł. dla NKB) (\rightarrow PLC \rightarrow PIP₂ \rightarrow IP₃ + DAG \rightarrow \uparrow Ca²⁺), wywierając następujące działania:
 - \rightarrow neurotransmisja i neuromodulacja \rightarrow pobudzenie neuronów \rightarrow ośrodkowa regulacja neurogenezy, nastroju, behawioralnej, neurochem. i krążeniowej odpowiedzi na stres, udział w percepcji bólu i świadomości
 - \rightarrow pośredni lub bezpośredni skurcz wielu mm. gładkich – regulacja motoryki p. pok. (m. in. przekazywanie sygnałów z dróg końcowej odruchu wymiotnego)
 - \rightarrow wazodylacja bezpośrednia (\uparrow NO) lub pośrednia (przez degranulację mastocytów) \rightarrow \downarrow RR
 - \rightarrow \uparrow przepuszczalność naczyń
 - \rightarrow udział w angiogenezie
 - \rightarrow mitogen dla komórek układu immunologicznego
 - \rightarrow aktywacja makrofagów do syntezy IL-1 i TNF- α
- leki wpływające na tachykininy:
 - antagoniści rec. NK₁ (aprepitant) mają dz. p/wymiotne i potencjalnie p/depresyjne
 - baklofen (miorelaksant) \rightarrow \downarrow uwalnianie PS w rdzeniu kręgowym \rightarrow wsk.: bolesne skurcze mm.
 - kapsaicyna \rightarrow \downarrow transmisja bólu zal. od PS – wsk.: zap. stawów i neuralgia różnego poch.

endoteliny

- Endoteliny (ET) są rodziną śródbłonkowych oligopeptydów (21 aa), biorących udział w regulacji napięcia naczyń i perfuzji naczyniowej. Po związaniu z receptorami (sprzężone z białkiem G) otwierają kanały Ca²⁺ \rightarrow \uparrow Ca_i.
 - rec. ET_A występuje w mięśniówce naczyń \rightarrow wazokonstrykcja, retencja Na⁺ \rightarrow \uparrow RR
 - rec. ET_{B1/2} występuje w śródbłonku \rightarrow \uparrow diureza, natriureza, uwalnianie NO \rightarrow \downarrow RR
 - oba typy receptorów występują w UN, zarówno OUN (mózg, spłot naczyniówkowy), jak i w nn. obwodowych
 - ponadto aktywacja rec. ET \rightarrow dz. mitogenne i proagregacyjne \rightarrow dz. aterogenne.
- Nadprodukcja ET w łożysku płucnym prowadzi do nadciśnienia płucnego. W leczeniu tego schorzenia stosuje się kompetycyjnych antagonistów receptorów ET (sentany); wyróżniamy związki:
 - ✓ nieselektywne: bosentan (Tracleer®) (A>B), tezosentan, darusentan (?)
 - ✓ wybiórcze względem ETA: sitaxsentan (Thelin®) (\downarrow hepatotoksyczność), ambrisentan (Letairis®)
- dz. niep.: uszkodzenie wątroby (\uparrow AT), zaczerwienienie twarzy, obrzęki w tym niedrożność nosa, infekcje górnych dróg oddechowych, zaparcia, bóle głowy, bezsenność, splątanie
- p/wsk.: nadwrażliwość, ciąża, terapia CsA lub gliburydem
- interakcje: \rightarrow \downarrow metabolizm warfaryny

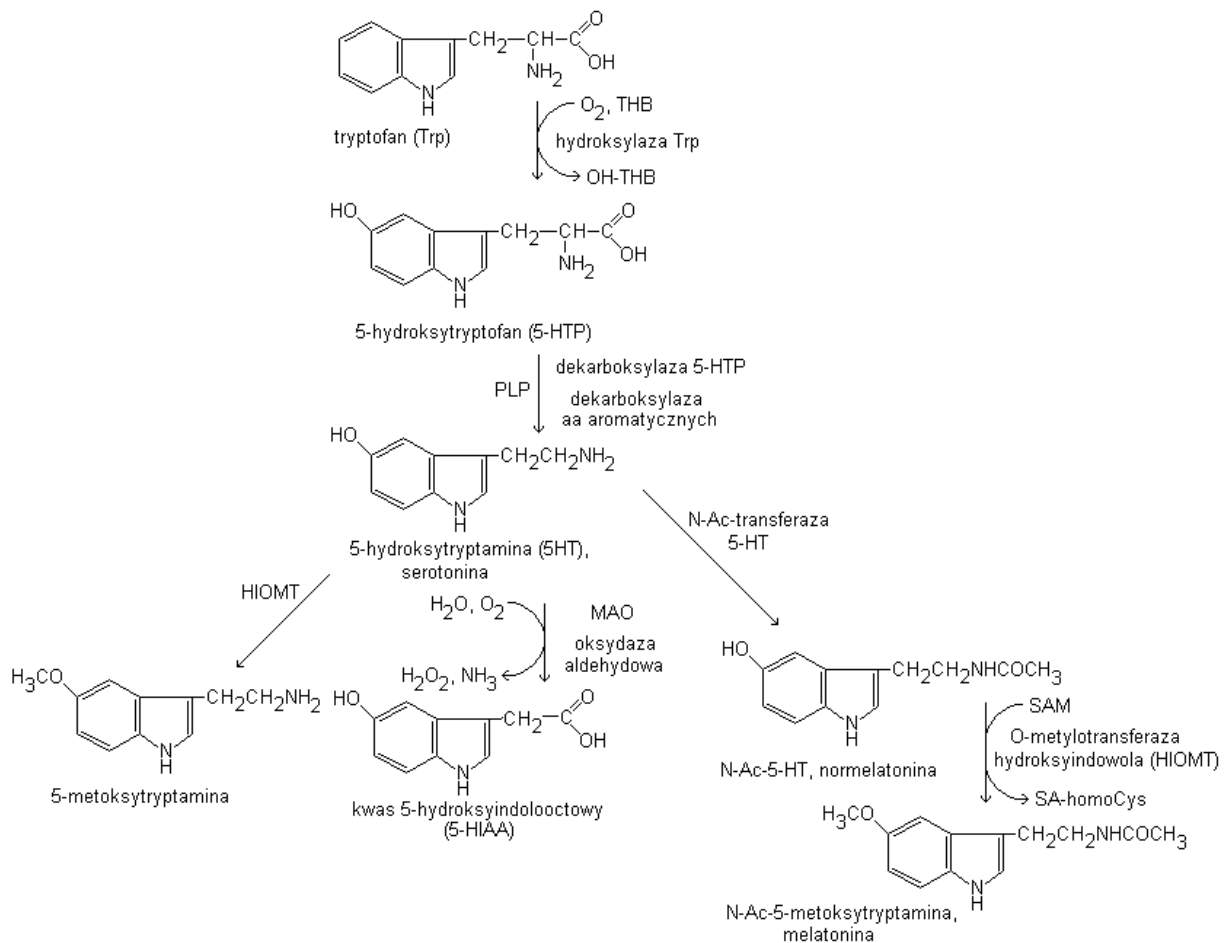
tuftsyna (4) \rightarrow stymulacja chemotaksji leukocytów i fagocytozy, ośrodkowe dz. p/bólowe, wpływ na zachowanie

serotonina, 5-hydroksytryptamina (5-HT)

- u człowieka najwięcej 5-HT wyst. w komórkach enterochromatofilnych, trombocytach, OUN (zwł. jądro przegrody rdzenia przedłużonego); trombocyty wychwytyują ją z jelit w czasie przepływu przez zaopatrujące je naczynia krwionośne i magazynują w ziarnistościach
- działanie: udział w regulacji perystaltyki pokarmowej, hemostazy, snu i czuwania, w patogenezie migreny, bólów klasterowych (z. Hortona), astmy oskrzelowej, wstrząsu, psychoz, rakowiaka (zaczerwienienie skóry, biegunki, \downarrow RR)
 - \rightarrow wazokonstrykcja trzewi, nerek, mózgu, płuc, macicy, łożyska, pępowiny, żż.
 - \rightarrow wazodylacja naczyń skórnych i mm.
 - \rightarrow I: podrażnienie chemoreceptorów naczyń wieńcowych (odruch Bezolda – Jarisha) \rightarrow \uparrow PS⁺ \rightarrow n. X \rightarrow (-) chronotropizm, \downarrow RR
 - \rightarrow II: \uparrow R_{obw} \rightarrow \uparrow CO \rightarrow \uparrow RR
 - \rightarrow III: wazodylacja mm. \rightarrow \downarrow RR
 - \rightarrow \uparrow perystaltyka j. cienkiego, \downarrow motoryka \dot{Z} i jelita grubego; \downarrow sok / \uparrow śluz w żołądku
 - \rightarrow bronchospazm (u chorych na astmę)
 - \rightarrow \uparrow uwalnianie NA i ACh z zakończeń autonomicznych serca i jelit
 - \rightarrow \uparrow uwalnianie katecholamin w rdzeniu nadnerczy
 - \rightarrow pob. czuciowych zakończeń nerwowych \rightarrow indukowanie bólu
 - \rightarrow neurotransmitter OUN

→ prekursor melatoniny (pinealocyty)

- metabolizm serotoniny i melatoniny:



- receptory serotoninowe

typ	mechanizm	działanie	agoniści	antagoniści
5-HT ₁	→ G _i /G ₀ → ↓ cAMP			
5-HT _{1A}		zachowanie (sen, jedzenie, termoregulacja, agresja, niepokój)	bupiron, LSD	ergotamina, johimbina
5-HT _{1B}		zachowanie, wazokonstrykcja płucna	ergotamina, sumatriptan	johimbina, risperidon
5-HT _{1C}		poruszanie się, niepokój, wazokonstrykcja OUN	sumatriptan	ergotamina, johimbina
5-HT _{1E}				
5-HT _{1F}				
5-HT ₂	→ G _q /G ₁₁ → PIP ₂ → ↑ Ca ²⁺			
5-HT _{2A}		zachowanie, uczenie się, niepokój, agregacja PLT, skurcz mm. gładkich, skurcz / rozkurcz naczyń	LSD	cyproheptadyna, mirtazapina
5-HT _{2B}		skurcz żołądka	fenfluramina, LSD	johimbina
5-HT _{2C}		niepokój, wydzielanie PMR		fluoksetyna, metylosergid
5-HT ₃	→ kanał Na ⁺ / K ⁺ → depolaryzacja	niepokój, wymioty, ↓ perystaltyka		metoklopramid, ondansetron, alosetron, mitrazapina
5-HT ₄	→ G _s → ↑ cAMP	↑ perystaltyka, uczenie się, pamięć	metoklopramid, renzaprid, tegaserod	
5-HT _{5A}	→ G _i /G ₀ → ↓ cAMP		LSD	

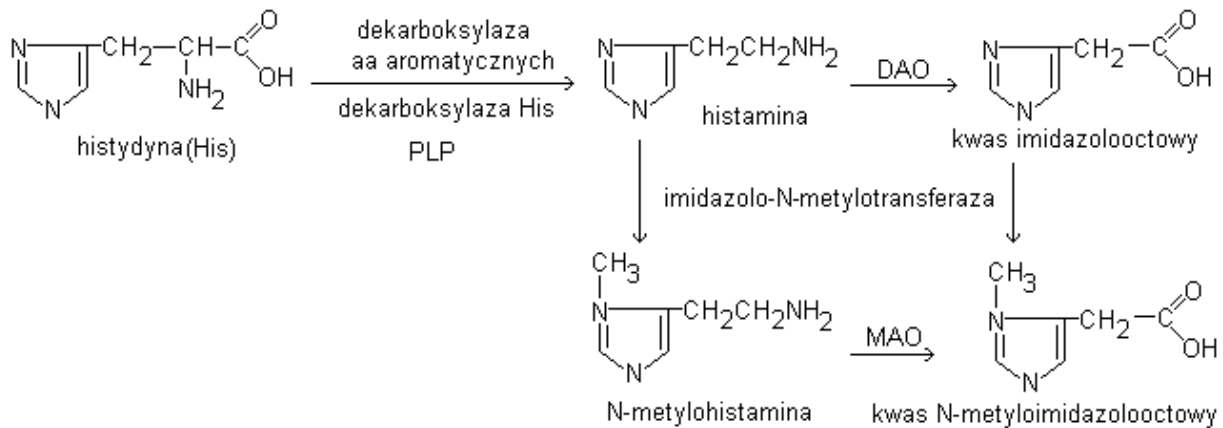
5-HT ₆			
5-HT ₇	→ G _s → ↑ cAMP		risperidon

- leki dz. na układ serotoninowy:
 - agoniści 5-HT₁ – sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan
→ profilaktyka i przerywanie napadów migreny
 - częściowi agoniści 5-HT_{1A} – buspiron, ipsapiron
→ leki anksjolityczne, nie wywołujące (w przec. do BDZ) zależności lekowej oraz zaburzeń pamięci i uczenia się
 - agoniści 5-HT₄ – cizaprid, renzaprid, zakoprid
→ leki prokinetyczne pobudzające perystaltykę przelyku i jelit, ↑ napięcie LES, ułatwiają pasaż treści pokarmowej do dalszych odcinków p. pok.; wsk. w atonii żołądka jelit (np. pooperacyjnej), GERD
 - antagoniści 5-HT₃ – ondansetron, tropisetron, granisetron
→ silne dz. p/wymiotne, słabe prokinetyczne

histamina (H) i leki p/alergiczne

- alergia – nadwrażliwość organizmu na substancje obojętne dla ludzi zdrowych, zw. z obecnością ab klasy IgE → rec. FcεR-1 (mastocyty i bazofile) → degranulacja:
 - mediatory preformowane, zmagazynowane w ziarnistościach (H)
 - mediatory syntetyzowane de novo (PG, SRS-A: LTC₄-E₄)
 - cytokiny

- histamina (H)
 - metabolizm:



- lokalizacja:
 - ✓ komórkowa: mastocyty i bazofile
 - ✓ tkankowa: płuca, śluzówka nosa i przewodu pokarmowego, skóra (gł. twarzy); ponadto: neurony OUN, naskórek, komórki enterochromatofilne śluzówki żołądka, inne komórki szybko regenerujące się
- działanie:
 - wazodylatacja arterioli, wazokonstrykcja drobnych żż.
 - ↑ przep. naczyń → obrzęki
 - drażnienie zakończeń nerwowych → świąd i ból
 - zaczerwienienie, obrzęk i świąd skóry, zwł. twarzy
 - bąbel histaminowy: centralny błąd obrzęk z obwodowym zaczerwienieniem (przekrwienie)
 - H₁ → skurcz mm. oskrzeli, macicy, jelit
 - H₂ → ↑ wydz. żołądkowe ← (+): ACh, gastryna
 - (-) dromotropizm, (+) batmotropizm
 - ↓ R_{obw} → ↓ RR → odruchowy (+) chronotropizm
 - ↑ uwalnianie katecholamin
 - ↑ temperatura ciała
 - udział w mechanizmach regeneracyjnych uszkodzonych tkanek oraz proliferacji komórek w tkankach szybko dzielących się
 - neurotransmitter (brzuszną część podwzgórza tylnego – jądro guzowo-suteczkwate)
 - układ histaminergiczny → odruchy CV, ↑ diureza, ↑ wydz. żołądkowe, metabolizm, sen i czuwanie, krążenie mózgowe
 - wazodylatacja OUN → udział w patogenezie naczyniowych bólów głowy (ból kłasterowy = Hortona)
- nieswoista degranulacja mastocytów ← opiaty (morfina, kodeina), dekstran, środki cieniujące, środki kuraryzujące, antybiotyki polipeptydowe, cz. fiz. (zimno, ucisk, wibracja), HRF (makrofagi i limfocyty)
- receptory dla histaminy:

typ	lokalizacja	mechanizm	dz. obwodowe	dz. ośrodkowe
H ₁	postsyn.	→GC→cGMP	skurcz oskrzeli i jelit, wpływ na CVS	dz. sedatywne, ↑ PRL
H ₂	postsyn.	→AC→cAMP	↑ wydz. żołądkowe, wpływ na CVS	↓ PRL
H ₃	presyn.		↓ biosynteza i uwalnianie histaminy	

- receptor H₃ – wyst. w OUN, płucach, skórze, p. pok., na mastocytach
 - ✓ swoisty agonista: R- α -metylohistamina
 - ✓ antagoniści: impromidyna, tioperamid (wyłącznie doświadczone)
 - ✓ betahistyna → antagonist H₃ i agonista H_{1/2}
 - ↑ uwalnianie H z neronów → ↑ przepływ krwi przez ucho wewnętrzne
 - stosowana w zab. krążenia ucha wewn., zwł. ch. Ménière'a
- antagoniści H₁ – konkurencyjni i odwracalni
- największa skuteczność w umiejscowionych reakcjach alergicznych, objawiających się świądem, obrzękiem i zaczerwienieniem (zw. z histaminą), tj. w odczynach alergicznych górnych dróg oddechowych – pyłkowicy (katar sienny) oraz w ostrej pokrzywce
- ponieważ H nie zawsze jest dominującym mediatorem w natychmiastowej reakcji alergicznej, antagoniści H₁ są nieskuteczni w napadach astmy oskrzelowej i uogólnionych reakcjach uczuleniowych
- dodatkowo PMR(+) → dz. p/wymiotne – gł. p/wymiotom tow. kinetozom i uszk. błędniaka (ch. lokomocyjna)
- działanie antagonistów H₁ wykazuje wiele innych substancji, np. TLPD i neuroleptyki
- antagoniści H₁ I generacji
- poch. etanoloaminy, etylenodiaminy, piperydyny, fenotiazyny
- dodatkowe dz.: blokada rec. M (dz. atropinowe, cholinolityczne) oraz dla 5-HT, D, A
- wsk.: gwałtowne reakcje alergiczne (pozajelitowo), ch. alergiczne nasilane przez stres – gł. swędzące dermatozy (pokrzywka) (bardziej skuteczne niż II gen.), alergiczny sezonowy nieżyt nosa, alergiczna zap. spojówek, objawy uszkodzenia błędniaka
- p/wsk.: jaskra, przerost prostaty, uszk. szpiku, nadwrażliwość
- dz. niepożądane:
 - ✓ dz. cholinolityczne → suchość w jamie ustnej, zab. widzenia, zab. oddawania moczu
 - ✓ PMR (+) → depresja OUN (senność, otepienie, zab. koordynacji ruchowej) → zakaz prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn
 - ✓ ↓ RR, zab. rytmu (dz. chinidynopodobne) ← podanie i.v.
 - ✓ skórne objawy uczuleniowe, ZŻJ, drżenia mm., zawroty głowy, szum w uszach
 - ✓ mielodepresja
- zatrucie: pobudzenie ruchowe, ataksja, omamy, drgawki, gorączka, mydriaza, zaczerwienienie twarzy (jak zatrucie atropiną) →→ śpiączka, niewydolność krążeniowo – oddechowa
- interakcje: → (+) leki dz. depresyjnie na OUN: anksjolityki (poch. benzodiazepiny), nasenne, alkohol
- skojarzenia:
 - ✓ z sympatykomimetykami (pseudoefedryna, fenylefryna) w preparatach SR – p/wsk.: do 12 r. ż., w starszym wieku, przy ch. serca
 - ✓ z paracetamolem – wsk. w zak. górnych dróg oddechowych
- preparaty:
 - ✓ antazolina (p.o., i.m., i.v.) – dz. p/arytmiczne; dz. niep.: uczulenie, małopłytkowość, granulocytopenia
 - ✓ difenhydramina (p.o., i.m., i.v., krople do oczu i nosa); wsk.: kinetozy (ch. lokomocyjna), nagłe odczyny skórne z silnym świądem
 - ✓ klemastyna (p.o., i.m., i.v.) – ↑ T_{1/2}; najczęściej stosowany lek p/H w nagłych odczynach alergicznych
 - ✓ dimetinden (p.o., msc.) – silne dz. p/świądowe; wsk.: ch. alergiczne górnych dróg oddechowych i skóry
 - ✓ prometazyna (p.o., i.m.) – poch. fenotiazyny → dz. uspokajające i p/wymiotne; wsk.: ostre odczyny alergiczne z dużym świądem, reakcja anafilaktyczna (wspomagająco), kinetozy, premedykacja (uspokajający, p/wymiotny, p/kaszlowy); dz. niep.: ↓ RR, objawy pozapiramidowe, uszkodzenie wątroby
 - ✓ ketotifen (p.o.) → ↓ uwalnianie mediatorów (jak kromon); wsk.: u małych dzieci przy braku możliwości stosowania kromonów drogą wziewną; dz. niep.: senność, ↑ łaknienie
 - ✓ cyproheptadyna (p.o.) – wsk.: alergiczne ch. skóry z dużym świądem oporne na inne leki p/H; dz. niep.: senność, ↑ łaknienie, uszk. wątroby i szpiku
 - ✓ hydroksyzyna (p.o.) – dz. anksjolityczne; wsk. j. w.; dz. niep.: znaczna senność, objawy atropinowe, zab. krzepnięcia, kardiotoksyczność, alergie
- antagoniści H₁ II generacji
- niektóre są metabolitami preparatów I / II gen.
- PMR (-), H₁-selektywne, ↑ T_{1/2} → pozbawione ośrodkowych dz. niep. związków I generacji
- klasyfikacja:
 - ✓ doustne długo dz.: ebastyna, cetirizyna i lewocetirizyna, loratadyna i desloratadyna, terfenadyna i feksofenadyna, azelastyna, mizolastyna
 - ✓ msc. na spojówki nosa lub spojówek: lewokabastyna, azelastyna, emedastyna (tylko do oczu)
 - ✓ doustne preparaty złożone: pseudoefedryna + cetirizyna / loratadyna
- większość w znacznym stopniu łączy się z białkami osocza

- większość ulega metabolizmowi w wątrobie (np. prodrug – ebastyna CYP3A4 > 2D6), niektóre wydalane są gł. w formie niezmienionej przez nerki (cetirizyna, lewokabastyna, akrywastyna); feksofenadyna – gł. z żółcią
- dodatkowe wł.: ↓ chemotaksja eozynofilów (cetirizyna), stabilizacja mastocytów (emedastyna); lewokabastyna – największe powinowactwo do H₁
- wsk.: odczynny alergiczny dróg oddechowych i skóry, alergiczny zap. spojówek
- p/wsk.: nadwrażliwość, wydłużenie QT, soczewki kontaktowe (preparaty podawane do oka)
- dz. niep.:
 - ✓ słaba depresja OUN (senność) i dz. cholinolityczne
 - ✓ ↑ łaknienie, ↑ masa ciała
 - ✓ dz. kardiodepresyjne (wpływ na kanały K⁺ → wydłużenie QT): terfenadyna, ebastyna, astemizol, loratadyna; efekt nasilają zw. hamujące CYP3A4: p/grzyb. poch. imidazolu, makrolidy, chinolony, cymetydyna
- interakcje:
 - ✓ ← (-) CYP ← (-): RMP, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, GKS
 - ✓ azelastyna → (+) → dz. poch. BDZ i alkoholu
- leki ↓ uwalnianie mediatorów – kromony
- kromoglikan dwusodowy
- ↓ przep. błony dla Ca²⁺ → ↓ degranulacja mastocytów w wyniku reakcji ag – ab
- uszczelnienie drobnych naczyń krwionośnych
- ↓ chemotaksja neutrofilii
 - ✓ wsk.: alergie oddechowe (astma – profilaktycznie), spojówkowe i pokarmowe (wspomagająco obok diety eliminacyjnej); nieskuteczny w alergiach skórnych
 - ✓ dz. niep.: podrażnienie śluzówek → utrudnienie wdechu, kaszel, ból gardła, obrzęk nosa, skurcz oskrzeli
 - ✓ drogi podania: msc. – dooskrzelowo (proszek z laktozą), na śluzówkę nosa, do worka spojówkowego i p. pok.
- nedokromil – skuteczniejszy w astmie
- ↓ degranulacja mastocytów
- ↓ chemotaksja komórek zap. (w tym eozynofilów) i uwalnianie z nich mediatorów
- oksatomid → ↓ Ca_i → hamowanie degranulacji
- ketotifen – słabe dz., stosowany przy nieskuteczności innych (może być podawany p.o.)

β-BLOKERY

- działanie:
 - (-) chrono- i inotropizm → ↓ zapotrzebowanie tlenowe i wydatek energetyczny (kardioprotekcja)
 - ↓ przepływ przez krążenie wrotne (propranolol)
 - ↓ konwersja T₄ do T₃ (propranolol)
 - ↓ agregacja trombocytów
 - blokada receptorów w neuronach adrenergicznych aparatu przykłębuszkowego → ↓ uwalnianie reniny
 - blokada presynaptycznych auroreceptorów β₂ → ↓ uwalnianie NA
 - blokada postsynaptycznych receptorów β₂ → skurcz naczyń trzewi i mm. → ↑ R_{obw} → ↑ RR
 - ↓ IOP
- wskazania:
 - zab. rytmu (leki p/arytmiczne II kl.): tachykardia zatokowa gł. powysiłkowa, napadowy ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy, częstoskurcz nawrotny z węzła AV, ogniskowy / nienapadowy częstoskurcz z łącza, trzepotanie i migotanie przedsionków, arytmie komorowe (stres, zawał, niewydolność serca, okres okołoperacyjny) (↑ refrakcja przedsionków, ↓ przewodzenie AV)
 - przewlekła stabilna dławica piersiowa (MIC) (ogr. niedokrwienie, ↓ częstość i nasilenie epizodów niedokrwienych, ↓ ryzyko zawału, ↑ wydolność wysiłkowa)
 - OZW – skutki (ogr. obszar niedokrwienia, ↓ ryzyko zab. rytmu, ↓ ryzyko pęknięcia serca, łagodzenie bólu) oraz prewencja pierwotna i wtórna
 - stabilna przewlekła NS, II – IV° NYHA, niezależnie od etiologii (bisoprolol, karwedilol) (działanie ochronne, ↓ kardiotoksyczność wysokich stężeń katecholamin, ↓ wydatek energetyczny, ↓ remodelling serca i naczyń, działanie antyoksydacyjne)
 - NT (gł. rozszerzające naczynia, tj. blokujące α₁ i agoniści β₂ → ↓ CO, ↓ ARO, ↑ ANP → ↓ ryzyko udaru mózgu i rozwoju NS)
 - rozwarstwienie ściany aorty (↓ RR i ciśnienie tętna)
 - nadciśnienie wrotne i jego powikłania, np. nawracające krwotoki z żyłaków przełyku (nieselektywne)
 - nadczynność tarczycy (propranolol): tachykardia, nadkomorowe zab. rytmu – napadowy częstoskurcz i AF, drżenie drobnofaliste, niepokój
 - niektóre postaci migreny, naczyniopochodne bóle głowy
 - drżenia mięśniowe
 - jaskra z otwartym kątem przesączania
 - pewne postaci choroby lękowej, gł. lęk sceniczny (gł. lipofilne)
 - guz chromochłonny nadnercza (phaeochromocytoma)

- działania niepożądane:
 - bradykardia zatokowa / zahamowanie zatokowe, zab. przewodnictwa wewnątrzsercowego (blok AV)
 - komorowe zab. rytmu, w tym wielokształtny częstoskurcz komorowy (torsade de pointes) (sotalol)
 - pogłębienie NS (gł. działanie błonowe)
 - ↓↓ RR
 - skurcz t. wieńcowej
 - zab. przepływu nerkowego (↓ RBF)
 - skurcz łożyska naczyniowego trzewi i mm. → ↑ R_{obw} (gł. bez ISA): korzystny w nadczynności tarczycy (krążenie hiperkinetyczne), niekorzystny w NS
 - zab. krążenia obwodowego: uczucie oziębienia kończyn, zaostrzenie choroby Raunaud
 - bronchospazm, ↑ opór dróg oddechowych (gł. nieselektywne)
 - zab. metabolizmu węglowodanów: pogłębienie i przedłużenie hipoglikemii, ↓ wydzielanie insuliny, insulinooporność, ↓ tolerancja glukozy (ryzyko NIDDM) (gł. nieselektywne)
 - zab. metabolizmu lipidów: ↑ TG, ↑ LDL, ↑ VLDL, ↓ HDL
 - ↑ K⁺ (gł. niewybiórcze, chorzy dializowani, na czczo)
 - zab. psychiczne: zmęczenie, zab. snu i koszmary, halucynacje, zawroty głowy, depresja (gł. lipofilne)
 - zab. funkcji seksualnych: impotencja, utrata libido
 - ZŻJ: nudności, wymioty, biegunki, zatwardzenia, bóle brzucha
 - hepatotoksyczność (dilewalol)
 - zab. widzenia (zamglenie) i ↓ produkcja łez (suchość rogówki) (gł. krople oczne)
 - upośledzenie lub utrata słuchu oraz zespół oczno – śluzówkowo – skórny (włóknienia; praktolol)
 - drżenia mm., ujawnienie objawów miastonii
 - pogorszenie przebiegu łuszczycy
 - zespół abstynencyjny → objawy z odbicia: tachykardia, zab. rytmu, niepokój, drżenia
- przeciwwskazania:
 - astma oskrzelowa i bronchospazm, rozedma płuc, przewlekły spastyczny nieżyt oskrzeli
 - wstrząs
 - bradykardia < 60/min
 - niewydolność WZP, SSS, zespoły preekscytacji (WPW), blok AV I° z PQ > 0,24 s oraz II i III°, tachy-/bradykardia, z. Brugadów
 - RR < 100 mmHg
 - PAWP > 20 mmHg
 - angina Prinzmetal
 - ciężka niewyrównana niewydolność serca lub nasilenie objawów niewydolności (znoszą to glikozydy)
 - wrodzone lub nabyte wydłużenie QT, ↓ K⁺, ↓ Mg²⁺ (sotalol)
 - niewyrównana niedoczynność tarczycy
 - choroby naczyń obwodowych (miażdżyca, cukrzyca, choroba Raunaud)
 - zab. lipidowe
 - depresja
- podział ze względu na charakter chemiczny:

	lipofilne	hydrofilne
przykłady	propranolol, tymolol, metoprolol	atenolol, nadolol, sotalol
wchłanianie jelitowe	dobrze	słabe
efekt 1. przejścia (jelito, wątroba)	+	-
metabolizm	nasilony	nieznaczny
okres półtrwania (T _{1/2})	krótki	długi
droga wydalania	żółć (metabolity)	mocz (niezmienione)
stan wymagający modyfikacji dawki	niewydolność wątroby	niewydolność nerek (kumulacja)
penetracja PMR	+ → zab. nastroju i koszmary senne	-

- dodatkowe własności:
 - wybiórczość względem receptorów β₁ (kardioselektywność) – zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki: nebiwolol > bisoprolol > atenolol > metoprolol > acebutolol / karwedilol > bucindolol
 - szczątkowa wewnętrzna aktywność β-mimetyczna (agoantagonizm) (ISA) → mniej nasilona działania niepożądane ((-) ino i dromotropizm, tendencja do skurczu oskrzeli i naczyń, zab. metabolicznych, efektu up-regulation receptorów i zespołu abstynencyjnego): pindolol > alprenolol > oksprenolol > acebutolol
 - ✓ substancje niewybiórcze pozbawione ISA w większym stopniu blokują działanie katecholamin, dlatego używane są w leczeniu skutków (↓ K⁺, zab. rytmu) oraz pierwotnej i wtórnej prewencji zawału; ponadto skuteczniej znoszą drżenie mm. (np. po β₂-mimetykach)
 - działanie błonowe – stabilizacja błon komórkowych (działanie prokaino- lub chinidyno-podobne, przez podobieństwo do środków znieczulenia miejscowego i p/arytmicznych; silniejsze działanie (-) ino i (-) dromo; może przyczynić się do nasilenia działań niepożądanych – zab. przewodnictwa i siły skurczu – leki pozbawione tego działania wsk. w

↓ rezerwie sercowej i bradykardii): propranolol, timolol, sotalol, alprenolol, oksprenolol, praktolol, metoprolol, acebutolol

- blokowanie α_1 → rozkurcz naczyń, poprawa profilu lipidowego: karwedilol, dilewalol, labetalol
labetalol (niewyb.) – wsk. przy współistnieniu NT i MIC oraz przy ↑ ARO, często preferowany u kobiet karmiących (w minimalnym stopniu przenika do mleka)
- agonizm β_2 → rozkurcz oskrzeli: celiprolol
- ↑ uwalnianie NO → rozkurcz naczyń: nebiwolol
- działanie antyoksydacyjne: karwedilol
- klasyfikacja:

generacje grupy	I (nieselektywne)	II (kardioselektywne)	III (dodatkowe własności)
A (ISA)	pindolol, biopindolol, penbutolol, alprenolol, oksprenolol, karteolol	acebutolol, praktolol, celiprolol, esmolol	karwedilol labetalol (L)
B	propranolol, timolol, nadolol, sotalol	atenolol, metoprolol	dilewalol (P)
C (wybitna selektywność)		bisoprolol, betaksolol, metoprolol CR/XL	nebiwolol bucindolol

- interakcje:
 - sole Al^{3+} , cholestyramina, kolestypol → ↓ wchłanianie
 - teofilina, digoksyna → ↓ wchłanianie celiprololu
 - fenytoina, RMP, fenobarbital, alkohol, nikotyna → ↑ metabolizm i eliminacja
 - cymetydyna, hydralazyna → ↓ przepływ wątrobowy → ↑ biodostępność propranololu i metoprololu
 - efekt addycyjny z innymi lekami hipotensyjnymi
 - NLPZ (np. indometacyna) → ↓ efekt hipotensyjny
 - kardioselektywni antagoniści kanałów Ca^{2+} (werapamil, diltiazem) → spotęgowanie (-) chronotropizmu
- terapia skojarzona – z diuretykami, inhibitorami ACE, antagonistami kanałów Ca^{2+} (poch. DHP), poch. hydrazynoftalazyny

ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH

- jony Ca^{2+} są w komórkach niezbędne m. in. do skurczu (miocyty), automatyzmu (układ bódźco-przewodzący), egzo- i endocytozy mediatorów (neurocyty)
- istnieje kilka rodzajów kanałów wapniowych, w tym 2 główne:

zależne od potencjału	zależne od ligandu
sprężenie elektromechaniczne	sprężenie farmakomechaniczne
potencjał błonowy	neuroprzekaźniki i hormony
bardziej wrażliwe	mnie wrażliwe

- mechanizm: antagoniści po przeniknięciu przez błonę wiążą się ze swoistym miejscem w obrębie powolnego kanału zależnego od napięcia (gł. typu L > N, T) i blokują go
- działanie:
 - naczynia: rozszerzenie tętniczek oporowych (gł. trzewi, mm., OUN i krążenie wieńcowego) → → ↓ LVESP → ↓ afterload
 - ↓ depozycji cholesterolu, TG i Ca^{2+} w ścianach naczyń
 - miokardium: (-) chrono-, dromo-, inotropizm → ↓ CO
 - ✓ → odruch z baroreceptorów → S^+ → ↑ ARO, (+) chronotropizm (gł. poch. DHP)
 - ✓ swoiste blokery (poza poch. DHP) wywołują (-) chrono- i dromotropizm poprzez opóźnienie ponownego otwarcia kanału po jego aktywacji
 - nerki: ↑ przesączanie kłębuszkowe → ↑ diureza
 - PLT: hamowanie agregacji
- farmakokinetyka: bdb. wchłanianie jelitowe, efekt 1. przejścia, potencjalna kumulacja
- klasyfikacja:

swoistość	grupa	cel	generacja I	generacja II
swoiste (kanały L)	poch. fenyloalkiloaminy, poch. papaweryny	serce	werapamil	werapamil SR, gallopamil, tiapamil, anipamil, emopamil, falipamil
	poch. dihydropirydyny (DHP)	naczynia	nifedypina	nifedypina SR, nitrendypina, nikardypina SR, nisoldypina CC, felodypina SR, isradypina CR/SR, nimodypina III gen.: amlodypina, lacydypina
	poch. benzotiazepiny	gł. serce	diltiazem	diltiazem SR, kleniezem
nieswoiste (kanały N)	poch. difenyloalkiloaminy, poch. piperazyny i inne	gł. naczynia	cinnarizyna, flunarizyna, lidoflazyna, medibazyna, fendylina, bepridil, prenylamina, pimozyd	

- antagoniści dz. gł. na serce (kardioselektywne) – werapamil, diltiazem i ich poch.
 - wazodylatacja tt., w tym wieńcowych (nie żż.) → ↓ RR → S⁺ → hamowanie bezp. wpływu na serce
 - (-) chrono-, dromo-, inotropizm
 - dz. p/arytmiczne (IV klasa)
 - wsk.:
 - i.v.: tachykardia, trzepotanie i AF z szybką akcją komór, napadowy częstoskurcz nadkomorowy, zab. komorowe odporne na inne leki p/arytmiczne
 - p.o.: MIC – wysiłkowa, niestabilna, spontaniczna, Prinzmetala, NT, pierwotne nadciśnienie płucne, kardiomiopatia przerostowa
 - p/wsk.: zab. przewodnictwa, NS, z. preekscytacji (niewielki wpływ na przewodzenie drogą dodatkową i pęczek Hisa)
 - dz. niep.: ŻŻJ (nudności, wymioty, zaparcia), zab. wątroby, zab. nastroju, koncentracji i snu, osłabienie, skurcze, drżenie mm.
 - (-) chronotropizm → zahamowanie zatokowe, bradykardia
 - (-) dromotropizm → zab. przewodnictwa wewnątrzsercowego – blok AV I-III°
 - (-) inotropizm → indukcja lub zaostrzenie NS (zwł. podanie i.v.)
 - interakcje: kojarzenie z β-blokerami i/lub glikozydami nasercowymi → ryzyko zab. rytmu (p/wsk.)
- antagoniści dz. gł. na naczynia
 - wsk.:
 - ✓ MIC – w stabilnej MIC mogą być lekami I rzutu przy nietolerancji azotanów i/lub β-blokerów, przy objawach bronchospastycznych, nadkomorowych zab. rytmu, kardiomiopatii przerostowej, cukrzycy
 - zab. krążenia OUN (zawroty głowy, zapobieganie napadom migreny, skurcz naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym)
 - leczenie i profilaktyka chorób naczyń obwodowych (miażdżyca, niedokrwienie kończyn, objaw Raunaud)
 - działanie niepożądane (zaletą jest brak wyraźnej hipotonii ortostatycznej i neutralność metaboliczna)
 - ✓ uczucie gorąca twarzy i nóg, zaczerwienienie i pieczenie skóry, zab. czucia palców, bóle i zawroty głowy, obrzęki kończyn, rzadko obrzęk płuc, zaparcia, alergie
 - ✓ (+) chronotropizm → tachykardia
 - ✓ ↓↓ RR → odruchowy (+) chronotropizm, ↓ przepływ wieńcowy → nasilenie objawów MIC (β-blokery hamują to działanie)
 - przeciwwskazania: wstrząs, zwężenie aorty, ciąża i laktacja, zaaw. niewydolność krążenia (wzgl.)
 - nifedypina – NT, MIC (angina Prinzmetala – p/wsk. β-blokery), kardiomiopatia przerostowa, zespół Raynaud, zab. motoryki przetyku (np. achalazja)
 - rozszerzenie tt. obwodowych, słabe małych żż. → ↓ obciążenie serca, ↓ RR → S⁺ → tachykardia i skurcz naczyń (przeciwdziałanie przez systematyczne zwiększanie dawki terapeutycznej)
 - (-) chrono- i inotropizm
 - poch. DHP II generacji – NT, MIC
 - ✓ amlodypina → rozkurcz tt. wieńcowych → wskazana przy współistniejącej MIC
 - ✓ felodypina – sok grejpfrutowy kilkakrotnie podnosi stężenie (CYP)
 - ✓ nimodypina → silna wazodylatacja OUN (niedokrwienie mózgu, migrena, bóle kłasterowe, skurcz naczyń przy krwotoku podpajęczynówkowym)
 - nieswoiste:
 - ✓ cinnarizyna, flunarizyna → zab. krążenia OUN i błędniaka, prewencja napadów migreny, choroby naczyń obwodowych (zespół Raunaud, chromanie przestankowe)
 - ✓ lidoflazyna, medibazyna → rozkurcz naczyń wieńcowych (MIC)
 - ✓ fendylina, bepridil → MIC (mono-/politerapia)
 - cyklandelat (poch. cykloheksanolu) → silny rozkurcz arterioli → stany skurczowe naczyń, zwł. zab. ukrwienia OUN
- interakcje:
 - werapamil > diltiazem → ↑ poziom digoksyny we krwi
 - nifedypina → ↑ fenytoina, ↓ sole Li
 - nifedypina (+) ↔ (+) propranolol
 - cymetydyna → ↑ biodostępność nifedypiny
- terapia skojarzona – poch. DHP z β-blokerami (przeciwdziałanie działaniu spastycznemu na naczynia, ↓ tendencja do (+) chronotropizmu), diuretykami i inhibitorami ACE

UKŁAD RAA

- wydzielanie reniny (angiotensynazy):
 - ← płamka gęsta (w cewce dalszej) ← ↓ Na⁺ ← nadmierne pocenie, wymioty, biegunki, leki, dieta
 - ← S⁺ ← baroreceptory ← ↓ RR ← ↓ wolemia
 - ← pobudzenie rec. B

- powstawanie angiotensyny:
wątroba → angiotensynogen (α_2 -glob) → (renina) → angiotensyna I (10) → (ACE) → angiotensyna II (8) →
→ (aminopeptydaza) → angiotensyna III (7)
→ (endopeptydaza, karboksypeptydaza, aminopeptydaza, angiotensynaza) → produkty degradacji
- działanie angiotensyny II: → AT_1 →
→ aktywacja PLC → ↑ wnikanie Ca^{2+} do miocytów → bezpośredni skurcz naczyń gł. tętniczek przedwłośniczkowych i
żż. zawłośniczkowych (skóra, śledziona, nerki, jelita > płuca, mózg, mm., wieńcowe) → ↑ R_{obw} → ↑ RR → ↑ afterload,
↑ przepuszczalność →
→ ↓ objętość krwi krążącej → ↑ ADH → ↓ diureza, dz. dypsogenne → obrzęki
→ ↑ objętość płynu pozanaczyniowego i limfy → obrzęki
→ działanie ośrodkowe na α_2 (area postrema, tractus solitarius) → ↓ X, ↑ S^+ → pośrednie nasilenie przewodnictwa S^+ :
↑ uwalnianie NA z neuronów i A z rdzenia nadnerczy
→ (+) chrono, inotropizm → ↑ CO → odruch z baroreceptorów → ↑ X → (-) chronotropizm, ↓ CO
→ ↑ biosynteza i uwalnianie aldosteronu
- działanie aldosteronu:
→ kanaliki dalsze → ↑ reabsorpcja H_2O , Na^+ , Cl^- , wydalanie K^+ , H^+ → retencja H_2O / Na^+ → ↑ wolemia → ↑ preload,
obrzęki
→ dz. ośrodkowe: ↑ wydz. ADH
→ dz. profibrotyczne: pobudzenie fibroblastów → synteza COL I i III → włóknienie miokardium i naczyń
→ dysfunkcja rozkurczowa LK, ↓ wrażliwość naczyń na czynniki wazodylatacyjne
→ dz. mitogenne: ↑ proliferacja kardiomiocytów i śródbłonna → przerost miokardium i ścian naczyń
→ dysfunkcja śródbłonna – ↓ dz. NO
→ ↑ arytmogenna odpowiedź miokardium na katecholaminy, wydłużenie QT zw. z włóknieniem
→ regulacja procesów zap. i naprawczych: synteza cytokin, chemotaksja, aktywacja makrofagów
→ ↑ poziom TGF i PA typu I
→ (+) inotropizm (słaby)
→ słabe dz. GKS
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I)
→ ↓ angiotensyna II, ↓ działanie NA → ↓ R_{obw} , ↓ RR → ↓ afterload, ~CO, ~↑ RBF
→ ↓ degradacja kinin (hamowanie aktywności kininazy II) i prostanoidów (PG, PGI) → ↓ afterload
→ wazodylatacja żż. → ↓ preload
→ PS^+ (?) → brak odruchowego (+) chronotropizmu (w przeciwieństwie do antagonistów Ca^{2+})
→ hamowanie proliferacji miocytów → ↑ stabilność blaszki miażdżycowej, zwolnienie kardiomiopatii przerostowej i
remodellingu pozawałowego
→ ↑ przepływ wieńcowy, mózgowy i nerkowy + ↓ zmiany nefropatyczne → wsk. przy współistniejącej nefropatii
cukrzycowej
→ OUN → ↓ ADH → ↑ diureza, ↓ pragnienie
→ poprawa profilu lipidowego (w przeciwieństwie do β -blokerów i diuretyków)
→ neutralność metaboliczna, ew. ↓ insulinooporność (w przeciwieństwie do β -blokerów)
→ poprawa odruchu kaszlowego (ułatwia odkrztuszanie) oraz polykania (zapobiega zachłystowemu zap. płuc)
➤ preparaty: kaptopril, enalapril, lizynopril, perindopril, benazepril, trandolapril, ramipril, chinapril, imidapril,
moeksipril, cilazapril, fosinopril, kwiazapril, spirapril, temokapril, delapril, zofenopril
✓ krótko działające: kaptopril, enalapril, kwiazapril (efekt silny lecz krótkotrwały)
✓ niewymagające przekształceń do formy aktywnej: lizynopril
✓ działające bezpośrednio oraz przez aktywne metabolity: kaptopril
➤ wskazania:
✓ wszystkie postaci NT
✓ NS (leki I rzutu przy skurczowej niewyd. LK z EF < 40 %; zapobiegają progresji choć nie poprawiają
wydolności)
✓ stabilna MIC ze współistniejącą cukrzycą i/lub dysfunkcją skurczową LK
✓ zawał serca i prewencja przebudowy pozawałowej
✓ niewyd. nerek, glomerulopatie pierwotne i wtórne
✓ pierwotna i wtórna prewencja udaru mózgu
✓ przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych
✓ cukrzyca i z. metaboliczny
➤ działania niepożądane:
✓ zab. czynności nerek, aż do niewydolności, szczeg. u pacjentów ze ↓ RBF → ↑ K^+ , mocznik, kreatynina,
białkomocz, samoistnie ustępujący z. nerczycowy
próba kaptoprilowa – pomiar ARO przed i 1 h po podaniu leku
✓ ↓ RR, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, efekt 1. dawki → tachykardia, ból dławicowy, arytmie nadkomorowe; z
tego powodu inhibitory ACE podajemy początkowo na noc; efekt ten zmniejsza aspiryna
✓ ↓ aldosteron → ↑ K^+ (zwł. przy niewydolności nerek, terapii antagonistami aldosteronu i inhibitorami COX-2)

- ✓ chrypka i uporczywy suchy kaszel narastający w nocy, bronchospazm, zaostrzenie astmy i POChP ←
↓ katabolizm kinin (B → stymulacja włókien C odp. za kaszel, ↑ sekrecja śluzu, pob. PLA₂; PS – neurotransmitter włókien C)
objawy hamowane przez NLPZ (fenylbutazon), sulindak, nifedypinę
- ✓ obrzęk naczynioruchowy (sprężyste uniesienie skóry nie poddające się uciskowi) ← rozszerzenie i
↑ przepuszczalność naczyń ← ↓ katabolizm kinin
- ✓ uszkodzenie płodu, zwł. w II i III trymestrze: hipoplazja i niewyd. nerek → małowodzie, małowłowie, opóźnienie rozwoju, poród przedwczesny, malformacja, skrócenie kończyn, zab. krążenia, hipoplazja płuc
- ✓ nadwrażliwość i alergię: wysypki podobna do trądziku różowatego, świąd, pokrzywka, pęcherzyca, nekroliza naskórka, nadmierne wypadanie włosów, pancytopenia, anemia, neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, plamica Henocha – Schönleina, eozynofilia, indukcja lub zaostrzenie LE, fotoalergizacja
- ✓ ZŻJ (ból brzucha, biegunki, zaparcia, nudności, wymioty), uszkodzenie wątroby, OZT, hipoglikemia
- ✓ zab. smaku i słuchu, nawracający obrzęk przyusznic, ból i zawroty głowy, zmęczenie
- ✓ reakcja kompensacyjna: alternatywna biosynteza angiotensyny II (chymaza, katepsyna G, kalikreina, tonina)
- przeciwwskazania: nadwrażliwość, wstrząs, RR < 100 mmHg, obustronne zwężenie lub miażdżyca tt. nerkowych albo t. nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę, brak jednej nerki, koarktacja aorty, ciężka niewydolność nerek (< 30 ml/min lub łagodniejsza współistniejąca z zaaw. niewyd. serca) i/lub wątroby, obrzęk naczynioruchowy aktualny lub w wywiadzie, ciąża i laktacja, neutropenia, kaszel, ↑ K⁺, zwężenie drogi odpływu LK (kardiomiopatia przerostowa, zaaw. stenoza mitralna lub aortalna) – ryzyko ↓ przepływu wieńcowego
- interakcje:
 - ✓ diuretyki, β-blokery i azotany nasilają działanie hipotensyjne
 - ✓ NLPZ i CsA nasilają ryzyko ONN
 - ✓ NLPZ z jednej strony osłabiają dz. inh. ACE, z drugiej zaś wypierają je z poł. z białkami
 - ✓ → ↑ K⁺ → ↓ działanie glikozydów nasercowych
 - ✓ → nasilenie działania leków immunosupresyjnych
 - ✓ → ↑ poziom zw. litu
- terapia skojarzona: z diuretykami i antagonistami kanałów Ca²⁺
w niewydolności serca: diuretyk → ↓ dawka lub odstawienie diuretyku → mała dawka wprowadzająca inhibitora ACE → → max. dawka inhibitora ACE tolerowana przez chorego
- antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II / III – sartany
 - ↓ R_{obw}, CO i RBF bez zmian
 - ↓ przerost LK
 - w przeciwieństwie do inh. ACE nie ↓ katabolizmu kinin
 - neutralność metaboliczna
 - wsk.: NT, przy współistnieniu: NS, przerostu LK, NIDDM i/lub nefropatii cukrzycowej i/lub mikroalbuminurii, białkomoczu, nietolerancji inh. ACE
 - p/wsk.: zwężenie tt. nerkowych, ciąża
 - dz. niep.: ból i zawroty głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, objawy grypo-podobne, uczucie zmęczenia i osłabienia, bezsenność, kaszel, ZŻJ (dyspepsja, ból brzucha, biegunka, mdłości), ↑ AT i bilirubiny
 - stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z diuretykami i antagonistami Ca²⁺
nie kojarzyć z inhibitorami ACE ani z β-blokerami
 - przedstawiciele:
 - ✓ losartan – antagonist kompetycyjny, wykazuje efekt 1. przejścia (CYP2C9 > 3A4, 1A2), → ↑ urykurya
 - ✓ eprosartan, walsartan, kandesartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, tasosartan – inhibitory niekompetycyjne, metabolizowane w różnym stopniu przez CYP2C9, trwale blokujące receptor (skuteczne nawet przy pominięciu dawki leku)
- inhibitory reniny – aliskiren (2007), remikiren (w trakcie badań)
 - dz. na aparat przykłębuszkowy → ↓ uwalnianie reniny
 - wsk.: NT; p/wsk.: ciąża
 - dz. niep.: obrzęk naczynioruchowy, ↑ K⁺ (zwł. w skojarzeniu z inhibitorami ACE przy współistniejącej DM), ↓ RR (ze wszystkimi konsekwencjami), ZŻJ (m. in. biegunka), wysypki, hiperurykemia, kamica nerkowa
 - interakcje: CYP3A4
 - ↓ poziom furosemidu
 - poziom ← (+): atorwastatyna, ketokonazol

UKŁAD NO

- Tlenek azotu (NO) syntetyzowany jest w komórkach śródbłonna naczyniowego przy udziale enzymu – syntazy NO (NOS). Substratem jest Arg, która przeprowadzana przez hydroksy-Arg daje Cyt i NO. Jednym z 5 kofaktorów tej reakcji jest hem.
- NOS występuje w trzech odmianach – 2 konstytutywnych (eNOS i nNOS) oraz indukowanej (iNOS).
- typ śródbłonkowy (eNOS) – śródbłonek naczyń, trombocyty, serce

- ✓ dławica niestabilna – profilaktyka zawału oraz dokonany MI (i.v. SR)
- ✓ pomocniczo w ostrej NS (↓ preload, ↓ duszność)
- p/wskazania:
 - ✓ wstrząs, RR < 100 mmHg (omdlenia, zab. krążenia OUN)
 - ✓ ciężka bradykardia lub tachykardia w przebiegu MI, MI ściany dolnej i PK
 - ✓ kardiomiopatia przerostowa zwężająca (ryzyko ↑ zwężenia drogi odpływu LK i nasilenia niedomykalności mitralnej)
 - ✓ zap. osierdzia i tamponada osierdziowa
 - ✓ krwotok do OUN
 - ✓ nadciśnienie płucne
 - ✓ jaska
 - ✓ stosowanie sildenafilu (→ ↓↓ RR → ostre niedokrwienie miokardium)
- dz. niepożądane:
 - ✓ nagłe zaczerwienienie skóry twarzy i szyi z tow. uczuciem gorąca, pulsujące bóle i zawroty głowy, tętnienie w głowie, kołatania serca, hipotonia ortostatyczna → omdlenia i zasłabnięcia (ustępujące po 3 – 5 dniach)
 - ✓ ↓↓ RR → S⁺ → (+) chrono-, inotropizm → nasilenie MIC (OZW / VF)
 - ✓ ZŻJ (nudności, wymioty)
 - ✓ pogorszenie przebiegu jaskry
 - ✓ drażnienie śluzówek → pieczenie języka, zab. smaku
- inne donatory NO
- tetraazotan pentaerytroli
- mono- i diazotan izosorbidu – profilaktyka i napady dławicy piersiowej (s.l)
- azotyn amylu (wziewnie) – wsk. w leczeniu astmy oskrzelowej, kolki jelitowej i nerkowej,
- azotyn sodu
- molsidomina – poch. sydnoiminy
 - działa jak azotan (NO) i antagonistą kanałów Ca²⁺ → większe dz. p/agregacyjne, ↓ fibrynogen
 - ✓ nie wymaga redukcji enzymatycznej (GSH)
 - ✓ wsk. w profilaktyce napadów dławicy piersiowej, u osób źle tolerujących azotany oraz w czasie pomiędzy ich dawkami
- hamowanie układu NO
- wsk.:
 - ✓ wyrównanie RR przy hipotensji,
 - ✓ zapobieganie stresowi oksydacyjnemu,
 - ✓ hamowanie pobudzenia kory mózgowej i aktywności padaczkopodobnej
- leki:
 - ✓ analogi argininy (np. N^G-nitro-L-Arg) – kompetycyjne blokowanie miejsc wiązania,
 - ✓ zw. azotowe (np. 7-nitroindazol = 7-NINA) → hamowanie nNOS i iNOS
 - ✓ inhibitory kalmoduliny (np. kalmidazaolin) → hamowanie eNOS i nNOS
- inhibitory PDE₅ (p.o.) – sildenafil (Viagra, niebieskie), tadalafil (Cialis, żółte), wardenafil (Levitra)
- przyczyny impotencji u mężczyzn:
 - ✓ choroby: alkoholizm, cukrzyca, ch. tt. (np. z. Lericha), uszkodzenia nerek, karcinomatozy, ch. wątroby
 - ✓ leki: β-blokery, tiazidy, spironolakton, TLPD, poch. fenotiazyny, cymetydyna, p/padaczkowe
 - ✓ używki: konopia indyjska
- leczenie impotencji przed wprowadzeniem inhibitorów PDE₅:
 - ✓ tradycyjne: korzeń żeń-szenia, zmielony róg nosorożca, kamienie żółciowe niedzwiedzia, zupa z tygrysiich genitaliów, mucha hiszpańska, ostrygi, miód, czekolada, kwiaty jaśminu, ostre przyprawy
 - ✓ farmakologiczne: iniekcje papaweryny (rozszerzenie zatok jamistych; Virag 1982r.), fentolaminy, forskoliny (↑ cAMP), molsidomina, johimbina, alprostadil (PGE₁, MUSE – peletki docewkowe), apomorfina (zab. psychogenne)
- wsk.:
 - ✓ zab. erekcji u mężczyzn (skuteczność 80 %)
 - ✓ doniesienia o skuteczności w impotencji wtórnej (cukrzyca, uszkodzenie rdzenia kręgowego)
 - ✓ u kobiet skuteczność nie potwierdzona
- p/wsk.: retinitis pigmentosa, świeży napad lub atak serca, leczenie arytmii w ciągu ostatnich 6 m-cy, hipotensja, ciężkie NT, ch. serca / wątroby, anemia sierpowata, białaczki, szpiczak mnogi, świeży wrzód trawienny, ch. Peyroniesia i inne deformacje prąca, terapia azotanami
- dz. niep.: bóle głowy, ZŻJ (dyspepsja, biegunki), zaczerwienienie skóry, przekrwienie śluzówki nosa, bóle mm., zab. widzenia (przejściowe zab. w kolorach niebieski / zielony, widzenie na różowo, nadwrażliwość na światło, →→→ zwyrodnienie plamki i przebarwienie siatkówki), priapizm (długotrwały bolesny wzwód ≥ 4 h)
- interakcje: → ↑↑ dz. azotanów (nie stosować łącznie)
- leczenia inhibitorami PDE₅ nie należy suplementować stosowaniem innych środków
- leki te nie wykazują tolerancji, lecz „krzywą uczenia się”

LEKI INOTROPOWE

- fazy skurczu mięśnia roboczego serca
- faza 0 – szybka depolaryzacja – dok. prąd Na^+
- faza 1 – wstępna repolaryzacja – dok. prąd Cl^-
- faza 2 – faza plateau – dok. prądy Na^+ , Ca^{2+} , odk. prąd K^+
- faza 3 – repolaryzacja – odk. prąd K^+
- faza 4 – potencjał spoczynkowy (polaryzacja)
- mechanizmy regulacji Ca_i
- kanały Ca^{2+} typu L, N, T
- uwalnianie Ca^{2+} z ER (pod wpływem Na^+)
- aktywny transport $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$
- bierny wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$
- aktywny transport Na^+/K^+
- wpływ leków na sprzężenie elektromechaniczne

efekt	czas trwania potencjału czynnościowego	
	↑	↓
inotropowy (+)	polipeptyd ATX II	digoksyna
inotropowy (-)	chinidyna	karbachol

- antagoniści kanałów Ca^{2+} , znieczulenie ogólne (eter, halotan), barbiturany, NLPZ, neuroleptyki → ↓ Ca_i → (-) inotropizm
- katecholaminy: A/NA, izoprenalina (↓ t skurczu) → $[\alpha_1 \rightarrow]$, β_1 → AC → cAMP → kanały, ER → ↑ Ca_i → (+) inotropizm
- glikozydy (↑ czas skurczu) → (-) Na^+/K^+ -ATPaza (↑ diureza) → ↑ Na_i → (+) uwalnianie Ca^{2+} z ER oraz (-) wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (wazokonstrykcja) → ↑ Ca_i → (+) inotropizm
- glikozydy nasercowe – digoksyna, β -metylodigoksyna, digitoksyna
- budowa:
 - ✓ aglikon (pierścieni steroidowy + laktonowy) → dz. na miokardium
 - ✓ genina (1 – 5 reszt monosacharydów) → wł. fizykochemiczne (hydrofilność ↔ wchłanianie i wiązanie z białkami)
- działanie:
 - (+) ino i tonotropizm (napięcie włókien) → ↑ SV, ↓ LVPDP, ↓ p żyłne, ↓ obrzęki, ↑ RBF
 - ↑ opróżnianie LK → ↓ przerost → ↓ wydatek energetyczny
 - ↓ powstawanie impulsów w WZP → (-) chronotropizm (↑ CO w tachykardii)
 - ↓ przewodzenie w AV i pęczku → (-) dromotropizm (↑ CO w migotaniu przedsionków)
 - depolaryzacja wł. Purkiniego, opóźnienie kolejnej depolaryzacji → (+) batmotropizm → (+) ektopowe ośrodki automatyzmu
 - ↑ wrażliwość baroreceptorów → ↓ S^+ → wazodylatacja → ↑ RBF → ↑ diureza
 - pośrednio ↑ PS^+ , ↓ S^+
 - wazokonstrykcja żż. > tt. → ↑ R_{obw} → ↑ RR
- wpływ na EKG:
 - ✓ spłaszczenie lub odwrócenie T
 - ✓ miseczkowate obniżenie odcinka ST (charakterystyczne)
 - ✓ wydłużenie PR (wolniejsze przewodzenie)
 - ✓ skrócenie QT (przyspieszenie repolaryzacji komór)
- interakcje:
 - ✓ wchłanianie ← (-) neomycyna, metoklopramid, zw. alkilujące, cholestyramina
 - ← (-) niewyd. PK
 - ✓ metabolizm (digitoksyna) (CYP) ← (+) diazepam, fenytoina
 - ✓ wydalanie nerkowe (digoksyna) ← (-) niewyd. nerek
 - ✓ stężenie ← (+) tetracykliny, chinidyna, amiodaron, werapamil > diltiazem
 - ✓ eliminacja ← (-) chinidyna, nifedypina, diuretyki oszcz. K^+ , niedoczynność tarczycy
- dz. niepożądane: ginekomastia, ↓ łaknienie, nudności, zab. nastroju
- zatrucie
 - ❖ przyczyny:
 - ✓ ↓ K^+ ← diuretyki, dializa
 - ✓ ↑ Ca^{2+} , ↓ Mg^{2+}
 - ✓ niedoczynność tarczycy
 - ❖ objawy:
 - ✓ ZŻJ (↓ łaknienie, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha)
 - ✓ objawy neurologiczne (bóle głowy, zmęczenie, senność, ogólne rozbitcie)
 - ✓ przymglenie widzenia, zab. percepcja kolorów

- ✓ zab. rytmu (bradykardia, blok AV, przedwczesne skurcze przedsionkowe i/lub komorowe (salwy, VF), nadkomorowe tachyarytmie napadowe lub stałe)
- ❖ leczenie:
 - ✓ odstawienie glikozydów i diuretyków
 - ✓ wyrównywanie zab. w-e
 - ✓ fenytoina, lidokaina, β -blokery \rightarrow p/ niemiarkowościom komorowym
 - ✓ atropina \rightarrow p/ bradykardii i blokow
 - ✓ ew. kardiowersja elektryczna
 - ✓ ab p/digoksynie (Fab) – Digibind, Digitalis-Antidot BM
- wskazania: przewlekła NS (leki III-rz.), obrzęk płuc z uszkodzoną funkcją skurczową lub przerostem LK, szybkie arytmie nadkomorowe zwł. migotanie przedsionków z szybką akcją komór
- podawanie: i.v/p.o.
 - ✓ duże dawki nasycające \rightarrow → mniejsze dawki podtrzymujące
 - ✓ dawka zależy od wydolności nerek (w niewyd. \downarrow 2 – 3 x)
- przeciwwskazania:
 - ✓ bezwzględne: blok AV II-III^o, szczeg. ze współistnieniem napadów MAS, komorowe zab. rytmu (bradykardia, tachy/bradykardia), zaciskająca kardiomiopatia przerostowa, z. preekscytacji, rozkurczowa niewydolność LK (\downarrow podatność, np. duży przerost) i wtórny do niej obrzęk płuc, stenoza aortalna, restrykcja / konstrykcja serca, \downarrow K⁺, \uparrow Ca²⁺
 - ✓ względne: ciężka niewydolność oddechowa, SSS, NT, niewyd. nerek, planowana kardiowersja elektryczna
- dobutamina \rightarrow (+) ino, tono, dromo, batmo, \downarrow R_{obw}
- wsk. w ostrej NS, również pozawałowej
- inodilatory – inhibitory PDE₃ – amrinon, milrinon, enoksimon
- mechanizm: (-) PDE \rightarrow (-) cAMP \rightarrow \uparrow Ca²⁺ \rightarrow (+) inotropizm, \downarrow R_{obw}
- wskazania: ciężka ostra oporna NS, NP, dysfunkcja PK, b. ciężki wstrząs septyczny, zespół małego rzutu, powikłania zab. kardiochir.
- dz. niepożądane: trombocytopenia
- lewosimendan, pimobendan \rightarrow inhibicja PDE + \uparrow reakcja troponiny na Ca²⁺
- wesnarion \rightarrow inhibicja PDE + \uparrow kanały Ca²⁺

LEKI NACZYNIOWE

- wskazania: chromanie przestankowe, miażdżyca, ch. Buergera, z. Raunaud, akrocyjanoza, odmrożenia
- uwodornione alkaloidy sporyszu \rightarrow blokery α_1
- dz. niepożądane: PS⁺ \rightarrow ZŻJ, bradykardia
- 2H-ergotamina, 2H-ergotoksyna (2H-ergokornina, 2H-ergokrystyna, 2H-ergokryptyna)
- metyloksantyny i poch. \rightarrow inhibitory PDE₁, antagoniści adenyliny
- pentoksyfilina
 - \rightarrow \uparrow przepływ przez OUN i kończyny \rightarrow \downarrow oo. chromania, \uparrow gojenie owrzodzeń
 - \rightarrow \uparrow cAMP, \uparrow PGI₂, \downarrow TXA₂ \rightarrow \downarrow agregacja i lepkość krwi
 - \rightarrow zmiana kształtu RBC (\uparrow ATP, c_{MP})
 - ✓ wsk.: choroby przebiegające ze zwężeniem naczyń kończyn dolnych, zab. krążenia mózgowego
 - ✓ dz. niepożądane: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunka)
 - ✓ interakcje: nasila dz. doustnych leków p/cukrzycowych
- kwas nikotynowy, analogi i połączenia
 - ✓ wsk.: choroby naczyniowe kończyn o tle neurogennym, zarostowym, odmrożenia
 - ✓ dz. niepożądane: bóle głowy, zaczerwienienie, suchość i uczucie gorąca skóry, alergię skórne, ZŻJ
 - ✓ p/wsk.: choroba wrzodowa Ż/XII, niewydolność wątroby, jaskra
 - względne: cukrzyca, ciąża
- kwas nikotynowy – dz. lipolityczne, źle tolerowany i rzadko stosowany (p.o./i.v.)
- winian nikotynyli (Nicotol) (p.o./i.v.)
- nikametat (Nicametatum) (p.o./i.v./i.m.)
- nikotynian ksantynolu (kwas nikotynowy + teofilina) (p.o./i.v./i.m.)
- cyklandelat (p.o./p.r.) – poch. cykloheksanolu, antagonistą kanałów Ca²⁺, wsk. w zab. ukrwienia OUN
- leki stosowane w chorobach naczyń mózgowych (spowodowanych zmianami miażdżycowymi, udarem, urazem, stany spastyczne naczyń, zmiany siatkówki i błędnika)
- bencyklan (p.o./i.v.) – dod. dz. uspokajające; dz. niepożądane: bóle i zawroty głowy, nudności, bezsenność
- nicergolina (p.o./i.v./i.m.) – syntetyczny analog alkaloidów sporyszu, \rightarrow bloker α_1 i dz. p/agregacyjne
- winkamina (p.o./i.v./i.m.) – alkaloid barwinka, winpocetyna (p.o./i.v.), naftidrofuryl (p.o./i.v.)
- cinnarizyna – antagonistą Ca²⁺ N, dz. p/histaminowe; może zaostrzyć porfirię i ch. Parkinsona
- nimodypina (p.o./i.v.) – antagonistą Ca²⁺ L; wsk. przy napadach migreny i bólach kłasterowych
- alprostadil (i.v.) – syntetyczna PGE₂; wsk. w zmianach kończyn dolnych

- epoprostanol (i.v.) – syntetyczna PGI₂; dz. wazodylatoryjne i p/agregacyjne; wsk. w silnym zwężeniu tt., w stanach groźących zgorzelą kończyn
- leki stosowane w ch. żż. kończyn dolnych
- leki roślinne zawierające wyciągi z kasztanowca, flawony z owoców cytrusowych, rutynę, uwodornione alkaloidy sporyszu → antagonizm H, 5-HT, bradykininy, hialuronidazy → ↓ przepuszczalność włóściczek żylnych
- tribenozyd (p.o.) – analog glukofuranozylu → p/ACh, 5-HT, H, B, p/zap.; wsk. w zab. krążenia żż. kończyn dolnych, stanach zap. żż. owrzodzeniach podudzi, stanach pozakrzepowych
- dobesylan wapnia (p.o./i.m./i.v.) → p/H, ↓ fibrynogen i α-globuliny, p/agregacji
- lipoinian sodu – wstrzykiwanie do powierzchownych żyłaków → zmiany zarostowe
- diosmina (Phlebodia) → ↑ przepływ limfatyczny, dz. p/obrzękowe i p/krwotoczne; wsk. w CVI, stanach pozakrzepowych z obrzękami i żyłakami kończyn dolnych
- trokserutyna – j. w.
- hesperydyna – synergistycznie (diosmina + hesperydyna – Detralex)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

- rozpoznanie NT

kategoria ciśnienia	RR [mmHg]
optymalne	< 120 / 80
prawidłowe	< 130 / 85
wysokie prawidłowe	130 – 139 / 85 – 89
NT I° – łagodne	140 – 159 / 90 – 99
NT II° – umiarkowane	160 – 179 / 100 – 109
NT III° – ciężkie	≥ 180 / 110
izolowane NT skurczowe	≥ 140 / < 90

- klasyfikacja NT
- pierwotne (95%) ← ↑ R_{obw} ←
 ← ↑ S⁺ (NA)
 ← nadreaktywność tt. na wazokonstryktory (A/NA, angiotensyna II, ADH, ET)
 ← deficyt czynników wazodylatoryjnych (np. dopamina)
 ← ↓ wrażliwość baroreceptorów
 → kompensacyjnie ↑ ANP (ANF)
 → leczenie wyłącznie objawowe – farmakoterapia
- wtórne – objawowe
 ← nerkopochodne np. nadciśnienie naczynio-nerkowe (NNN)
 ← endokrynne np. z. Cushinga, phaeochromocytoma
 ← psychogenne
 → leczenie objawowe (farmakologiczne), ew. możliwe leczenie przyczynowe
- ryzyko dodane:

cz. ryzyka \ NT	I°	II°	III°
I – brak	małe	średnie	duże
II – 1 – 2	średnie		bardzo duże
III – ≥ 3, cukrzyca, pow. narządowe	duże		
IV – stany współistniejące	bardzo duże		

- ogólne zasady leczenia:
- cele terapii:
 - ✓ skuteczne obniżenie RR
 - ✓ przywrócenie prawidłowej struktury serca i naczyń
 - ✓ korekcja innych cz. ryzyka
 - ✓ korzystny wpływ na choroby współistniejące
 - ✓ odległy wpływ na chorobowość i umieralność z przyczyn CVS
- czynniki decydujące o wyborze leczenia: wiek, charakter NT, powikłania narządowe, profil metaboliczny, choroby współistniejące, inne cz. ryzyka, szczególne wskazania i przeciwwskazania
- wskazania do farmakoterapii: NT ciężkie (EDP > 120 mmHg), umiarkowane (EDP 105 – 120), łagodne (EDP 95 – 105) + otyłość, hiperlipidemia, hiperglikemia, powiększenie LK, retinopatia, białkomocz
- leczenie nefarmakologiczne – modyfikacja stylu życia: normalizacja masy ciała, ogr. spożycie soli i nasyconych KT, odp. spożycie K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, eliminacja alkoholu i tytoniu, aktywność fizyczna
- podział leków hipotensyjnych:
- leki 1. wyboru: diuretyki, β-blokery, antagoniści kanałów Ca²⁺, inhibitory ACE i antagoniści AT₁

- leki czasem stosowane: działające ośrodkowo (na ośrodek CVS – agoniści α_2 i I_1), α -bloker, agoniści DA_1 , spazmolityki bezpośrednie
- leki b. rzadko stosowane: wyzwalające odruch z chemoreceptorów, blokujące zwoje S^+ (ganglioplegiki)
- nowe grupy: inhibitory reniny, antagoniści ET
- $RR = CO \times R_{obw} = SV \times HR \times R_{obw}$
 $R_{obw} \leftarrow (-)$ leki wazodylatacyjne, antagoniści kanałów Ca^{2+}
 $CO \leftarrow (-)$ β -bloker, antagoniści kanałów Ca^{2+}
 wolemia $\leftarrow (-)$ diuretyki
- leczenie skojarzone
- diuretyk + X (nasila efekt hipotensyjny, a przeciwdziała retencji); np. α/β -bloker, ACE-I/ARB
- β -bloker + antagonist Ca^{2+} – poch. DHP (zapobiega odruchowemu pobudzeniu S^+ oraz wazokonstrykcji)
- ACE-I / ARB + antagonist Ca^{2+}
- praktykowane skojarzenia:

B \ A	diuretyk	β -bloker	ant. Ca^{2+}	ACE / AT_1	α -bloker
diuretyk		+	+	+	+
β -bloker	+		+		+
ant. Ca^{2+}		+		+	
ACE / AT_1	+		+		
α -bloker	+	+			

- NT w wieku starszym
- często występuje izolowane NT skurczowe
- wzrost ciśnienia tętna jest rokowniczo niekorzystny
- unikanie nadmiernego \downarrow RR (krążenie mózgowe)
- \uparrow skłonność i \downarrow tolerancja hipotonii ortostatycznej
- \uparrow wrażliwość na leki \rightarrow redukcja dawek
- diuretyki + digitalina \rightarrow niewielki \downarrow K^+ może spowodować znaczne zab. rytmu
- β -bloker – przy współistnieniu MIC i zab. rytmu
- poch. DHP – wsk. przy izolowanym NT skurczowym (\downarrow powikłania CVS, np. udar mózgu)
- inhibitory ACE i antagoniści AT_1 – neutralne metabolicznie, wsk. przy współistniejącej nefropatii cukrzycowej i niewydolności serca; ryzyko \uparrow K^+ przy skojarzeniu z diuretykami oszczędzającymi K^+
- leczenie NT ze wskazań doraźnych: NT napadowe bądź z b. wysokimi wartościami RR, ponadto: tętniak rozwarstwiający aorty, encefalopatia hipertensyjna, zagrażający udar mózgu, ostra niewydolność LK zw. z wysokim RR, ostra niewydolność wieńcowa, świeży zawał serca, rzucawka porodowa, napadowy \uparrow RR w przebiegu phaeochromocytoma
- leki rozszerzające tętniczki: nitroprusydek sodu, nitrogliceryna, nikardypina, kaptopril, enalapril (wsk. w ostrej niewydolności LK, p/wsk. w świeżym zawale), dihydralazyne, diazoksyd, fenoldopam
- leki hamujące S^+ : labetalol, urapidil (bloker $\alpha_1 > \beta_1$ i ośrodków 5-HT), esmolol (wsk. w tętniaku rozwarstwiającym aorty i stanach okołoperacyjnych), fentolamina

leki działające ośrodkowo

- działające na α_2
- \rightarrow jądro pasma samotnego (NTS) (\leftarrow baroreceptory) \rightarrow
 - \rightarrow twór siatkowaty \rightarrow droga siatkowo – rdzeniowa \rightarrow \downarrow aktywność neuronów S^+
 - \rightarrow jądra n. X (grzbietowe, dwuznaczne) \rightarrow \uparrow aktywność n. X

(przeciwnie do angiotensyny II)
- \rightarrow podwzgórze
- \rightarrow \uparrow wrażliwość baroreceptorów
- \rightarrow ogólne dz. uspokajające
- klonidyna – agonista $\alpha_2 > \alpha_1$
 - \rightarrow hamowanie wstępujących szlaków NA-ergicznych (locus coeruleus)
 - \rightarrow dz. uspokajające, p/lękowe, p/bólwe
 - \rightarrow osłabienie objawów abstynencyjnych przy odwyku alkoholowym i opiatowym
 - \rightarrow agonizm α_1 + postsynaptyczne rec. α_2 w naczyniach \rightarrow początkowy \uparrow RR, skurcz naczyń palców, nasilenie ch. Raynaud \rightarrow rozszerzenie tt., (-) chronotropizm, \downarrow CO
 - \rightarrow \downarrow próg pobudzenia baroreceptorów
 - \rightarrow \downarrow A/NA i ich metabolity
 - \rightarrow \downarrow ARO i wydz. aldosteronu
 - \rightarrow nie wywołuje hipotonii ortostatycznej i nie hamuje wysiłkowych reakcji hemodynamicznych

- ↑ łaknienie
- ↓ wydzielanie gr. ślinowych
- ↓ IOP
- po nagłym odstawieniu reakcje hipertensyjne przyp. przełom w pheochromocytoma (↑↑ RR, niepokój, lęk, bóle głowy, wzmożona potliwość)
 - ✓ wskazania: NT średnie i ciężkie (w skojarzeniu z diuretykami, β-blokerami i bezpośrednimi spazmolitykami), jaskra, migrena, uzależnienie alkoholowe i opioidowe
 - ✓ dz. niepożądane:
 - ❖ ośrodkowe (senność, zab. snu, bóle i zawroty głowy, zab. libido, negatywny wpływ na procesy poznawcze – kognitywne)
 - ❖ wegetatywne (suchość śluzówek, zaparcia, nudności) ← dz. cholinolityczne
 - ❖ krążeniowe (nieznaczna hipotonia ortostatyczna)
 - ❖ oddechowe (zab. oddechu podczas snu ← hamowanie aktywności spoczynkowej i kompensacyjnego wzrostu w hipoksji neuronów oddechowych)
- guanfacyna – słabsze dz. uspokajające
- guanabenz – również hamujący wpływ na zazwojowe neurony adrenergiczne
- guanoksabenz
- metyldopa (Aldomet) → α-metylo-NA → agonizm $\alpha_2 > \alpha_1$ oraz β (przypomina działaniem klonidynę)
- osłabienie wpływu na α_1
- kompetycyjny antagonizm dekarboksylazy DOPA → ↓ synteza katecholamin
- ↓ D → ↑ PRL + zab. układu pozapiramidowego → parkinsonizm polekowy
- dz. uspokajające i senność
- zaostrenie przebiegu depresji
- ✓ wskazania: wszystkie postaci NT (w skojarzeniu z diuretykami), terapia NT u ♀ w ciąży lub młodych i mogących zajść w ciążę
- ✓ dz. niepożądane:
 - ❖ krążeniowe: hipotonia ortostatyczna, (-) chronotropizm, nasilenie objawów MIC
 - ❖ ośrodkowe: senność, zab. snu i nastroju (depresja), zab. libido, objawy pozapiramidowe
 - ❖ cholinolityczne: suchość w jamie ustnej, zaparcia
 - ❖ depresja szpiku
 - ❖ potencjalne uszkodzenie wątroby
- ✓ chlorowodorek estru metylowego metyldopy można podawać i.v. w stanach nagłych
- działające na I_1 (imidazolinowy)
 - dz. ośrodkowe (I_1) i obwodowe (α_2), hamowane przez idazoksan (bloker $I_{1/2}, \alpha_2$)
 - ↓ R_{obw} → dz. hipotensyjne i diuretyczne
 - ↓ aktywność neuronów S^+ , ↓ NA we krwi → ↓ przerost LK (NT)
 - ↓ IOP
 - ↓ TG we krwi
 - neutralność metaboliczna
 - brak dz. niepożądanych char. dla klonidyny (rozwój tolerancji i objawy abstynencyjne, bradykardia, ↓ wydz. reniny i aktywność RAA, dz. uspokajające)
 - wsk. przy nadmiernym pobudzeniu S^+ oraz zaburzeniach węglowodanowo – lipidowych
- moksonidyna
 - ✓ interakcje:
 - ❖ brak interakcji z digoksyną i tiazydami
 - ❖ zwiększa dz. uspokajające innych leków, zwł. poch. BDZ
 - ✓ dz. niepożądane: suchość w jamie ustnej, zmęczenie, zawroty głowy, osłabienie kończyn
 - ✓ przeciwwskazania: SSS, blok AV, silne zab. rytmu, ch. Raunaud, ch. Parkinsona, uszk. wątroby
- rilmenidyna
 - ✓ dz. niepożądane: suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, uczucie zmęczenie, senność, obrzęk dystalnych cz. kończyn, lęk, zab. nastroju, zab. libido, zaparcia, uczucie kołatania serca, hipotonia ortostatyczna, uderzenia gorąca
 - ✓ mniejszy (-) chronotropizm niż przy β-blokerach
 - ✓ dobra tolerancja przez cukrzyków i osoby starsze
 - ✓ przeciwwskazania: ciężka depresja, zaawansowana PNN (GFR < 15 ml/min), ciąża i laktacja
 - ✓ interakcje: inhibitory MAO, TLPD, alkohol
- leki wyzwalające odruch z chemoreceptorów
- alkaloidy weratrynowe (np. protoweratryna A) → odruch depresyjny z chemoreceptorów → (-) chronotropizm, wazodylatacja
- wycofane ze względu na dz. niepożądane i szybki rozwój tolerancji
- leki ganglioplegiczne – trimetafan, pentolinium, mekamylamina, pempidyna
- szybkie i gwałtowne działanie → wsk. w stanach nagłych (przełomy nadciśnieniowe, złośliwe postaci NT) i określonych zabiegach chir. (wymagających ↓ RR i ↓ T)

- niewybiórcze zahamowanie również zwojów PS⁺ → suchość w jamie ustnej, zaparcia, ↓ produkcja soku żołądkowego, mydriaza, zab. akomodacji
- wyraźna hipotonia ortostatyczna
- leki działające na zazwojowe neurony adrenergiczne – sympatykolityki pośrednie
 - zab. magazynowania (np. przez wypieranie) i uwalniania neurotransmiterów monoaminergicznych (NA, D, 5-HT)
 - wazodylatacja → ↓ R_{obw} → powolny i długotrwały ↓ RR, ryzyko hipotonii ortostatycznej
 - (-) chronotropizm → ↓ CO
 - ↓ RBF → ↓ GFR → ↑ wolemia → obrzęki (w tym char. zaporowe obrzęki śluzówki małżowin nosowych) → wsk. kojarzenie z diuretykami
 - zablokowanie mechanizmów adaptacyjnych (baroreceptory, renina)
 - kompensacyjny ↑ aktywności hydroksylazy Tyr i hipersensytyzacja postsynaptycznych rec. adrenergicznych (ryzyko przy pheochromocytoma)
- dz. niepożądane:
 - ✓ OUN: indukcja lub zaostrzenie depresji, ↓ próg drgawkowy, objawy pozapiramidowe (parkinsonizm)
 - ✓ ZŻJ: biegunki, ryzyko ch. wrzodowej żołądka
 - ✓ bronchospazm (zwł. przy skojarzeniu z β-blokerami)
- interakcje:
 - ✓ związki hamujące transport błonowy i wnikanie przekaźników (TLPD, poch. fenotiazyny – neuroleptyki, sympatykomimetyki z grupy amfetaminy) → osłabienie lub zniesienie działania
 - ✓ inhibitory MAO → ↓ rozkład + uwolnienie przekaźników → potencjalne odwrócenie działania (↑ RR)
 - ✓ znieczulenie ogólne → ryzyko zapaści naczyniowej
- rezerpina – gł. alkaloid Rauwolfia serpentina (inne: deserpidyna, rescynamina, metorpidyna)
- guanetidyna i poch. – silne, wsk. z reguły w ciężkich postaciach NT w skojarzeniu z diuretykami
- betanidyna, debrizochina – szybsze i krótsze działanie
- guanoksan (+ blokowanie α_{1/2}), guanoklor (+ hamowanie β-hydroksylazy dopaminy)
 - często upośledzenie cz. wątroby
 - wpływ na neurony adrenergiczne OUN
- α-blokery – α-adrenolityki
 - wskazania: ch. naczyniowe (migrena), NT objawowe (zwł. pheochromocytoma) i samoistne (wsk. selektywni antagoniści α₁), NS (↓ R_{obw} → ↓ afterload)
 - klasyfikacja: selektywne i nieselektywne (↓ α₂ → ↑ NA → (+) chronotropizm)
 - rozkurcz łożyska tt. skóry i trzewi
 - ryzyko hipotonii ortostatycznej
 - nieselektywne (α_{1/2})
 - poch. alkaloidów sporyszu: mieszaniny metanosulfonianów 2H-ergokrystyny, 2H-ergokryptyny, 2H-ergokorniny, 2H-ergotaminy)
 - blokada α → rozkurcz tętniczek przedwłośniczkowych
 - hamowanie ośrodków naczynioruchowych w podwzgórzu i rdzeniu przedłużonym
 - nieznaczny lub nieobecny wpływ skurczowy na mm. gładkie (dzięki zredukowaniu)
 - ✓ wskazania: migrena, zab. krążenia OUN, NT (rzadko)
 - ✓ nicergolina – nowa syntetyczna poch., zal. w zab. krążenia OUN
 - fenoksybenzamina – niekonkurencyjny niewybiórczy antagonistą (α₁ > α₂)
 - ✓ wsk.: ciężkie postaci NT (tow. pheochromocytoma), NS
 - ✓ dz. niepożądane: hipotonia ortostatyczna, (+) chronotropizm, przekrwienie i obrzęk śluzówki nosa, senność, ZŻJ (suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty)
 - fentolamina – niewybiórcza, rzadko stosowana
 - słaby spazmolityk bezpośredni
 - słaby bezpośredni (+) chrono- i inotropizm
 - ✓ wskazania: diagnostyka i leczenie pheochromocytoma (opanowanie przełomu nadciśnieniowego), zab. po odstawieniu klonidyny
 - α₁-selektywne
 - prazosyna – α₁-selektywna, spazmolityk bezpośredni (inhibitor PDE ?) → ↓ R_{obw}
 - ✓ nie wywołuje: (+) chronotropizmu, silnej hipotonii ortostatycznej, ↑ ARO, retencji Na⁺
 - ✓ silne i gwałtowne działanie 1. dawki (efekt 1. dawki)
 - doksazosyna, terazosyna, trimazosyna, tamsulosyna
 - ✓ dłuższe działanie
 - ✓ brak efektu 1. dawki i hipotonii ortostatycznej
 - ✓ korzystny wpływ na profil lipidowy i łagodny przerost prostaty (tamsulosyna stosowana wyłącznie w tym celu)
 - ✓ możliwość indukcji lub zaostrzenia NS
 - indoramina – + stabilizacja błon

- agoniści DA₁

DA ₁ (↑ cAMP)	→ wazodylatacja, gł. łożyska nerkowego i trzewnego → ↓ reabsorpcja Na ⁺ w kanalik bliższym i ramieniu wstępującym → ↑ natriureza
DA ₂	zak. neuronów adrenergicznych w naczyniach i zwojach S ⁺ : → ↓ uwalnianie NA → ↓ przewodność zwojowa → ↓ uwalnianie aldosteronu z kory nadnerczy

- fenoldopam – poch. benzazepiny
 - ✓ wsk.: umiarkowane i ciężkie NT (złośliwe, przełomy nadciśnieniowe), ↓ RR do zabiegów kardiologicznych
 - ✓ ostrożne stosowanie w jaskrze
- leki bezpośrednio wazodylatacyjne – silne działanie
 - ↓↓ R_{obw} → ↓↓ RR → wyraźna hipotonia ortostatyczna, ryzyko niedokrwienia narządów (mózg, nerki, serce – zaostrenie MIC), ↓ przepływ skóry → objaw Raynaud
 - odruchowe ↑ S⁺ →
 - (+) chronotropizm (wsk. skojarzenie z β-blokerami)
 - RAA → ↑ ARO → retencja H₂O / Na⁺ (wsk. skojarzenie z diuretykami)
 - ✓ generalnie p/wsk. w tętniaku rozwarstwiający aorty (z wyj. nitroprusydku)
 - poch. hydrazynofalazyny – dihydralazyna, todralazyna
 - ↓ Ca_i → mm. większych tt. (słabo na żż.)
 - ↓ uwalnianie NA
 - interakcja z adenozyną (?)
 - ↑ przepływ nerkowy, wieńcowy, mózgowy i trzewny
 - ✓ wsk.: umiarkowane i ciężkie NT, terapia NT w ciąży
 - ✓ dz. niepożądane: LE, objawy przypominające RZS, objawy stenokardii, ZŻI, bóle głowy, uczucie gorąca
 - nitroprusydek sodu – Na₂[Fe(CN)₅NO]
 - wpływ na interakcje Ca²⁺ z białkami kurczliwymi → rozkurcz naczyń oporowych i żż.
 - ✓ wsk.: doraźnie przy wstrząsie kardiogennym, tętniaku rozwarstwiający aorty, przełomach nadciśnieniowych
 - ✓ metabolizm do SCN⁻ eliminowanego przez nerki – przy niewydolności może pojawić się methemoglobinemia (podanie hydroksykobalaminy (B₁₂) i tiosiarczanu (Na₂S₂O₃) – środek redukujący)
 - diazoksyd
 - rozkurcz gł. tętniczek
 - ↓ insulina, ↑ uwalnianie NA, ↑ glikogenoliza wątrobowa → hiperglikemia
 - ↓ urykuria → hyperurykemia (zaostrenie dny)
 - ✓ dz. niepożądane: wyprysk kontaktowy
 - minoksydil
 - aktywacja ATP-zależnych kanałów K⁺ → bezp. wpływ na mm. gładkie
 - ✓ wskazania: ciężkie i odporne NT, potrzeba szybkiego ↓ RR
 - ✓ dz. niepożądane: hipertrichoza

DIURETYKI

- działanie diuretyków
 - gł. mechanizm polega na hamowaniu zwrotnego wchłaniania Na⁺ – hamowaniu czynnego transportu Na⁺ w kanaliku bądź dopływu Na⁺ / Cl⁻ do miejsc transportu
 - efekt diuretyczny leku zależy od ilościowego udziału w reabsorpcji H₂O / Na⁺ tego odcinka nefronu, w którym działa dany lek; z tego powodu najsilniej działają diuretyki pętlowe (25 – 30 %), działające w cz. grubościenną ramienia wstępującego pętli Henlego
 - max. efektywność diuretyku to max. wartość wydalonego Na⁺ jako część (%) ilości Na⁺ w przesączu pierwotnym
 - działania dodatkowe – gł. niepożądane: wpływ na wydalanie K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, {P}, kwasu moczowego; tiazdy wykazują ponadto działanie wazodylatacyjne
 - diuretyki nie wywierają swojego efektu w przypadku:
 - ✓ ciężkiej niewydolności nerek (zbyt mało przesączu dociera do punktu uchwytu)
 - ✓ niewyrównanej marskości wątroby (reabsorpcja zachodzi gł. w kanaliku bliższym)
 - ✓ hipowolemii (antagonistyczny wpływ mechanizmów regulacyjnych)
 - ✓ interakcji z NLPZ (→ ↓ PG → ↓ RBF → ↓ GFR)
 - ✓ hiperaldosteronizmu wtórnego (→ ↑↑ retencja Na⁺/H₂O)
 - skojarzone leczenie dwoma diuretykami jest z reguły przeciwwskazane, natomiast diuretyki często kojarzy się np. z lekami hipotensyjnymi (↑ efekt hipotensyjny, ↓ dz. niepożądane – retencja H₂O / Na⁺)

- klasyfikacja ze względu na skuteczność

modyfikujące transport kanalikowy			inne
diuretyki pętlowe (25 – 30 %)	diuretyki odcinka korowego pętli nefronu (do 15 %)	diuretyki mało wydajne (do 5 %)	
- poch. sulfonamidowe - poch. fenoksyoctanu (kwas etakrynowy)	- poch. beznotiadiazyny (tiazidy) - zw. tiazydopodobne	- oszczędzające K^+ - inhibitory CA	- osmotyczne (mannitol) - poch. roślinnego

- inhibitory anhidrazy węglanowej (CA) – acetazolamid (p.o.)
 - budowa sulfonamidowa
 - max. efektywność 2 – 4 %, szybko przemijająca (ustępuje w przeciągu kilku dni, w wyniku aktywacji mechanizmów kompensacyjnych wytwarzających H^+ bez udziału CA)
 - mechanizm: $\downarrow CA \rightarrow \downarrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow \downarrow$ wymiana $Na^+ / H^+ \rightarrow \uparrow$ wydalanie Na^+ , H_2O i HCO_3^-
 $\rightarrow \uparrow$ wyd. $Na^+ \rightarrow \uparrow$ wymiana Na^+ / K^+ w kanaliku dalszym \rightarrow potencjalnie znaczne straty K^+
 $\rightarrow \uparrow$ wyd. $HCO_3^- \rightarrow$ alkalizacja moczu, kwasica metaboliczna
 - niewydolność nerek może prowadzić do kumulacji
 - wskazania:
 - ✓ jaskra ($\downarrow CA \rightarrow \downarrow$ produkcja cieczy wodnistej $\rightarrow \downarrow IOP$)
 - ✓ krótkotrwała potrzeba \uparrow wydalania kwasu moczowego lub innych zw. o kwaśnym char.
 - ✓ uzupełniająco przy kwasicy metabolicznej (ciężkie przewlekłe choroby płuc ze znaczną retencją CO_2 , niewydolność serca ze znacznymi obrzękami przy $[HCO_3^-] \geq 30$ mM, serce płucne)
 - ✓ wspomagająco w padaczce i ciężkich postaciach $\uparrow \{P\}$
 - ✓ prewencja ostrej ch. górskiej przy wysokościach ≥ 3000 m bez aklimatyzacji
 - przeciwwskazania: nadwrażliwość (w tym na sulfonamidy), marskość wątroby
 - dz. niepożądane:
 - ✓ kwasica metaboliczna, najczęściej samo-ogr. się
 - ✓ $\downarrow K^+$ (gł. przy skojarzeniu z innymi diuretykami)
 - ✓ senność, parestezje
 - ✓ nadwrażliwość sulfonamidowa: gorączka, wysypki skórne, depresja szpiku, śródmiąższowe zap. nerek
 - ✓ \uparrow ryzyko encefalopatii w ch. wątroby (alkalizacja moczu $\rightarrow \downarrow$ wydalanie NH_3)
- tiazidy – chlorotiazyd, hydrochlorotiazyd (p.o.)
 - budowa sulfonamidowa
 - max. efektywność do 15 %
 - mechanizm – działanie na korowy odcinek ramienia wstępującego i początkową cz. kanalika dalszego:
 \downarrow resorpcja zwrotna $Cl^- \rightarrow$ zatrzymanie H_2O / Na^+ w kanaliku
 - ✓ słabe hamowanie CA
 - ✓ bezpośrednie działanie wazodylatacyjne
 - ✓ \downarrow wyd. Ca^{2+} , \uparrow wyd. K^+ i Mg^{2+}
 - nieskuteczne przy GFR < 30 ml/min
 - wskazania:
 - ✓ obrzęki pochodzenia sercowego, nerkowego i wątrobowego
 - ✓ NS łagodna i umiarkowana przy wydolnych nerkach (\downarrow wolemia, wazodylatacja)
 - ✓ NT samoistne, zwł. w starszym wieku (\downarrow powikłania krążeniowe, \downarrow przerost LK, wazodylatacja)
 - ✓ hiperkalciuria (\downarrow kamienie)
 - ✓ moczówka prosta (redukcja do 50 %) – paradoksalnie
 - dz. niepożądane:
 - ✓ hipowolemia, hiponatremia – zwł. przy biegunkach, wymiotach, diecie
 - ✓ hipokaliemia – zwł. przy dużych obrzękach (akt. RAA, \uparrow retencja $Na^+ \rightarrow$ wymiana na K^+)
 \rightarrow ospałość, osłabienie mm., zab. rytmu (zwł. w niewydolności serca przy leczeniu glikozydami, MIC, $\downarrow Mg^{2+}$)
 - ✓ hipomagnezemia ($\downarrow Mg^{2+}$)
 - ✓ hiperkalcemia ($\uparrow Ca^{2+}$) \rightarrow zab. OUN zbliżone do śpiączki, nasilenie psychozy man. – depr.
 - ✓ kwasowica metaboliczna hipochloremiczna \rightarrow hipowentylacja
 - ✓ hiperurykuria (p/wsk. w dniu)
 - ✓ hiperglikemia ($\downarrow K^+ \rightarrow \downarrow$ insulina, insulinooporność, \uparrow ryzyko mikroangiopatii)
 - ✓ hiperlipidemia (\uparrow chLDL, TG, ch. całk., \downarrow HDL)
 - ✓ \uparrow [mocznik], [kreatynina] (skojarzenie z diuretykami oszcz. K^+)
 - ✓ zap. wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki (zab. metabolizmu cholesterolu)
 - ✓ nadwrażliwość: fotoalergizacja, depresja szpiku, SZN, martwicze zap. skóry
 - ✓ impotencja
 - ✓ inne: bóle i zawroty głowy, parastezje, widzenie na żółto, osłabienie, brak łaknienia, ZZJ (nudności, wymioty, biegunka), skurcze mm.

- przeciwwskazania: niewydolność nerek (zwł. kojarzenie z diuretykami oszcz. K^+), ryzyko hiperkaliemii
- interakcje:
 - ↓ K^+ → (+) glikozydy nasercowe
 - (+) znieczulenie miejscowe, diazoksyd, wit. D
 - (-) leki p/cukrzycowe, p/zakrzepowe
 - ↓ wydalanie i kumulacja zw. Li
 - ← GKS, β -mimetyki, amfoterycyna B nasilają ↓ K^+
 - ← (-) alkalizacja moczu
 - ← (-) NLPZ (np. indometacyna)
- leki tiazydopodobne – chlortalidon, klopamid, indapamid, ksipamid, metalazon
 - dłuższy $T_{1/2}$
 - częstsza hipowolemia i hipokaliemia
 - chlortalidon – NT
 - klopamid – obrzęki, NT
 - indapamid
 - ↓ transport Ca^{2+} w mm. gładkich → dz. hipotensyjne → wsk. w NT, obrzękach poch. sercowego
 - ↓ transport I zw. z białkami → p/wsk. w zab. funkcji tarczycy
 - ↓ przerost LK
- diuretyki pętłowe – furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid (p.o. / i.v.)
 - max. efektywność 25 – 30 %
 - mechanizm:
 - ↓ resorpcja zwrotna Cl^- w ramieniu wstęp. → ↓ migracja Na^+ → → ↑ wyd. K^+
 - ↑ synteza PG → ↑ RBF → ↑ diureza
 - ↑ poj. żylna → ↓ powrót żylny → poprawa obrzęku płuc jeszcze przed dz. diuretycznym
 - wskazania:
 - ✓ nagłe stany wymagające zmniejszenia wolemii
 - ✓ ostra niewyd. LK (obrzęk płuc), ciężka przewlekła niewyd. serca
 - ✓ ciężka NN (GFR < 30 ml/min) z obrzękami (oporna na tiazydy)
 - ✓ początkowy (II) okres zagrożenia ONN z oligurią (+ mannitol)
 - ✓ ciężkie i odporne na tiazydy NT
 - ✓ diureza forsowana w leczeniu zatruc (+ nawodnienie)
 - ✓ ostra objawowa hiperkalcemia (+ nawodnienie)
 - dz. niepożądane:
 - ✓ zab. metaboliczno – elektrolitowe jak przy tiazydach, bardziej nasilone (gł. hiponatremia, wyjątek: hipokalcemia)
 - ✓ ↓↓ R_{obw} → ↓↓ RR
 - ✓ nadwrażliwość
 - ✓ zab. słuchu (zab. elektrolitowe w endolimfie)
 - interakcje: j. w., zwł. przy niewyd. nerek
 - ✓ (+) nefrotoksyczność cefalosporyn
 - ✓ (+) ototoksyczność aminoglikozydów i ASA
 - kwas etakrynowy
 - ✓ bardziej toksyczny, cięższe uszk. słuchu, ZZJ, uszkodzenie szpiku
 - ✓ wsk. w nadwrażliwości na sulfonamidy oraz w ciąży
- diuretyki oszczędzające potas
 - max. efektywność ok. 2 %
 - mechanizm: hamowanie wymiany Na^+ / K^+ i wydalania H^+
 - antagoniści aldosteronu – spironolakton, kanrenon, eplerenon (p.o.)
 - ✓ wskazania: hiperaldosteronizm pierwotny i wtórny, kojarzenie z diuretykami przy ich nieskuteczności, zaaw. niewyd. serca
 - ✓ p/wskazania: niewyd. nerek
 - ✓ dz. niepożądane:
 - potencjalna kancerogenność
 - ↑ K^+ (zwł. przy cz. ryzyka, leczeniu NLPZ (indometacyna), inhibitorami ACE, pseudoantagonistami aldosteronu)
 - (+) CYP, dz. p/androgenne, ginekomastia, hirsutyzm, zab. miesiączkowania, impotencja
 - zab. hematologiczne
 - bóle głowy, senność, ataksja
 - ZZJ
 - kwasica metaboliczna w marskości wątroby
 - ↓ kontrola glikemii w cukrzycy

- pseudoantagoniści aldosteronu – triamteren, amilorid
 - ✓ mechanizm: inhibitory nabłonkowych kanałów Na⁺ (ESC) → ↓ przep. błon dla Na⁺ w kanalikule dalszym i końcowym → ↓ wymiana z K⁺
 - ✓ kojarzenie z tiazydami w celu zapobiegania hipokaliemii
 - ✓ dz. niepożądane: hiperkaliemia
 - ✓ przeciwwskazania: niewyd. nerek, ↑ podaż K⁺ w diecie, leki zawierające K⁺ bądź podnoszące jego stężenie (inhibitory ACE)
- diuretyki osmotyczne – mannitol (r-r 5 – 25 %) (kontrola OCZ i bilansu wodnego)
- są to nieaktywne farmakologicznie nie-elektrolity rozp. w wodzie, swobodnie przesączające się i nie podlegające resorpcji zwrotnej
 - ↑ p_{osm} → ↓ reabsorpcja H₂O → \
 - ↑ przepływ przez rdzeń nerki → zab. gradient osmolalny → | → ↑ diureza
 - ↑ wolemia → ↑ RBF → ↑ przesączanie → /
- wskazania:
 - ✓ ↓ RR i ostre ↓ przesączania
 - ✓ zapobieganie ONN
 - ✓ zapobieganie obrzękowi mózgu (w trakcie i po zab. neurochir.)
 - ✓ przed zab. okulistywnymi (↓ IOP)
 - ✓ do diurezy forsownej lub płukania jelit w leczeniu zatruc
- dz. niepożądane:
 - ✓ obrzęk płuc (← nasilenie ← NS)
 - ✓ bóle i zawroty głowy, wymioty, bóle w klatce piersiowej, zab. świadomości
- roślinne leki moczopędne → nieznaczny ↑ przesączania → wsk. w profilaktyce kamicy nerkowej
- suplementacja K⁺
- p.o. preparaty K⁺, zwł. o przedłużonym działaniu → nadżerki w p. pok., zwł. przy cholinolitykach
- diuretyki oszcz. K⁺, inhibitory ACE, NLPZ, suksametonium, apoetyna → ryzyko hiperkaliemii przy suplementacji preparatami K⁺

HIPERLIPIDEMIE, MIAŻDŻYCA, OTYŁOŚĆ

- wtórne hiperlipidemie:
 - ← choroby: cukrzyca, niedoczynność tarczycy, ch. nerek (np. z. nerczycowy)
 - ← leki: tiazidy, β-blokery, retinoidy, estrogeny
 - ← alkohol
- normy:
 - cholesterol 150 – 200 mg%
 - TG 10 – 190 mg%
 - LDL – < 100mg%
 - HDL – > 40 mg%
- typy hiperlipoproteinemii wg Fredricksona

typ	↑ frakcja	chol	TG	postaci rodzinne	leczenie
I	chylomikrony	-/↑	↑	niedobór LPL → zap. trzustki	
IIa	LDL	↑	-	rodzinna hipercholesterolemia (↓ rec. dla LDL)	Ż, S, F, N
IIb	LDL, VLDL	↑	↑		S, F, N
III	remnanty VLDL	↑	↑	↓ apoE ₃	F, N
IV	VLDL	-	↑	rodzinna hipertrójglicerydemia	Ż, N, F
V	VLDL, chylomikrony	↑	↑		F, N

- farmakoterapia hiperlipidemii

↑ lipidy	monoterapia	politerapia
TG	F, N	F+N, F+P
cholesterol	Ż, F, S, N, P	Ż+S, F+Ż, N+Ż, P+Ż
TG + cholesterol	F, N, S	Ż+F, Ż+N, Ż+S, F+S, S+N

- istotą miażdżycy jest powstawanie złogów lipidowych w błonie wewn. tt., uszkodzenie włókien sprężystych, proliferacja miocytów oraz zewnątrzkomórkowe odkładanie kolagenu, soli Ca²⁺ i proteoglikanów → zwężenie naczyń → MIC, zawał, chromianie przestankowe, udar mózgu, zmiany otępienne

- modyfikacja LDL następuje w wyniku kontaktu ze śródbłonkiem (peroksydacja lipidów, fragmentacja apoB) i uniemożliwia ich rozpoznanie przez receptory hepatocytów, dlatego ulegają zmiataniu przez makrofagi, co stanowi fizjologiczną obronę przed wzrostem ich poziomu
- makrofagi posiadają receptory zmiatające (scavenger) dla LDL, dla remnantów chylomikronów oraz dla VLDL; makrofagowe receptory zmiatające wiążą zmodyfikowane (np. acetylowane) LDL, a dodatkowo proces ten nie podlega regulacji – stąd makrofagi są przeładowane cholesterolem oraz nie migrują głębiej niż do blaszki wewnętrznej ściany naczyniowej, gdzie tworzą komórki piankowe, stanowiące składnik pierwotnej blaszki miażdżycowej
- postęp procesu zależy zatem od ilości LDL oraz nasilenia stresu oksydacyjnego (↑ tytoń), jak również od uszkodzenia śródbłonka (NT, angiotensyna II, A/NA, CO, 5-HT, bradykinina, toksyny bakteryjne, wirusy, homocysteina → ↑ TXA₂, XII, proliferacja miocytów)
- stres, tytoń, otyłość → FFA → ↑ VLDL, agregacja, ↓ komórkowy wychwyt Glc, ↓ wątrobowa degradacja insuliny → insulinooporność → ↑ VLDL itd.

- żywice jonowymienne – cholestyramina, cholestipol
 - wiązanie kwasów żółciowych w świetle jelita → ↑ wydalanie z kałem → przerwanie krążenia jelitowo – wątrobowego
 - ↑ biosynteza z cholesterolu → ↑ receptory LDL + ↓ synteza de novo cholesterolu
 - nieznaczne ↑ HDL
 - ↑ biosynteza VLDL (konieczność leczenia skojarzonego typów IIb i IV)
 - p/wskazania: znaczna hiper-TG (> 500 mg%), rodzinna dys-β-Lp, uporczywe zaparcia, żylaki, wrzody trawienne
 - dz. niepożądane: ↑ VLDL, ↑ TG, ↑ AT, ↑ ALP, ZZJ (zaparcia, nudności, uczucie pełności, wzdęcia)
 - interakcje: → ↓ anionowe: digoksyna, warfaryna, tiazidy, tyroksyna
 - kojarzenie: ze wszystkimi lekami hipolipemizującymi (↓ dawki, ↓ dz. niepożądane)

- statyny – lowastatyna, simwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna
 - inhibitory reduktazy HMG-CoA → ↓ biosynteza cholesterolu → ↑ ekspresja receptorów LDL
 - niewielki ↓ TG i biosynteza VLDL oraz ↑ HDL
 - dz. p/zapalne → poprawa funkcji śródbłonka (dz. to nasila ASA)
 - dz. p/zakrzepowe, ↑ stabilność blaszki miażdżycowej
 - wsk.: heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, mieszana hiperlipidemia z przewagą ↑ cholesterolu, po zawale, po zab. na naczyniach wieńcowych, IDDM, z. nerczycowy
 - dz. niepożądane:
 - ✓ przejściowe ZZJ (wzdęcia, zaparcia, nudności, biegunki, bóle brzucha)
 - ✓ uszkodzenie wątroby, ↑ AT
 - ✓ miopatia, ↑ CPK, bóle i uszkodzenie mm. (rabdomioliza) ← (+) fibraty, kwas nikotynowy, erytromycyna, ketokonazol, ritonawir, CsA
 - ✓ polineuropatia obwodowa
 - ✓ bóle głowy, bezsenność, wysypki skórne
 - należy odstawić przy infekcjach, przed planowanymi zabiegami oraz spodziewanym dużym wysiłkiem
 - kontrola lipidogramu co 3 m-ce oraz zawsze przy bólach mm. / wątroby / krwawieniach (protrombina)
 - p/wskazania: ciężkie infekcje, po zab. operacyjnych, ciąża, wiek dziecięcy, zap. wątroby
 - interakcje: → (+) poch. kumaryny

- fibraty (poch. kwasu fibrynowego) – klofibrat, etofibrat, bezafibrat, fenofibrat, cyprofibrat, gemfibrozil
 - ↓ TG
 - ↓ reduktaza HMG-CoA → ↑ receptory LDL → ↓ LDL
 - ↑ apoA I/II → ↑ HDL
 - ↑ LPL → ↓ VLDL, ~ ↑ LDL (→ ↑ litogenność żółci; dz. to znoszą żywice)
 - ↓ apoB
 - ↓ fibrynogen
 - ↑ tolerancja glukozy
 - ↑ CPK
 - ↑ urykemia (wypieranie z białek)
 - wskazania: hiper-TG (leki z wyboru), hiperlipidemia mieszana, hiperlipidemia z cukrzycą
 - dz. niepożądane: ZZJ (bóle brzucha, nudności, biegunka), zmiany skórne, bezsenność, impotencja, wypadanie włosów, objawy zap. mm. ((+) niewyd. nerek, statyny), ↑ NH₃, ↑ AT, ↑ litogenność żółci → kamica pęcherzykowa
 - p/wskazania: ciąża i karmienie, uszk. wątroby i/lub nerek, kamica żółciowa
 - interakcje: → (+) warfaryna (wypieranie z białek)

- kwas nikotynowy (niacyna, wit. PP) i poch.
 - ↓ lipoliza → ↓ uwalniania FFA → ↓ napływ FFA do wątroby
 - ↓ wpływ lipolityczny A/NA, GKS, GH
 - ↓ estryfikacja cholesterolu
 - ↓ VLDL, LDL, TG

- ↓ reduktaza HMG-CoA
- wazodylatacja
 - p/wskazania: cukrzyca, dna, ch. wrzodowa Ż/XII, jaskra, świeży zawał serca, uszk. wątroby
 - dz. niepożądane: zaczerwienienie skóry twarzy, uczucie gorąca, skórne odczyny alergiczne, ZŻJ, ↓ tolerancja glukozy, ↑ urykemia
 - ✓ niacynamid → brak dz.
 - ✓ kwas nikotynowy, winian nikotynylu → wszystkie hiperlipidemie
 - ✓ nikofuranoza → wazodylatacja, hipolipemizująca
 - ✓ acipimoks → ↑ tolerancja glukozy, ↓ dz. niepożądane
- inne leki
 - probukol – poch. merkaptolu
 - ↓ biosynteza cholesterolu
 - ↑ katabolizm LDL, ↓ peroksydacja LDL
 - ✓ dz. niepożądane: wydłużenie QT, ZŻJ, bóle głowy, bezsenność
 - ✓ estry NNKT ($\omega 3$) → ↓ cholesterol; wsk. w hipercholesterolemii IIa
 - pirydynol → antagonist kinin, p/agregacyjny
 - ezetimib → ↓ transport jelitowy cholesterolu (absorpcja)
- wskazania do leczenia nadwagi / otyłości:
 - BMI > 30 kg/m²
 - nadwaga z zab. metabolizmem lipidów i węglowodanów, z obecnością NT i przerostem LK
 - rodzinna predyspozycja do cukrzycy, dny, NT, kamicy pęcherzykowej
- regulacja łaknienia:
 - głód: oreksyny, NPY
 - sytość: katecholaminy (NA, D), 5-HT (β_1 i 5-HT_{2A/C} – sygnały sytości), leptyna, peptyd CART, peptyd glukagonopodobny (GLP-1), α -MSH
 - leptyna – peptyd OUN informujący o zmagazynowaniu lipidów w tkankach, → ↓ NPY, ↑ α -MSH
- leki ↓ łaknienie dz. ośrodkowo
 - dz. gł. adrenergiczne – amfetamina i poch.: deksamfetamina, fentermina, fendimetrazyna, fenylpropanolamina, mazindol (↓ reabsorpcja NA), dietylopropian
 - ✓ dz. niepożądane: S⁺ → ↑ RR, tachykardia, zab. rytmu, bóle zamostkowe, suchość śluzówek, zaparcia, ↑ pocenie, zab. akomodacji, silne uzależnienie psychiczne
 - fenylpropanolamina – bezsenność, pob. emocjonalne, ↑ RR, bóle i zawroty głowy
 - dz. gł. serotoninerigiczne
 - ✓ modyfikacja preferencji pokarmowych, wpływ na metabolizm i termogenezę
 - ✓ fenfluramina, deksfenfluramina → ↑ uwalnianie + ↓ reabsorpcja 5-HT
 - ✓ fluoksetyna – SSRI, p/bulimii
 - ✓ dz. niepożądane: ZŻJ (biegunki, zaparcia, nudności, wymioty), OUN (zab. snu, koszmary), ryzyko uszkodzenia zastawek
 - dz. mieszane A – 5-HT – sibutramina
 - ↓ reabsorpcja 5-HT i NA
 - ↑ termogeneza poposiłkowa, ↑ wydatek energetyczny (β_3)
 - preferencja białek > węglowodanów
 - ✓ dz. niepożądane: ↑ RR, tachykardia, zaparcia, zab. snu
 - ✓ p/wskazania: NT, phaeochromocytoma, NN i/lub wątroby, zab. rytmu, MIC, dyselektroliemie (↓ Mg²⁺, ↓ K⁺)
 - ✓ interakcje: ← (-) CYP3A4 ← (-) ketokonazol, erytromycyna, sok grejpfrutowy
 - peptydy ↓ łaknienie – leptyna, NPY i ich analogi
- leki ↑ termogenezę
 - dz. adrenergiczne – efedryna
 - selektywni agoniści β_3
- leki wpływające na trawienie
 - inhibitory lipaz – orlistat (poch. lipostatyny – 4H-lipostatyna)
 - ↓ lipazy trzustkowe i żołądkowe → ↓ rozkład TG → ↑ wydalanie lipidów z kałem
 - ↓ cholesterol całk. i LDL
 - ↓ insulinooporność
 - ✓ dz. niepożądane: wzdęcia, luźne stolce
 - ✓ p/wskazania: zespół złego wchłaniania
 - substytuty tłuszczu
 - ✓ olestra – polimer sacharozy; → ↓ wchłanianie lipidów, ↓ cholesterol całk. i LDL
 - ✓ salatrim, kaprenin, poligliceroestry
 - ✓ chitosan → wiązanie lipidów, ↓ akt. lipazy i amylazy, ↓ cholesterol całk.

- Rimonabant (SR141716A, Acomplia) – lek służący do walki z otyłością oraz uzależnieniami. Prawdopodobnie jest w stanie kontrolować lub nawet ograniczać czynniki ryzyka zespołu metabolicznego. selektywny antagonistą rec. kannabinoidowego CB₁ (mózg, tkanka tłuszczowa, mięśnie, wątroba i inne) → blokuje centralne i obwodowe receptory CB₁ → ↓ masa ciała i obwodu w talii, poprawa profilu metabolicznego (↑ cholesterol HDL)
Zalecana kuracja dłuższa niż dwa tygodnie. Rimonabant został po raz pierwszy opisany w 1994 roku. Badania kliniczne dowiodły, że wraz z modyfikacją stylu życia jest skuteczny w redukcji masy ciała u osób otyłych. Od 06.2006 został dopuszczony do obrotu na terytorium całej UE.

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

- niewydolność serca (NS) – stan w którym uszkodzone miokardium nie zapewnia prawidłowej perfuzji tkankowej, początkowo podczas wysiłku, a za czasem również w spoczynku
 - przyczyny: MIC, NT, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wady serca
 - początkowy okres (mechanizmy kompensacyjne): ↑ pre-/afterload → → przerost LK →
→ ↑ SV
→ ↓ obciążenie (p. Franka Starlinga oraz Laplace'a)
→ ↓ kurczliwość (→ ↓ wydatek energetyczny)
 - ✓ fenotyp płodowy → ↓ aktywność Ca²⁺-ATPazy transportującej do ER → zab. sekwestracji Ca²⁺ → duże miocyty o ↓ kurczliwości
 - ✓ → → ↑ preload bez dalszego kompensacyjnego przerostu → ↓ SV → utrzymanie CO przez (+) chrono
 - humoralny oraz tkankowy układ RAA
 - ✓ humoralny – fazowy → retencja H₂O / Na⁺ (A), wazokonstrykcja (↑ NA, ET-1, ↓ B, ↓ aktywność baroreceptorów), (+) inotropizm, dz. arytmogenne
 - ✓ tkankowy – toniczny → zmiany strukturalne CVS: nadciśnienie w kłębuszkach, przebudowa serca i naczyń (↑ proliferacja miocytów) (A)
 - kardiotoxycywność katecholamin
→ tachykardia → ↓ t relaksacji → wzgl. ↑ okres biernego napełniania → ↑ SV → ↑ CO
→ wazokonstrykcja → ↑ pre-/afterload
→ ↓ gęstość, desensytyzacja i zab. proporcji β₁:β₂, ↑ białko G_i, ↓ cAMP → (-) inotropizm
→ kinaza βARK₁ → fosforylacja, internalizacja i rozłączanie z białkiem G receptorów
→ ↓ mRNA dla receptora β
→ apoptoza i degradacja miofibrili
→ przerost i rozstrzeń → ↑ wydatek energetyczny → ↑ pogorszenie ukrwienia (↑ stosunek miofibrili do mitochondriów)
→ dz. arytmogenne
 - ↑ ADH → ↑ wolemia, ↑ pragnienie
 - kompensacyjnie ↑ ANP (ANF) → wazodylatacja, diureza, natriureza
 - rola nerek: ↓ CO → ↓ p perfuzji → ↑ NA → α → ↑ RR → R_{obw} → ↓ RBF → ↓↓ filtracja (↑ FF)
↑ RR → stwardnienie i uszkodzenie kłębuszka
 - upośledzenie czynności śródbłonna (↑ vWF, VCAM-1, ET-1, ↓ NO)
← nieprawidłowe siły ścinania
← katecholaminy, angiotensyna II
← proces zap. z udziałem cytokin
- przewlekła (zastoinowa) niewydolność serca
 - inhibitory ACE (podstawa – zapobiegają progresji)
 - antagoniści AT₁ – przy nietolerancji lub oporności na inhibitory ACE
 - leki naczyniowe
→ ↓ powrót żylny → ↓ duszność (podawanie dużych dawek przy duszności nocnej (asthma cardiale))
→ ↓ CO → wtórnie ↓ RR
→ ↑ preload (nie podawać przy braku jawnych cech niewydolności)
✓ dihydralazyna ± azotany (nitraty) – przy nietolerancji inhibitorów ACE
✓ amlodypina, felodypina – nie zał. przy niewydolności skurczowej
 - diuretyki – przy cechach ↑ wolemii (zastój płucny, obrzęki obwodowe)
✓ działanie diuretyczne wykazują również leki inotropowe (glikozydy, dopamina)
 - β-blokery → ↓ kardiotoxycywność katecholamin, ↓ wydatek energetyczny
✓ wsk. przy retencji płynów lub nasileniu objawów niewydolności
 - glikozydy nasercowe – wsk. w szczególnych przypadkach: AF, szybka czynność komór, przerost LK
- terapia zależna od stopnia niewydolności (NYHA)
 - I°: uszkodzenie LK → inhibitor ACE
po zawale → dodatkowo β-bloker
 - II°: inhibitor ACE + β-bloker
retencja płynów → dodatkowo diuretyk
oporność → dodatkowo azotany lub diuretyki

- III/IV°: dodatkowo spironolakton i glikozydy, ↑ dawka diuretyków
- unikanie: NLPZ, p/arytmiczne I kl., werapamil, diltiazem, krótko dz. poch. DHP, TLPD, GKS, sole Li
- terapia niefarmakologiczna: edukacja, kontrola masy ciała, ogr. spożycia soli i płynów (1,5 – 2 l/d), wykluczenie alkoholu i tytoniu, aktywność fizyczna, profilaktyczne szczepienia p/grypie i pneumonii

- ostra niewydolność serca – obrzęk płuc i/lub wstrząs kardiogeny
- przyczyny:
 - ✓ uszkodzenie organiczne serca (ostra niedomykalność aortalna lub mitralna, perforacja przegrody lub ściany wolnej, świeży rozległy zawał) lub otoczenia (pęknięcie tętniaka zatoki aorty, tętniak rozwarstwiający aorty, tamponada osierdziowa)
 - ✓ stenoza lewego ujścia żylnego, śluzak lub skrzeplina w LP
 - ✓ zab. rytmu i przewodzenia
 - ✓ zaostrzenie przewlekłej niewydolności (infekcja oddechowa, bronchospazm, zmiany zatorowo – zakrzepowe, niedokrwienie, bakteryjne zap. wsierdzia, zab. w-e, błędy terapeutyczne i dietetyczne)
 - ✓ przewlekłe schyłkowe uszkodzenie (wady zastawkowe, MIC z powikłaniami, kardiomiopatia gł. rozstrzeniowa)
- obrzęk płuc:
 - ↑ p → obrzęk śródmiąższowy → ↑ p śródmi. → przesiek pęcherzykowy → obrzęk pełnoobjawowy
 - ✓ tlenoterapia 2 – 3 l/min, ~ respirator, PEEP (przerzywane (+) ciśnienie końcowo-wydechowe)
 - ✓ diuretyki pętlowe i.v. → ↓ wolemia → ↓ p włośniczkowe płuc; ew. ultrafiltracja, hemodializa
 - ✓ morfina → blokada α → ↑ poj. żylna łożyska płuc, ↓ duszność, lęk i pobudzenie, tachykardia i tachypnoe p/wsk.: niewydolność oddechowa, hiperkapnia, stany śpiączkowe, ch. mózgu
 - ✓ nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu → ↓ R_{obw} → ↓ RR, ↓ powrót żylny
wsk.: zawał, niedomykalność mitralna lub aortalna, perforacja IVS, tętniak rozwarstwiający aorty, NT
 - ✓ ↓ R_{obw} → leki inotropowe: β₁ (dopamina, dobutamina), antagoniści PDE₃ – inodilatory, pimobendan, lewosimedan, wesnarion, glikozydy naparstnicy
- wstrząs kardiogeny
 - ✓ przyczyny:
 - ← rozległy zawał (> 40 % LK) i jego powikłania
 - ← narastające uszkodzenie w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej lub miocarditis
 - ← rozsiana miażdżycy tt. wieńcowych
 - ← zaaw. nabyte wady zastawkowe, ostre uszkodzenie aparatu podzastawkowego, perforacja IVS
 - ← zab. rytmu i przewodzenia przy współistniejącym uszkodzeniu
 - ✓ obraz:
 - płuc wstrząsowe (ARDS)
 - ogniskowa martwica kielichów nerkowych
 - martwica centralna zrazików wątrobowych
 - reabsorpcja bakterii i toksyn z niedokrwionych jelit
 - kwasica mleczanowa
 - hipowolemia, ↓ R_{obw}, ↓ RR

RR < 80 / 50 mmHg	OCŻ > 9 mmHg	HR > 95 / min	R _{obw} > 25 j. Wooda
RR śr. < 60 mmHg	PAWP > 18 mmHg	CI < 1,5 l/min/m ²	oliguria < 20 ml/h

- ✓ leczenie:
 - leki inotropowe i.v.: dopamina, dobutamina, A
 - nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu (RR > 100 mmHg)
 - p/arytmiczne o min. (-) inotropizmie np. lidokaina
 - NaCl / glukoza / dekstran 70

CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA (MIC)

- df.: uszkodzenie miokardium i związany z nim zespół objawów klinicznych, będące następstwem niedostatecznego zaopatrzenia go w tlen i substancje energetyczne przez krew płynącą przez krążenie wieńcowe w stosunku do jego aktualnego zapotrzebowania
- etiopatogeneza:
 - ← miażdżycy tt. wieńcowych (choroba wieńcowa) (90 %)
 - ← skurcze naczyń wieńcowych niezwiązane z wysiłkiem, również podczas snu (↑ biosynteza TXA₂, LT)
 - ↓ Φ naczyń → włóknienie miokardium → zab. napełniania i opróżniania komór → ↓ wydolność → ↑ p wewnątrzkomorowe, ↑ nacisk krwi na ściany, ↑ zużycie O₂
 - ← zmiany niemiażdżycowe (zap., zatory, skurcz, kolagenozy, ch. metaboliczne, urazy, rozwarstwienie, anomalie rozwojowe)
 - ← ch. bez zmian tt. nasierdziowych (kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa, wady zastawkowe serca, NT)

układowe i płucne, zespół X – ch. małych tt. wieńcowych)

← zab. hematologiczne, endokrynologiczne, zatrucia

- klasyfikacja jakościowa:
 - pierwotne zatrzymanie serca
 - dusznica bolesna, dławica piersiowa (angina pectoris)
 - ✓ wysiłkowa świeża, stabilna lub zaostrzona
 - ✓ spontaniczna (Prinzmetal)
 - ✓ niestabilna
 - zawał serca ostry lub przebyty
 - niewydolność krążenia
 - niemiaryowość serca
 - choroba bezobjawowa (nieme niedokrwienie) (EKG, echo, przepływy wieńcowe)
- klasyfikacja ilościowa (CCS):
 - I° – ból wieńcowy przy dużych, gwałtownych lub przedłużonych wysiłkach
 - II° – małe ogr.: szybki spacer lub wchodzenie po schodach, 200 m pod górę, po posiłkach, zimna i wietrzna pogoda, stres, kilka h po obudzeniu
 - III° – znaczne ogr.: < 200 m na płaskim terenie, wejście na 1. piętro
 - IV° – bóle spoczynkowe i przy każdym najmniejszym wysiłku
- objawy: ból zamostkowy odczuwany jako ucisk, ciężar, pieczenie, palenie promieniujące do kończyn górnych, łopatek lub żuchwy, występujący zazwyczaj po wysiłku
- ogólne zasady postępowania:
 - cele: poprawa ukrwienia serca → ↓ ryzyko zgonu, pierwotna i wtórna prewencja zawału i innych epizodów CVS, ↓ częstość i nasilenie bólowych i bezbólowych epizodów niedokrwienia, ↑ tolerancja wysiłku
 - ogr. lub eliminacja: nadczynność tarczycy, niewyrównane NT, ostre lub przewlekłe zap., niewyrównana NS, anemia, zab. rytmu, hipotonia, hipoksja, ↓ K⁺, ↓ Mg²⁺
 - eliminacja tytoniu, redukcja alkoholu i kawy, normalizacja RR, profilu lipidowego, glikemii, homocysteiny, masy ciała, dieta p/miażdżycowa, aktywność fizyczna
 - uwzględnienie: okres ch., wiek, wydolność serca i częstość akcji, RR, zab. rytmu i przewodzenia, ch. współistniejące (NT, DM, ch. naczyniowe, OChP)
- cele farmakoterapii:
 - ↓ obciążenie serca ← ↓ powrót żylny (preload), opór tt. (afterload) ← azotany, antagoniści Ca²⁺
 - ↓ praca serca ← ↓ S⁺: (-) chrono, (-) ino ← α/β-blokery; odruchy S⁺ ← β-blokery

	azotany	β-blokery	antagoniści Ca ²⁺	poch. sydnoiminy
chronotropizm	↑!	↓↓	↑! (2) ↓ (1,3)	↑!
inotropizm	-	↓	↓↓	-
p sk. wewn.-serc.	↓	↓	↓	↓↓
LVEDP	↓↓	↑!	↑!	↓

- trimetazydyna, randazylna
- modyfikatory metabolizmu miokardium:
 - ↓ β-oksydacja → ↓ mleczany, kwasica, Na_i, Ca_i, stres oksydacyjny, aktywacja PMN, ↑ ATP
- wskazania: MIC oporna na duże dawki azotanów, β-blokerów i antagonistów Ca²⁺, dysfunkcja LK (ryzyko niewydolności)
- p/wskazania: ciężka niewydolność nerek i/lub wątroby, ciąża i karmienie
- aktywatory kanałów K⁺ – nikorandil
- ↑ NO + aktywacja ATP-zależnych kanałów K⁺
- dz. niepożądane: bóle głowy ustępujące po kilku dni

stabilna MIC

- leki p/płytkowe (kwas acetylosalicylowy, poch. tienopirydyny)
- leki hipolipemizujące – statyny
- spazmolityki bezpośrednie – azotany
- β-blokery – okres stabilny, niestabilny, zawał świeży i przebyty
- metabolizm niedokrwionego miokardium (↓ lipoliza → ↓ FFA, ↑ glikoliza tlenowa) → ↓ zapotrzebowanie tlenowe
- ↓ S⁺ → ↓ K⁺, ↓ Mg²⁺ (dz. p/arytmiczne)
- ↑ stabilność blaszki miażdżycowej
- wsk.:
 - ✓ gł. wysiłkowa dławica piersiowa ≥ II°, + NT, + zab. rytmu (p.o.); ↓ częstość i nasilenie epizodów niedokrwienia
 - ✓ dusznica niestabilna (i.v.)
- selektywne – przy współistniejącej miażdżycy zarostowej tt. kończyn dolnych, z. Raynaud, cukrzycy zwł. IDDM
- ISA – przy ch. naczyniowych i OChP
- wazodylatacyjne – przy NT, miażdżycy zarostowej tt. kończyn dolnych, NS

- leki metaboliczne i cytoprotekcyjne:
 - mieszanka polaryzująca GIK (glukoza, insulina, K⁺)
 - L-karnityna (mitochondrialny przenośnik KT), koenzym Q (nośnik łańcucha oddechowego, antyoksydant – w formie zredukowanej), fosfokreatyna (sercowy nośnik energii – jak ATP)
 - trimetazydyna, randazylna
 - probukol (hipolipemizujący)
 - witaminy (β-karoten, C, E) – antyoksydanty
 - L-arginina (prekursor NO)
- terapia skojarzona
 - przez cały czas kwas acetylosalicylowy
 - I°: bez leczenia, doraźnie nitrogliceryna lub diazotan izosorbidu (s.l.)
 - II°: β-blokery lub antagonisty kanałów Ca²⁺ ± azotany SR
 - III°: azotany + β-blokery lub antagoniści Ca²⁺ z gr. 1, 3 bądź leczenie skojarzone 3 lekami

niestabilna MIC

- OZW: niestabilna MIC, świeży zawał serca (MI), nagły zgon sercowy (SCD)
- etiopatogeneza: pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej z narastaniem skrzepliny bądź wylew krwi do blaszki powodujący jej gwałtowne powiększenie → gwałtowne pogorszenie przepływu wieńcowego → okres znacznego nasilenia dolegliwości wieńcowych, zagrażających MI lub SCD
- klasyfikacja:
 - spoczynkowa dławica piersiowa – bóle spoczynkowe > 20 min.
 - dławica piersiowa w początkowym okresie (angina pectoris de novo)
 - narastająca dławica piersiowa – wzrost o ≥ 1 klasę CCS
- leczenie
 - azotany (nitrogliceryna, diazotan izosorbidu) (s.l./i.v.)
 - morfina / NLA II / mieszanka lityczna
 - leki p/płytkowe (kwas acetylosalicylowy, poch. tienopirydyny, mab – abciximab, tirofiban, eptifibatyd)
 - heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa (enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna) oraz inhibitory trombiny (hirudyna i syntetyczne poch.: argatroban, biwolarudyna)
 - β-blokery
 - antagoniści kanałów Ca²⁺ z gr. 1, 3
 - inhibitory ACE – przy NT, dysfunkcji LK z EF < 50%, objawach NS, cukrzycy
 - hipolipemizujące – statyny

świeży zawał serca (MI)

- leki fibrynolityczne (i.v.)
- rewaskularyzacja wieńcowa (PTCA/CABG)
- leczenie wspomagające:
 - nitrogliceryna – przy niewydolności LK, bólu zawałowym, NT
 - β-blokery – gł. przy tachykardii, ↑ RR, zab. rytmu, bólu zawałowym
 - inhibitory ACE – gł. przy niewydolności LK, EF < 40 %, zawale przednim i rozległym, NT

LEKI P/ARYTMICZNE

- fizjologicznym nadawcą rytmu serca jest WZP
- czynność bodźcotwórcza elementów układu przewodzącego położonych poniżej WZP jest przezeń wygaszana; może się to zmienić przy ↓ tempa generacji pobudzeń lub zab. przewodnictwa
- generacja impulsów w obrębie mięśnia roboczego może nastąpić w wyniku niedotlenienia, zab. Na⁺, K⁺, Ca²⁺ lub po lekach; miejsce powstawania dodatkowych pobudzeń określa się jako ognisko ektopowe
- arytmie – zab. szybkości, regularności i miejsca powstawania impulsów lub zab. ich przewodzenia, powodujące zmiany w kolejności powstawania pobudzeń w przedsionkach i komorach
- dysrytmie – pojęcie szersze – zab. tempa i rytmiczności czynności serca
- zmodyfikowany podział Vaughana – Williama leków p/arytmicznych

grupa	działanie	przykłady
I – antagoniści kanałów Na ⁺ (stabilizacja błon komórkowych)		
Ia	↓ V _m , ↑ APD, ↓ przewodnictwo impulsów zatokowych i przedwczesnych, ↑ ERP i repolaryzacja, poszerzenie QRS, ↑ odstęp H-V	chinidyna, prokainamid, ajmalina, dizopyramid
Ib	↓ V _m , ↓ APD, ↓ przewodnictwo skurczów dodatkowych oraz w tkance niedokrwionej, ↓ repolaryzacja; niewielki wpływ na EKG	lidokaina, fenytoina, meksyletyna, tokainid, aprindyna
Ic	↓ V _m , bez wpływu na APD, ↓↓ przewodnictwo impulsów fizjologicznych i przedwczesnych, poszerzenie QRS, ↑ odstęp H-V, słaby ↑ ERP	enkainid, flekainid, propafenon

II	hamowanie S ⁺ , ↓ szybkość depolaryzacji, ↑ APD	β-blokery
III	↑ APD, ↑ ERP	amiodaron, sotalol, bretylium, antagoniści kanałów K ⁺
IV	↓ dok. prąd Ca ²⁺	antagoniści kanałów Ca ²⁺
APD – czas trwania potencjału czynnościowego, ERP – efektywny okres refrakcji V _m – szybkość powstawania potencjału czynnościowego		

- chinidyna (Ia)
 - blokowanie kanałów Na⁺ → pogłębienie polaryzacji → ↑ potencjał progowy → hamowanie potencjału czynnościowego → ↓ pobudliwość, (-) inotropizm
 - ↑ okres refrakcji i czas przewodzenia impulsów
 - ↑ APD
 - ↓ automatyzm i V_m, szczeg. ognisk ektopowych
 - działanie cholinolityczne → (+) chronotropizm (początkowo)
 - wazodylatacja → ↓ R_{obw} → ↓ RR → odruchowo ↑ S⁺ → (+) chronotropizm
 - ↑ repolaryzacja + ↓ szybkość przewodzenia → poszerzenie QRS, wydłużenie QT
 - wczesne potencjały następcze (EAD) → ~ torsada
 - pobudzenie ognisk ektopowych
 - wsk.:
 - ✓ profilaktyka napadowego i nienapadowego AF i trzepotania
 - ✓ niemiarywości poch. komorowego
 - ✓ np. napadowa tachykardia poch. nadkomorowego
 - ✓ z. preekscytacji
 - ✓ profilaktycznie przed nawrotem w/w niemiarywości usuniętych kardiowersją
 - p/wsk.: blok AV II-III°, ciężka niewyd. serca, zab. rytmu po glikozydach
 - dz. niep.:
 - ✓ napady tachyarytmii komorowych → omdlenia
 - ✓ dz. proarytmiczne → napadowy częstoskurcz komorowy → ~ †
 - ✓ ZŻJ (nudności, wymioty, biegunka)
 - ✓ szum w uszach i zawroty głowy
 - ✓ idiosynkrazja → wysypka, gorączka, ↓ PLT, anemia hemolityczna, uszk. wątroby
 - interakcje:
 - ✓ silne wiązanie z białkami osocza
 - ✓ → (+) leki zwiotczające, poziom digoksyny
 - ✓ toksyczność ← (+) rezerpina, saluretyki
 - ✓ działanie ← (-) sole Al³⁺, Mg²⁺
- prokainamid (Ia) – mniej toksyczny od chinidyny
 - wsk.: ektopowe komorowe zab. rytmu – wielogniskowe, przedwczesne, szczeg. pary, salwy, zjawisko R/T, z wyjątkiem występujących po glikozydach
 - p/wsk.: blok AV, poszerzenie QRS, ciężka niewyd. nerek
 - dz. niepożądane:
 - ✓ ZŻJ (↓ łaknienie, nudności, biegunka)
 - ✓ wysypki skórne → → → objawy DDLE
 - ✓ agranulocytoza
 - ✓ zab. OUN
 - ✓ szybkie podanie i.v. → niewyd. nerek, blok serca, niemiarywość → ~ †
- dizopyryamid (Ia) – lepiej tolerowany niż chinidyna
 - ↑ refrakcja przedsionków i komór, ↓ refrakcja węzła AV
 - ↓ automatyzm
 - cholinolityk
 - wsk.:
 - ✓ ostre i przewlekłe zab. rytmu poch. nadkomorowego i komorowego o różnej etiologii
 - ✓ profilaktyka napadów AF
 - p/wsk.: wstrząs kardiogeny i obrzęk płuc, zaaw. niewyd. krążenia, blok AV III°
 - dz. niep.: cholinolityczne, NS
- ajmalina, prajmalina (Ia) – mniej toksyczne od chinidyny
 - wsk.: AF, niemiarywości poch. komorowego oraz wywołane glikozydami
 - p/wsk.: ciąża, blok AV; wzgl.: NS, niedawne kardiomyositis, uszk. wątroby
- lidokaina (Ib)
 - ↓ prąd K⁺ → ↓ automatyzm, ↓ APD, ↓ refrakcja włókien Purkiniego
 - efekt I. przejścia
 - wsk.: ostre ciężkie niemiarywości komorowe, zatrucie glikozydami
 - p/wsk.: blok AV II-III°, skłonność do drgawek, miastenia, NS, ciężkie uszk. wątroby

- dz. niep.: drgawki, blok AV, ↓ RR, porażenie ośrodka oddechowego
- fenytoina (Ib)
 - ↓ przewodzenie → wygaszanie impulsów ektopowych i po glikozydach
 - brak wpływu na pobudliwość i refrakcję układu przewodzącego i mięśnia roboczego
 - -/↑ przewodzenie AV i włókien Purkiniego → -/↓ czas przewodzenia AV
 - (-) inotropizm (słabo)
 - wazodylatacja
 - wsk.: niemierności po glikozydach, rzadziej w innych poch. komorowego
 - dz. niep.: oczopląs, ataksja, stan przedśpiączkowy, ↓↓ RR, zatrzymanie oddechu i/lub czynności serca, blok AV, VF
 - meksyletyna (Ib)
 - wsk.: zapobiegawczo po opanowaniu ciężkich niemierności poch. komorowego lub po glikozydach
 - dz. niep.: bradykardia, ↓ RR (gł. i.v.)
 - tokainid (Ib) – w ciężkich niemiernościach komorowych
 - zatrucie glikozydami naparstnicy → leczenie z gr. Ib (fenytoina, lidokaina, meksyletyna, tokainamid) oraz ajmalina / prajmalina
- enkainid (Ic)
 - wydłużenie QRS
 - nie zmienia przewodnictwa AV oraz refrakcji AV i mięśnia roboczego (i.v.)
 - ↓ przewodzenie AV i pęczka Hiss, ↑ refrakcja m. roboczego i dodatkowych połączeń AV (p.o.)
 - wsk.: niemierności poch. komorowego i nadkomorowego, z. preekscytacji
 - dz. niep.: nudności, osłabienie, bóle i zawroty głowy, ew. nasilenie niemierności, ciężkie arytmie komorowe (← zab. równowagi między okresem refrakcji a okresem przewodnictwa w ognisku arytmogennym)
- flekainid (Ic)
 - ↓ szybkość i amplituda fazy 0 potencjału czynnościowego
 - (-) dromo-, inotropizm
 - wsk.: niemierności nadkomorowe, profilaktyka AF
 - dz. niep.: ~ ciężkie arytmie komorowe
- propafenon (Ic)
 - dz. jak chinidyna, słabe adrenolityczne i antagonizujące kanały Ca^{2+}
 - ↑ efrakcja mięśnia roboczego
 - wsk.: tachykardia poch. komorowego i VF
 - dz. niep.: ↓ łaknienie, nudności, wymioty, zab. widzenia, ↓ RR, (-) inotropizm
- β-blokery (II)
 - hamowanie wpływu S^+ oraz stabilizacja błon (niektóre)
 - (-) dromotropizm, ↑ refrakcja AV
 - wsk.: niemierności poch. nadkomorowego, z. preekscytacji, nadcz. tarczycy, phaeochromocytoma, znieczulenie (halotan), wysięk, niemierności w przebiegu MIC lub po zawale, prewencja zawału
- amiodaron (III)
 - modulacja kanałów (↓ prąd Na^+ i Ca^{2+} , ↑ prąd K^+)
 - wydłużenie i opóźnienie repolaryzacji komór, ↓/- repolaryzacja włókien Purkiniego
 - budowa podobna do T_4 , zawiera I
 - wsk.: niemierności różnego poch., tachykardia nadkomorowa i komorowa, AF, arytmie pozawałowe, VF, MIC (↓ zapotrzebowanie tlenowe)
 - p/wsk.: bradykardia, zab. przewodnictwa
 - dz. niep.: odkładanie w rogówce (ustąpienie po odstawieniu), ZZJ, nadwr. skóry na światło, bezsenność, zab. OUN (↓ pamięć, drżenia, ataksja, zab. widzenia), zab. funkcji tarczycy (nadcz. / niedocz.), śródmiąższowe zap. płuc, torsada (rzadko)
 - interakcje: warfaryna, digoksyna, chinidyna, prokainamid, aprindyna
- sotalol (III)
 - β-bloker, ↑ repol.
 - ↓ szybka faza opóźnionego prądu K^+ → ↑ APD (włókna Purkiniego > komory)
 - wsk.: tachyarytmie komorowe, profilaktyka > leczenie AF i trzepotania
- toluenosulfonian bretylium (III)
 - ↑ APD komór (słabo w kardiomiocytach niedokrwionych) → ↓ różnica w APD między komórkami zdrowymi a niedokrwionymi → zapobieganie niemiernościom poch. komorowego (VF)
 - nie zmienia przewodnictwa we włóknach Purkiniego i komorach
 - ↑ refrakcja
 - [↑→↓] presynapt. uwalnianie NA
 - wsk.: zagrażające życiu niemierności poch. komorowego odporne na inne leki
 - dz. niep.: ↓↓ RR, nudności i wymioty, obrzęk i bolesność ślinianki przyusznej

- dofetilid (III) – antagonist K⁺
→ ↓ szybki komponent opóźnionego prądu K⁺ (I_{KR}) → ↑ APD (bardziej przy bradykardii), ↑ refrakcja, ↓ reentry → potencjalne dz. proarytmiczne (ciężkie zab. rytmu poch. komorowego, np. torsada)
➤ wsk.: utrzymanie rytmu zatokowego przy przerwaniu AF po dłużej niż tygodniu
- anizilid (III) – + ↓ prąd Na⁺ i K⁺ (słabo)
- werapamil (IV)
→ ↓ prąd Ca²⁺
→ (-) chrono-, dromo- (najsilniejsze hamowanie AV), inotropizm, ↑ refrakcja
→ wazodylatacja wieńcowa i systemowa
➤ wsk.: gł. ostre niemierności nadkomorowe
➤ p/wsk. kojarzenie z β-blokerami i glikozydami (↑ ryzyko niemierności)
➤ dz. niep.: bradykardia, blok, ↓ RR, zaostrenie NS
- adenozyzna (IV)
→ rec. A₁ (WZP, WPK, m. przedsionków, naczynia wieńcowe) → ↑ zewn. prąd K⁺ → hiperpol. → ↓ APD
→ ↓ wpływ katecholamin na ↑ cAMP → ↓ Ca_i → (-) chrono, dromotropizm
➤ b. szybki rozkład przez RBC i śródbłonek
➤ wsk.: ostre tachyarytmie nadkomorowe, przewlekła tachykardia nadkomorowa (AF i trzepotanie, zwrotna tachykardia przedsionkowa, z. preekscytacji); bezpieczne w ciąży i u dzieci
➤ dz. niep.: zaczerwienienie skóry, uczucie gorąca, zab. oddychania, ból lub ucisk w klatce piersiowej, chwilowa bradykardia zatokowa i asystolia
- zab. przewodnictwa (blok serca)
➤ PS⁺ ← siarczan atropiny
➤ β₁-mimetyki → (+) chrono, dromo, ino, batmotropizm, bronchodylatacja
➤ izoprenalina, orciprenalina (s.c., i.v.)

interakcje leków p/arytmicznych

- zal. od cech gen. pacjenta, wydolności narządów, miejsca metabolizmu leków, stanu S⁺/PS⁺, rodzaju i stopnia niedokrwienia
- wpływ na stężenie:
➤ amiodaron, chinidyna, prokainamid, flekainid, werapamil, diltiazem, diuretyki oszcz. K⁺ > propafenon, nifedypina → ↑ digoksyna
➤ propafenon → ↑ propranolol, metoprolol
➤ amiodaron → ↑ chinidyna, prokainamid, apridyna, fenytoina, flekainid, CSA
➤ flekainid (+) ↔ (+) propranolol
➤ propranolol → ↑ lidokaina
➤ fenytoina → ↓ digoksyna, chinidyna, dizopiramid, meksiletyna
➤ dipirydamol → ↑ adenozyzna ↓ ← teofilina
- pozytywne skojarzenia:
➤ β-blokery + meksiletyna, amiodaron → ↓ komorowe zab. rytmu
➤ chinidyna + meksiletyna → ↓ pob. przedwczesne, ↓ dz. proarytmiczne chinidyny
➤ amiodaron + β-bloker / flekainid / propafenon → WPW
➤ digoksyna + β-bloker / werapamil / amiodaron / sotalol → przewlekłe AF bez drogi dodatkowej przewodzącej zstępująco
➤ sotalol + amiodaron → profilaktyka napadowego AF
- niekorzystne skojarzenia:
➤ werapamil + digoksyna / β-bloker, amiodaron + werapamil / diltiazem / flekainid / β-bloker, Ia / c + amiodaron / β-bloker, chinidyna + ajmalina → depresja WZP, (-) chrono-, dromotropizm
➤ amiodaron + Ia / c > b, sotalol + diuretyki / TLPD → ~ torsada
➤ dizopiramid + β-bloker / werapamil
- inne:
➤ digoksyna:
← (+): diuretyki (pętłowe, tiazydy), GKS, karbenoksalon, Ca²⁺, wit. D, propantelina, NLPZ (indometacyna, ibuprofen, salicylany), p/zakażne (tetracykliny, erytromycyna, cefradyna, gentamycyna, wankomycyna, benzylpenicylina, amfoterycyna)
← (-): cholestyramina, metoklopramid, RMP, neomycyna, pektyny, kaolin, alkalia (Al(OH)₃, MgSiO₃, CaCO₃), środki ściągające (Bi), fenobarbital, fenylobutazon, sulfasalazyna, cytotatyki
➤ RMP (-) → propranolol, chinidyna, meksiletyna
➤ meksiletyna, propafenon, amiodaron → (+) teofilina
➤ fenobarbital → (-) chinidyna
➤ dizopiramid, werapamil, β-blokery → (+) leki uspokajające
➤ fenytoina ← (+): salicylany, cymetydyna, chloramfenikol, dizepam, kotrimoksazol, disulfiram, INH, fenylobutazon, walproinian, sufinpirazon

- cymetydyna (-) → prokainamid, eukainid, propranolol, metoprolol, labetalol, penbutolol, digoksyna, lidokaina, fenytoina, feofilina
- amiodaron, werapamil, dizopiramid, propafenon, flekainid (+ cymetydyna) → (+) doustne antykoagulanty
- sotalol + insulina / doustne p/cukrzycowe → ~ hipoglikemia → ~ śpiączka
- NLPZ → (-) sotalol (NT)
- sotalol + ośrodkowe p/NT (klonidna) → ↓↓ RR
- chinidna, prokainamid, dizopiramid, propranolol, sotalol, fenytoina, bretylium → (+) zwiotczające
- testosteron, estrogeny, p/TBC → (+) cholestatyczne dz. prajmaliny
- werapamil + β-bloker, dizopiramid + werapamil / β-bloker / sotalol → ↓↓ inotropizm → ryzyko wstrząsu w niewydolności LK

farmakoterapia zab. rytmu

- klasyfikacja zab.
- z nieprawidłowym przewodzeniem (reentry)
 - ✓ krążące pobudzenie (circus movement)
 - ❖ wokół anatomicznej przeszkody z jednokierunkowym blokiem – kształt pierścienia lub pętli (ring model)
 - ❖ wokół czynnościowego bloku przewodzenia – krążenie po ósemce (figure of 8), fali spiralnej (spiral wave), fali wiodącej (leading wave)
 - ✓ krążenie z 2. fazy potencjału czynnościowego (phase 2 reentry) – z. Brugadów
 - ✓ krążenie z odbicia (reflexion)
- z nieprawidłowym powstawaniem impulsu (abnormal pulse formation) (ogniskowy – focus) – z ujęć żż. płucnych, zatoki iweńcowej, żż. głównych, więzadła Marshalla, m. roboczego
 - ✓ automatyzm patologiczny (enhanced automaticity)
 - ✓ aktywność wyzwalana (triggered activity)
- łagodne – izolowane, przy braku inne org. ch. serca
- potencjalnie złośliwe
- złośliwe – niedokrwiennie, zab. genetyczne (geny kodujące kanały i kształtujące potencjał czynn.)
- częstoskurcz
- nawrotny z dużej pętli (macroreentry)
 - ✓ przedsionkowy wokół blizny
 - ✓ AV – węzeł AV + szlak dodatkowy
 - ✓ komorowy (~ anizotropia lub dyspersja refrakcji podwsięrdziowych włókien Purkiniego nad obszarem zawału)
- w pętli małej (microreentry), np. AV drogą wolną i szybką w trójkącie Kocha
- farmakoterapia
- czynniki: wiek, przebyte ch. (WZW), stan innych narządów (nerki, prostata, tarczycza)
- kontrola: EKG Holter, test wysiłkowy, elektrofizjologia → zmienność rytmu, odruch z baroreceptorów, załamek T, odstęp QT, całkowity czas aktywacji komór, potencjały późne (mikrowoltowe)
- wpływ na automatyzm
 - ✓ I (gł. Ic) → ~ nawracające zahamowania zatokowe, blok AV → ~ MAS
 - ✓ II, glikozydy → ↓ automatyzm (z wyj. pindololu)
 - ✓ III → umiarkowany ↓
 - ✓ IV → nieznaczny ↓
- jawna niewydolność WZP → p/wsk. do leczenia p/arytmicznego bez uprzedniej stabilizacji przcz wszczępienie układu stymulującego
- klasyfikacja:
 - ✓ gr. I – ↓ przewodzenie AV (↑ A-H), ↑ refrakcja: adenozyrna, glikozydy, β-blokery, kardioselekt. antagoniści Ca²⁺
 - ✓ gr. II – słaba depresja AV
 - ❖ ↓ przewodzenie AV (↑ H-V): chinidyna, prokainamid, dizopyramid, ajmalina i poch.
 - ❖ zmiana refrakcji bez zwolnienia: bretylium (↑), (↓): fenytoina, lidokaina, meksiletyna
 - ✓ gr. III – depresja WZP / WPK, ↑ refrakcja: amiodaron
- ↑ próg stymulacji serca
- wpływ na dodatkowe drogi przewodzenia
 - ✓ amiodaron, sotalol → ↑ refrakcja AV i szlaku dodatkowego (początkowo tylko AV)
 - ✓ flekainid → ↑ refrakcja szlaku dodatkowego (ortodrmowo)
 - ✓ chinidyna, prokainamid, ajmalina, propafenon → ↑ refrakcja szlaku dodatkowego (im dłuższa r₀ tym skuteczniej)
 - ✓ glikozydy, kardiosel. antagoniści Ca²⁺ → -/↓ refrakcja szlaku dodatkowego w obu kierunkach (VF)
- szybkie rytmy zatokowe
- spoczynkowe przyspieszenie zatokowe ← anemia, sepsa, hipertyreoza
- niewłaściwe przyspieszenie zatokowe – uporczywe (oporna na β-blokery i antagonistów Ca²⁺), o zmiennym rytmie, nie podległe n. X

- napadowy częstoskurcz zatokowy – gr. IV (adenozyna, werapamil)
- szybkie rytmy przedsionkowe bez szlaku dodatkowego
- ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy →→ kardiomiopatia tachyarytmiczna (rozstrzeń) → ablacja
- wieloogniskowy częstoskurcz przedsionkowy – gł. w przebiegu niewydolności oddechowej leczonej teofiliną; Mg²⁺, K⁺, β-blokery, antagoniści Ca²⁺, odstawienie katecholamin i teofiliny
- trzepotanie przedsionków – elektowersja, stymulacja przezprzelykowa, ablacja VCI-P-3
- migotanie przedsionków (AF)
 - ✓ napadowe ← NT, MIC, wady serca, kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa
 - ✓ ogniskowe ← alkohol, bronchospazm, pericarditis, sepsa, hypertyreoza
 - ❖ elektowersja: jawny WPW, napad AF, b. szybki rytm komór
 - ❖ amiodaron, sotalol, ajmalina, propafenon (i.v.)
 - ✓ długotrwały napad (> 2 dni) – digoksyna, β-blokery, antagoniści Ca²⁺, antykoagulanty
 - ✓ profilaktyka nawrotów: Ic (propafenon; p/wsk. przy org. ch. serca, zwł. MIC) → III (amiodaron, sotalol)
 - ✓ prewlekłe: digoksyna (spoczynkowo) + β-bloker / werapamil – p/wsk. w umiarkowanej niewydolności AV
- napadowy częstoskurcz przedsionkowo – węzłowy
 - ✓ nawrotny z microreentry: przedwczesne pob. przedsionkowe w okresie refrakcji drogi szybkiej
 - ✓ droga wolna (↓ refrakcja, ↓ przewodzenie) – tylna cz. trójkąta Kocha
 - ✓ droga szybka (↑ przewodzenie, ↑ refrakcja orto- > antydromowo) – przednio-górna cz. IAS
 - ✓ przerwanie napadu: adenozyzna (p/wsk. w astmie i MIC)
 - ✓ profilaktyka:
 - ❖ glikozydy, β-blokery, antagoniści Ca²⁺ → ↓ droga wolna
 - ❖ Ic: flekainid, propafenon → ↓ droga szybka antydromowo; p/wsk. w MIC
 - ❖ III (amiodaron, sotalol) → ↓ obie drogi
- z. preekscytacji – obecność szlaku dodatkowego (WPW – pęczek Kenta)
- częstoskurcz A-V orto- > antydromowy, rzadziej AF, VF (przy małej refrakcji drogi dodatkowej)
- częstoskurcz A-V
 - ✓ przerywanie:
 - ❖ adenozyzna, ATP
 - ↓ zstępujące przewodzenie AV → rozerwanie pętli
 - przy przejściu w AF → ryzyko VF
 - ❖ Ic (flekainid, propafenon) → ↓ przewodzenie antydromowe szlakiem dodatkowym
 - ✓ profilaktyka – Ic, a gdy występują p/wsk. → III
- AF i trzepotanie → elektowersja

leczenie częstoskurczu nawrotnego			
rodzaj	napad	profilaktyka	przyczynowe
częstoskurcz A-V ortodromowy	A	β, S, P, prajmalina	PRFCA – dodatkowa
częstoskurcz A-V antydromowy	A	β, S, P	PRFCA – dodatkowa
częstoskurcz przedsionkowo – węzłowy	A, W	β, S, P	PRFCA – wolna
trzepotanie przedsionków typowe	stymulacja przezprzelykowa	S	PRFCA – cieść VCI-P-3
częstoskurcz wokół blizny, łąty lub konduitu w obrębie przedsionka	nieskuteczne	nieskuteczne	PRFCA – cieść
nawrotny częstoskurcz pozawałowy, zwykle w LK lub IVS (wokół blizny / tętniaka)	L, A, elektowersja	S	PRFCA – obszar krytyczny + K/D/S
częstoskurcz w obrębie układu bodźco – przewodzącego	–	niebezpieczne (blok)	PRFCA – odnogi + stymulator
A – adenozyzna, W – werapamil, L – lidokaina, β – β-bloker, S – sotalol, P – propafenon; K/D/S – kardiowerter / defibrylator / stymulator; PRFCA – przezskórna ablacja prądem o częstotliwości radiowej			

- komorowe zab. rytmu
- łagodne: pob. przedwczesne poj., pary, krótkotrwały częstoskurcz kom. bez ch. org. lub mutacji; większość nie wymaga leczenia
- potencjalnie złośliwe: j. w. przy obecności ch. org. (zwł. MIC)
 - ✓ EF OK: II (β-blokery, sotalol)
 - ✓ EF ↓: III (amiodaron), p/wsk. Ia i Ic
- złośliwe: długotrwały częstoskurcz komorowy / VF przy: MIC (zawał, tętniak, ↓ EF), aryto-gennej dysplazji PK, kardiomiopatii przerostowej lub rozstrzeniowej
 - ✓ EF OK: III, sotalol
 - ✓ EF ↓: III – amiodaron
 - ✓ p/wsk. Ia i Ic
- monomorficzny częstoskurcz komorowy
- bez jawnej org. ch. serca

- ✓ częstoskurcz LK z obrazem RBBB (30%) – adenozyzna (sporadycznie), werapamil (przerywa), III (częstoskurcz wysiłkowy), ablacja
- ✓ częstoskurcz PK z obrazem LBBB (70%) – werapamil (przerywa), III (wysiłkowy), ablacja
- z jawną org. ch. serca
 - ✓ długotrwały częstoskurcz komorowy w MIC
 - ❖ przerwanie: lidokaina, meksyletyna, amiodaron, MgSO₄, elektrowersja
 - ❖ profilaktyka: III (EF OK – sotalol, EF ↓ – amiodaron), p/wsk. Ia i Ic; chir., ablacja, ICD, przeszczep
 - ✓ częstoskurcz komorowy w kardiomiopatii rozstrzeniowej – ablacja, stymulator DDD
- polimorficzny częstoskurcz komorowy (torsada, balet) przy wrodzonym zespole wydłużonego QT
- p/wsk. leki ↑ repolaryzację
- β-blokery
- bradykardia EF → stymulator
- omdlenia, nagłe zgony w rodzinie → K/D/S
- migotanie komór (VF) – pierwotne (OZW), wtórne, idiopatyczne; → K/D/S
- wpływ profibrilacyjny leków p/arytmicznych – klasyfikacja chorych:
- I gr. – chorzy z pierwotną elektryczną ch. serca (wr. z. wydłużonego QT, z. Brugadaów), z zab. układu bodźco – przewodzącego
 - ✓ Ia – z wydł. QT: p/wsk. Ia, Ic, III
 - ✓ Ib – z. Brugadaów: p/wsk. p/arytmiczne i β-blokery
- II gr. – WPW: glikozydy, adenozyzna, kardiosel. antagoniści Ca²⁺ → ↑ przewodzenie drogą dodatkową → AF →→ VF
- III gr. – zab. gen., arytmogenna dysplazja PK, kardiomiopatie: p/wsk. Ia i Ic
- IV gr. – MIC, przerost LK – p/wsk. Ia i Ic
- V gr. – NS

nasilenie dz. profibrilacyjnego ← wydłużenie odstępu QT ← leki:

- ← p/arytmiczne (chinidyna, aprindyna, dizopyramid, prokainamid, enkainid, ibutilid, dofetilid, sotalol, amiodaron)
- ← TLPD (imipramina, dezipramina, mitriptylina, doksepina)
- ← neuroleptyki – poch. fenotiazyny (CPZ, tioriadiazyna)
- ← p/H (astemizol, terfenadyna)
- ← p/bakteryjne (erytromycyna, klarytromycyna, trioleandomycyna, pentamidyna, kotrimoksazol)
- ← anatagoniści Ca²⁺ (prenylamina, bepridil, lidoflazyna)
- ← p/5-HT (ketanseryna), hipolipemizujące (probukol), prokinetyczne (cizapyd), diuretyki (indapamid)
- ← bradykardia
- ← zab. elektrolitowe (↓ K⁺, ↓ Ca²⁺, ↓ Mg²⁺)
- polimorficzny częstoskurcz komorowy (torsada, balet) przy nabytym zespole wydłużonego QT
- ← (+): NS, przerost / zap. miokardium, dusznica naczynioskurczowa, zawał
- ← (+): uraz głowy, SAH, guzy OUN, operacje neurochir.

LEKI MODYFIKUJĄCE HEMOSTAZĘ

- składniki hemostazy
- hemostaza pierwotna
 - ✓ naczyniowa (2 – 5 s): PLT, TXA₂, 5-HT → wazokonstrykcja
 - ✓ płytkowa (3 – 10 s): adhezja do śródbłonka i głębszych tkanek, agregacja, → TXA₂, 5-HT
- hemostaza ostateczna
 - ✓ osoczowa (1 – 3 min): kaskada krzepnięcia, tworzenie proteaz i skrzepu włóknika
- osoczowe czynniki krzepnięcia
- cz. z. protrombiny (II, VII, IX, X) – syntetyzowane w wątrobie przy udziale wit. K
- cz. wrażliwe na trombinę (I, V, VIII, XIII)
- cz. kontaktu (XI, XII, cz. Fletchera (prokalikreina, PK), cz. Fitzgeralda (WK, HMWK)) – faza wczesna, fibrynoliza
- czynnik tkankowy, tromboplastyna tkankowa (III) – błony większości komórek, zwł. mózgu, płuc, nerek, wątroby, śledziony, ściany dużych naczyń
- powiązanie hemostazy z: układem dopełniacza (C), fibrynolizy oraz kininotwórczym osocza
- śródbłonek → antytrombina III, siarczan heparanu (HS), NO, vWF, PGI₂, ET, tPA, trombomodulina, sekretyna P

skazy krwotoczne – wrodzone lub nabyte, proste i złożone

- kierunki leczenia:
- miejscowe – ucisk, unieruchomienie, podwiązanie, elektokoagulacja, wchłaniane opatrunki hemostatyczne, ewakuacja krwiaka
- substytucyjne – uzupełnienie niedoboru do 130 % normy: stężone czynniki, FFP, krew pełna, koncentraty płytkowe, transfuzja wymienna
- prokoagulacyjne
- leki o dz. miejscowym – w krwawieniach spowodowanych urazem skóry / śluzówek
- A → wazokonstrykcja, anemizacja tkanki; na śluzówki nosa, gardła, dziąseł

- H_2O_2 → tlen atomowy działa odkażająco i prokoagulacyjnie
- ściągające (tanina, aluny) → koagulacja białek i zamknięcie uszkodzenia
- trombina (r-r 100-1000 U/ml) – nasycone gaziki i gąbki fibrynowe
- wchłanialne opatrunki hemostatyczne – gąbki żelatynowe, kopolimery glukozy, opatrunki kolagenowe
- leki dz. na naczynia – w skazach naczyniowych
- kwas askorbinowy (p.o.) – profilaktyka i leczenie skorbutu, p/metHGB, przy suplementacji Fe
- etamsylat → ↑ adhezja PLT, oporność włósniczek, czas krwawienia
wsk.: plamica naczyniowa (starcza, zakaźna, Henocha – Schönleina, z. Rendu – Oslera, marskość wątroby, cukrzyca, ↓ PLT, trombostenia Glanzmanna, vWD, krwawienie z dziąseł), nadmierna / przedłużona miesiączka (zwł. przy spiralach), dializa otrzewnowa, przed zabiegami (zwł. amygdalektomia, prostatektomia, ekstrakcja zęba, plastyczne, zaćma)
- dobesylan wapnia (p.o.) – ↓ przep. włósniczek
wsk.: skazy naczyniowe, retinopatia cukrzycowa i hipertensyjna, krwawienia około- i pooperacyjne
- rutozyd (p.o.) – glikozyd flawonowy z gr. wit. P; ~ w skojarzeniu z wit. C
→ ↓ hialuronidaza, oksydacja wit. A, C, kwasu arachidonowego → ↓ kruchość, łamliwość i przep. naczyń
- trokserutyna (p.o.) → dz. j. w. + ↓ agregacja PLT i RBC, poprawa mikrokrążenia
wsk.: skazy naczyniowe, CVI, miażdżyca zarostowa tt. kończyn dolnych, z. pozakrzepowy
- karbazochrom (p.o., parent.) → ↑ oporność, ↓ przep. włósniczek
wsk.: skazy, zabiegi
- skazy płytkowe
- trombocytopenia samoistna (autoimmunologiczna)
 - ✓ GKS (prednizon) – ↓ synteza ab p/PLT, fagocytoza opłaszczonych PLT, kruchość naczyń
 - ✓ imm.-supr. – CP/AZA/VINCA
 - ✓ splenektomia
 - ✓ IVIG
 - ✓ androgeny (danazol)
- nadpłytkowość – trombocytoferaza, IFN- α , anagrelid
- skazy osoczowe
- wrodzone, gł. proste → substytucja deficytowego czynnika (gł. VIII / IX)
 - ✓ dz. niep.: przeciążenie krążenia, odczyny gorączkowe i alergiczne, zak. krwiopochodne, synteza auto-ab, efekt imm.-supr.
 - ✓ desmopresyna (DDAVP) (i.v., s.c., donosowo) → ↑ uwalnianie białek ze śródbłonka (VIII, vWF)
wsk.: hemofilia A, trombocytopenia mocznicowa
 - ✓ leki p/fibrynolityczne
wsk.: krwawienia z dróg rodnych, po ekstrakcji zębów, z gardła, migdałków, języka
p/wsk.: krwawienia, zab. cz. nerek, terapia koncentratami cz. z. protrombiny, DIC
- patologiczne inhibitory krzepnięcia = krążące antykoagulanty
 - ✓ najczęściej nabyta hemofilia lub nabyta vWD
 - ✓ ← ch. autoimm., z. mielo- i limfoprolif. (gammapatie monoklonalne), ca, leki (penicylina, fenytoina, α -metyldopa, IFN- α , fenylbutazon, gryzeofulwina)
- nabyte, gł. złożone
 - ✓ ← niedobór wit. K, ch. wątroby, DIC, inhibitory krzepnięcia
 - ✓ leczenie przewlekłe – suplementacja wit. K₁ – fitomenadion (p.o., i.m., s.c.)
 - ✓ leczenie ze wskazań doraźnych (krwawienie) – FFP lub koncentraty cz. z. protrombiny
- leki p/fibrynolityczne
- wsk.: pierwotne (zabiegi naczyniowe, na p. pok., prostatie, ch. wątroby) i wtórne (DIC) uczynienie fibrynolizy
- kwas ϵ -aminokapronowy (EACA) (p.o., i.v.)
→ hamowanie tPA, SK, urokinazy > plazminy, pepsyny, trypsyny, kininy, esterazy C₁ → zachowanie fibryny w skrzepie → ↑ stabilność skrzepu
 - ✓ wsk.: przed zabiegami (prostatektomia, amygdalektomia), nadmiernie obfite miesiączki, ekstrakcja zęba w hemofilii, krwawienia z pęcherza, wrodzony obrzęk naczynioruchowy
 - ✓ dz. niep.:
 - ❖ ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha)
 - ❖ ↓ RR, osłabienie, bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie skóry, obrzęk śluzówki nosa
 - ❖ diureza osmotyczna, zaczopowanie dróg moczowych
 - ❖ podstawienie Lys w białkach → miopatie (+ kardiomiopatia), bóle i martwica mm. (b. rzadko), ↑ K⁺
- kwas traneksamowy (p.o., i.v.) – silniejszy i lepiej tolerowany
- aprotinina → swoisty inhibitor proteaz serynowych (trypsyna, chymotrypsyna, plazmina, kalikreina) → hamowanie układu hemostazy, fibrynolizy, kininowego, trypsyny
wsk.: DIC z wtórnym uczynieniem fibrynolizy, zabiegi CV z krążeniem pozaustrojowym

leki p/zakrzepowe, antykoagulanty osoczowe

(1) zakrzepica tt., (2) protezy, DIC, (3) zakrzepica żż.

1, 2 ← PLT ← nadpłytkowość, ↑ wrażliwość, ↑ TXA₂, defekty błonowe

2, 3 ← osocze ← wr. i nabyty niedobór antytrombiny III, białka C i S, mutacja genu protrombiny, mutacja cz. V Leiden

- heparyna (i.v., s.c. – sole Ca/Mg, wziewnie) – polianionowy GAG, złożony z 20-25 podjednostek disacharydowych (IdUA + GlcUA), o m_{cz} 4-40 kD (średnio 10-15 kD) (nie frakcjonowana)
 - (> 18 monosacharydów) → 1000x aktywacja antytrombiny III (α₂-globulina) → hamowanie IIa (+ ↓ synteza), Xa, IXa, XIa, XIIa, VIIa, kalikreina, plazmina, urokinaza
 - (< 18 monosacharydów) → inaktywacja Xa
 - wychwyt przez makrofagi i śródbłonek → ↑ (-) ładunek ściany naczynia → ↓ zakrzepy przyścienne
 - ↓ aktywacja fibrynolizy
 - hamowanie układu C, reakcji ag – ab, ↓ odporność komórkowa, ↓ reakcja odrzucenia przeszczepu
 - ↑ LPL, ↑ fT4, ↓ proliferacja miocytów tt.
- oporność ← nadpłytkowość, stany zap., martwice tkanek, zakrzepica, leukocytoza
- ↓ działanie ← białka kationowe: protamina, płytkowy cz. 4 (LPL), globina
- wsk.:
 - ✓ profilaktyka zakrzepów żż., tt. i wewnątrzsercowych, zwł. w stanach ostrych (zawał, DIC, powikłania zakrzepowo – zatorowe, z. hemolityczno – mocznicowy)
 - ✓ zabiegi chir. i diagnostyczne w chir. CV, transplantologii, krążenie pozaustrojowe, transfuzja wymienna, plazmafereza, dializa otrzewnowa, sztuczna nerka; czasem w skojarzeniu z 2H-ergotaminą
- heparyny drobnocząsteczkowe – enoksaparyna (Clexane), nadroparyna (Fraxiparine), dalteparyna (Fragmin), parnaparyna (Fluxum), rewiparyna (Clivarin), tinzaparyna, ardeparyna, certoparyna
 - ✓ m_{cz}: 3,2 – 6,5 kD
 - ✓ ↑ biodostępność, ↓ wiązanie z białkami i śródbłonkiem, ↓ hamowanie PLT, ↑ wsk. hamowania Xa : IIa (2 – 4)
 - ✓ wsk. w profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo – zatorowych
- heparynoidy – danaparoid
 - ✓ mieszanina nieheparynowych GAG (84 % HS, 12 % DS, 4 % CS)
 - ✓ Xa : IIa ~ 20
 - ✓ wsk. w ostrej zakrzepicy żż., ch. z małopłytkowością poheparynową (HIT)
- kontrola leczenia heparyną nie frakcjonowaną:
 - ✓ poziom heparyny w osoczu
 - ✓ APTT lub czas krzepnięcia (metodą Lee – White’a) ↑ 1,5 – 2,5 x
 - ✓ TT: 25 – 100 s
- dz. niep.: krwawienia, alergie, małopłytkowość (HIT – typ I i II – imm. i nieimm.), osteoporoza, hipoadosteronizm, łysienie
- fondaparinuks (s.c.) – syntetyczny pentasacharyd wybiórczo hamujący Xa; wsk. w profilaktyce p/zakrzepowej po zabiegach ortopedycznych
- hirudyna (i.v., s.c.) → bezp. inhibitor trombiny → ↓ aktywacja V, VIII, XIII, PLT
- terapia pod kontrolą APTT
- wsk. w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy (OZW, DIC, zabiegi kardiochir.)
- rekombinowane hirudyny:
 - ✓ lepirudyna – wsk. przy HIT, p/wsk. w niewyd. nerek
 - ✓ desirudyna – wsk. po operacjach ortopedycznych
- biwalirudyna – syntetyczny analog hirudyny
- argatroban – syntetyczny inhibitor trombiny; wsk. w HIT, może być podawany przy niewyd. nerek
- doustne antykoagulanty – antagoniści wit. K
 - hamowanie reduktazy epoksydowej i chinonowej
- klasyfikacja:
 - ✓ poch. 4-hydroksykumaryny: acenokumarol, warfaryna, etylobiskumacetat, fenoprokumon
 - ✓ poch. 1,3-indanodionu: fenindion
- ocena aktywności:
 - ✓ PT – test Quicka (czas krzepnięcia rekalkyfikowanego osocza przy nadmiarze tromboplastyny)
 - ✓ INR = (PT pacjenta : PT normy) ~ 2 – 3
- wsk.: profilaktyka i leczenie stanów zakrzepowo – zatorowych – zarówno od początku, jak i jako kontynuacja leczenia heparyną bądź trombolitycznego (po 5 – 7 dniach)
długotrwałe leczenie: nawracające epizody zakrzepowo – zatorowe, zator t. płucnej, wszczepione sztuczne zastawki, AF
- p/wsk.: skaza krwotoczna, ch. wrzodowa, npl p. pok., NT, ciąża, niewyd. wątroby, tętniak aorty, zaaw. wiek
- dz. niep.: powikłania krwotoczne, obrzęk Quinckego, martwica skóry, z. purpurowych stóp
- interakcje:

(-)	(+)
p/drgawkowe (barbiturany, karbamazepina, fenytoina, aminoglutemid), DTA, GKS, żywice jonowymienne, gluteimid, gryzeofulwina, sukralfat, wit. C i K, alkohol, p/H, chlordiazepoksyd, glikozydy, diuretyki, haloperiol, meprobanat, nafcylina, primidon, rifampina, trazadon	p/dnie (allopurinol, sulfipirazon), p/arytmiczne (amiodaron, propafenon, chinidyna), p/bakteryjne (antybiotyki szerokospektr., metronidazol, fluorochinolony, sulfonamidy), p/grzybicze (ketokonazol, flukonazol, mikonazol), hipolipemizujące (klofibrat, gemfibrozil, lowastatyna), NLPZ (salicylany, fenylobutazon), sterydy anaboliczne, p/cukrzycowe poch. sulfonilomocznika, cymetydyna, omprazol, disulfiram, INH, tamoksyfen, wodzian chloralu, glukagon, T ₄ , difenylhydantoina, heparyna, zniecz. wziewne, dekstran, diazoksyd, kwas etakrynowy, metyldopa, inh. MAO, pentoksyfilina
hiperlipidemia, niedocz. tarczycy, obrzęki, z. nerczycowy	npl, kolagenozy, niewydolność krążenia, biegunka, wysoka gorączka, nadcz. tarczycy, niedożywienie, niedobór wit. K, alkoholizm, zaaw. wiek, ch. wątroby i dróg żółciowych

- leki defibrynujące – ankrod, batroksabina (oczyszczone jady węży) (i.v.)
→ odszczepienie FPA od α -fibrynogenu → zab. monomeru fibryny → polimeryzacja bez sieciowania → trawienie przez plazminę oraz fagocytoza przez RES → defibrylacja → ↓↓ lepkość krwi
➤ wsk.: terapia p/zakrzepowa przy HIT

leki p/łytkowe

- aktywacja PLT ← miażdżyca, sztuczne zastawki, tętniaki, homocystynuria, zap. naczyń, z. nadmiernej lepkości krwi, nadpłytkowość, DIC, z. hemolityczno – mocznicowy, plamica zakrzepowo – małopłytkowa
- wsk.: prewencja udaru mózgu, pierwotna i wtórna prewencja zawału, utrzymanie drożności przeszczepów naczyniowych, ch. naczyń obwodowych (gł. prostanoidy)
- kwas acetylosalicylowy (ASA)
→ nieodwracalny inhibitor COX-1 >> 2 → ↓ TXA₂ (proagregacyjny, wazokonstrykcyjny)
→ dz. p/zapalne → poprawa funkcji śródbłonna
➤ odp. dobór dawki → wiązanie wchłoniętego ASA z COX PLT w krążeniu jelitowym → rozłożenie podczas przepływu przez wątrobę (efekt 1. przejścia) → nie przechodzenie ASA do krążenia ogólnego → brak hamowania syntezy PGI₂ przez śródbłonek
➤ wsk.: MIC stabilna i niestabilna, pierwotna i wtórna prewencja zawału, stan po rewaskularyzacji wieńcowej, prewencja udaru mózgu przy AF, przebyty udar zatorowy mózgu, miażdżyca zarostowa tt. obwodowych
➤ p/wsk.: przygotowanie do zabiegu, ch. alergiczna (astma), uczulenie na ASA, zab. krzepnięcia (skaza krwotoczna), ch. wrzodowa Ż/XII, deficyt G6PDH, zab. wydzielania żołądkowego lub stan po resekcji (bezoary), I trymestr ciąży, karmienie
➤ dz. niep.: reakcje alergiczne (nieżyt / polipy nosa, bronchospazm, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, eozynofilia), astma aspirynowa, powikłania krwotoczne, ZZJ (nudności, wymioty, bóle brzucha)
➤ interakcje:
✓ → (+) poch. kumaryny, doustne p/cukrzycowe, kwas walproinowy
✓ → (+) dz. niepożądane innych NLPZ
✓ → (-) diuretyki (tiazidy, pętlowe, spironolakton), inh. ACE
- tiklopidyna – poch. tienopirydyny
→ ↓ wiązanie ADP z receptorem (aktywacja PLT zał. od ADP) → ↓ aktywacja rec. dla fibrynogenu GP IIb/IIIa → ↓ wiązanie fibrynogenu z rec. → ↓ międzypłytkowe mosty kolagenowe → ↓ agregacja i uwalnianie płytkowych cz. krzepnięcia → ↓ lepkość krwi, ↑ czas krwawienia
➤ wiązanie z albuminami, Lp, kwaśną α_1 -GP
➤ stosowanie przy nietolerancji ASA (↓ dz. niepożądane)
➤ wsk.: hemodializa, zabiegi chir. CV, ECC, miażdżyca tt. kończyn dolnych, TIA, MIC stabilna i niestabilna, retinopatia cukrzycowa
➤ p/wsk.: skłonność do krwawień, skaza krwotoczna, nadwrażliwość, ch. wątroby i/lub nerek, czynna ch. wrzodowa Ż/XII, ostry okres krwotocznego udaru mózgu, zab. hemopoezy (leukopenia, trombocytopenia), ciąża, przygotowanie do zabiegów i nakłucia lędźwiowego (10 – 14 dni)
➤ dz. niep.:
✓ ZZJ (dyspepsja, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, bóle brzucha)
✓ zmiany skórne (pokrzywka, wysypka, swędząca osutka)
✓ zab. hematologiczne (neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia i plamica małopłytkowa, pancytopenia)
✓ powikłania krwotoczne
✓ zab. funkcji wątroby i dróg żółciowych
✓ ↑ TG / cholesterol (dz. hiperlipemizujące)
✓ bóle i zawroty głowy

- klopidoogrel – poch. tienopirydyny
 - nieodwracalna modyfikacja płytkowego rec. dla ADP (poza tym działanie j. w.)
 - wsk.: wtórna profilaktyka powikłań miażdżycowych (zawał, udar niedokrwienny)
 - p/wsk.: świeży zawał lub udar niedokrwienny, niestabilna MIC, PTCA, duże ryzyko krwawienia, zab. nerek i/lub wątroby, terapia innymi antykoagulantami lub NLPZ
 - dz. niep.: j. w.
 - interakcje:
 - ✓ → (+) ASA
 - ✓ → (-) CYP2C9 → (-) fenytoina, tolbutamid
- antagoniści GP IIb/IIIa – MAB (i.v.) – abciximab, tirofiban, eptifibatyd
 - fragment Fab chimery mab 7E3 p/rec. GP IIb/IIIa i rec. witronektynowemu → silne dz. p/agregacyjne niezal. od bodźca (trombina, ADP, kolagen, 5-HT), ↓ poakt. generacja trombiny
 - wsk.: pomocniczo z heparyną / ASA w przebiegu PTCA / aterektonii / stentowaniu przy niestabilnej MIC, NQMI, świeżym zawale
 - p/wsk.: uczulenie na białko mysie, skaza krwotoczna, trombocytopenia, krwotok wewnętrzny, niedawne krwawienie z p. pok. lub dróg rodnych, wylew do OUN w ciągu 2 lat, terapia antykoagulantami (7 dni), urazy / zabiegi (6 tyg.), npl wewnątrzczaszkowe, wady rozwojowe naczyń, tętniaki, NT III°, przebyte zap. naczyń, podawanie dekstranu
 - dz. niep.: powikłania krwotoczne, alergię
- indobufen (p.o., i.m., i.v.) → odwracalny inhibitor COX
 - wsk.: MIC, miażdżycy tt. wieńcowych, mózgowych, obwodowych, zakrzepica z trombofiliją zwł. nadpłytkowością przy współistniejącej ch. p. pok. lub nietolerancji ASA
 - dz. niep.: skłonność do krwawień, uszk. wątroby i nerek
- sulfinyprazon – poch. pirydazoliny → odwracalny inhibitor COX, ↑ urykuria
 - wsk. w profilaktyce ch. zakrzepowo – zatorowych przy protezach naczyniowych lub sztucznych zastawkach, zespoleniach tt. – żż., MIC, amaurosis fugax

leki trombolityczne – nasilające fibrylizację

→ aktywacja plazminogenu do plazminy → rozkład fibryny i częściowe rozpuszczenie skrzepliny

- aktywacja plazminogenu do plazminy ←
 - ✓ mech. wewnątrzpoch. – PA tworzony z osoczowych białek prekursorowych (XIIa, PK, HMWK)
 - ✓ mech. zewnątrzpoch. – aktywator uwolniony ze ściany naczyń lub tkanek (tPA)
 - ✓ egzogenne aktywatory (uPA, SK)
- leki o małym powinowactwie do fibryny (I generacji) bardziej degradują białka osocza, w tym fibrynogen (fibrynogenoliza); leki bardziej nowoczesne cechuje większa specyficzność i brak powinowactwa do plazminogenu krążącego
- terapia trombolityczna 12 – 72 h → przejście na heparynę (5 – 10 dni) → acenokumarol przewlekle
- kontrola terapii: czas lizy skrzepliny euglobin, TT, poziom fibrynogenu i FDP
- prewencja reokluzyj: ASA + heparyna
- klasyfikacja:
 - ✓ I generacja:
 - ❖ streptokinaza (SK) – oczyszczona fibrylizynaza paciorkowca β z gr. C
 - kompleks z plazminogenem → powstała plazmina nie ulega inhibitorom (antyplazmina (α_2 -globulina), α_2 -makroglobulina)
 - ❖ acylowany kompleks SK z plazminogenem (APSAC, anistreplaza)
 - zablokowane centrum aktywne plazminogenu przy niezmienionym powinowactwie do fibryny → nieenzymatyczna deacylacja w osoczu, zwł. w skrzeplie
 - ✓ II generacja:
 - ❖ tPA
 - ❖ rekombinowany tPA (rtPA-1/2 – zal. od ilości łańcuchów, alteplaza)
 - po związaniu z fibryną aktywuje plazminogen
 - działa specyficznie na włóknik i nie wykazuje właściwości antygenowych
 - ❖ urokinaza – natywna 2-łańcuchowa proteaza serynowa produkowana przez nerki i wydalana z moczem; nie wykazuje właściwości antygenowych; dzieli się na HMW-UK oraz LMW-UK; rekombinowana urokinaza α (rUK) odpowiada HMW-UK
 - ✓ III generacja:
 - ❖ rekombinowany PA (rPA, reteplaza)
 - ❖ mutanty tPA: tenekteplaza (TNK-tPA), lenateplaza (n-PA)
 - ❖ prourokinaza (Pro-UK, SCU-PA, seruplaza) – działa wybiórczo na plazminogen skrzepliny
 - ❖ rekombinowana stafylokinaza (gronkowcowa)
- wsk.: świeży zawał serca, masywna zatorowość płucna istotna hemodynamicznie, zakrzepy żż. głębokich, ostre zakrzepy i zatory tt. obwodowych, niedrożność połączeń żż. – tt., zakrzepica po krwotoku do komory przedniej oka, zakrzepica naczyń siatkówki lub ciał jamistych, zakrzepy w przetokach hemodializacyjnych, płukanie cewników naczyniowych

- p/wsk.:
 - ✓ czynne lub świeżo przebyte ciężkie krwawienie, zabieg lub ciężki uraz (do 2 tyg. – bezwzgl., 2 tyg. – 2 m-ce – wzgl.), świeże nakłucia diagnostyczne, nakłucia dużych naczyń trudno poddających się uciskowi (szyjne, podobojczykowe), traumatyzacja po reanimacji (uszkodzenie żeber, mostka i narządów), skaza krwotoczna, npl ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, terapia doustnymi antykoagulantami lub heparyną
 - ✓ OUN: krwawienie domózgowe (udar) w wywiadzie lub zabieg na OUN (do 2 m-cy – bezwzgl., 2 – 6 m-cy – wzgl.), ch. naczyniowe OUN, npl guzy śródczaszkowe, krwotoczna retinopatia cukrzycowa
 - ✓ bakteryjne zap. wsierdza / osierdza, tętniak rozwarstwiający aorty, ciężkie niekontrolowane lub odporne NT, zab. rozwojowe naczyń
 - ✓ wątroba: ch., aktywne zap., niewydolność, marskość z nadciśnieniem wrotnym, żylaki przełyku, owrzodzenie p. pok. (do 2 m-cy), czynna ch. wrzodowa Ż/XII, OZT
 - ✓ ciąża, poród i okres poporodowy
 - ✓ zaawansowany wiek (> 70 r. ż.)
 - ✓ sepsa
- dz. niep.: krwawienia, stany gorączkowe, skórne odczyny alergiczne (w tym anafilaktyczne), bradykardia, ↓ RR, zab. rytmu, bóle stawowe

białko C

- Trombomodulina (CD141) – to integralne białko błonowe występujące na powierzchni śródbłonka. Poprzez wiązanie się z trombiną (1:1) aktywuje białko C. Trombina związana z trombomoduliną nie posiada aktywności prozakrzepowej. Ponadto, powstały kompleks hamuje fibrynolizę poprzez indukowanie przejścia aktywowanego przez trombinę inhibitora fibrynolizy (TAFI) w jego formę aktywną.
- Białko S – osoczowa GP produkowana przy udziale witaminy K przez hepatocyty, komórki śródbłonka, megakariocyty, komórki Leydiga. Występuje w formie wolnej (30 – 40 %) oraz odwracalnie związanej z łańcuchem β C4bBP (60-70%). Pierwsza z nich pełni funkcje kofaktora aktywowanego białka C, przez co uczestniczy w inaktywacji czynników Va i VIIIa. Białko S uczestniczy również w procesie usuwania komórek poddanych apoptozie (wiązanie z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błonowymi komórek apoptotycznych → fagocytoza przez makrofagi; w prawidłowych komórkach fosfolipidy te są usuwane przez ATP-azę).
- Białko C to osoczowa proteaza serynowa, syntetyzowana w wątrobie (zal. od wit. K). Występuje głównie w formie nieaktywnej, a aktywacja następuje na powierzchni śródbłonka przy interakcji trombiny i trombomoduliny. W formie aktywnej degraduje aktywny czynnik V (przy współudziale heparyny) oraz VIII (przy współudziale białka S). Czynniki V w wersji Leiden jest odporny na działanie białka C (oporność na aktywne białko C – APCR).
- niedobór wr. lub nabyty (← ↓ wit. K, DIC, sepsa, ↑ VIII):
 - zakrzepica zwl. żż.
 - nawykowe poronienia
 - piorunujący DIC u noworodków
- leczenie:
 - ✓ DIC → nieaktywna forma białka C
 - ✓ sepsa → preparaty aktywowanego białka C (rAPC, drotrecogin alpha, Xigris) (najlepsze efekty w sepsie paciorkowcowej pochodzenia płucnego)
- dz. niep.: powikłania krwotoczne, w tym krwawienia śródczaszkowe

LEKI UKŁADU POKARMOWEGO

farmakologia wydzielania żołądkowego

- komórki okładzinowe – pompa protonowa: H^+/K^+ -ATPaza
- ← (+) cAMP ← AC ← H_2 ← H
- ← (+) ↑ Ca^{2+} ← ACh (M_1), gastryna
- gastroprotekcja: unaczynienie, śluz, HCO_3^- ← PG ← (-) ← NLPZ
- ch. zależne od HCl (acid – peptic diseases)
- choroba wrzodowa
 - ✓ cz. ryzyka: stres, zła dieta, tytoń, alkohol, nieselekt. inhibitory COX
 - ✓ HP
 - upłynnianie śluzu i pozbawianie go właściwości ochronnych
 - długotrwałe ↑ HCl (↑ komórki G, ↓ komórki D)
- ch. refluksowa ↔ drażniące dz. HCl na śluzówkę przełyku
 - ✓ cz. ryzyka: przepuklina rozworu przełykowego, opóźnione opróżnianie żołądka, zab. perystaltyki przełyku i zwolnienie przechodzenia kęsa pokarmowego
 - ✓ → refluksowe zap. przełyku
- niestrawność – objawy zbliżone do wrzodu trawiennego, jednak bez morfologicznych nadzerek
- wtórna wrzody trawienne:
 - wrzód Curlinga – wrzód stresowy po ciężkich oparzeniach
 - wrzód Cushinga – tow. ciężkim uszk. OUN

- z. rakowiaka → hipersekrecja → wrzody
- gastrinoma trzustki → z. Z-E → hipergastrynemia → wrzody
- leki zmniejszające kwasność treści żołądkowej
- inhibitory pompy protonowej (IPP) – omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- najsilniejsze i najpopularniejsze leki ↓ wydzielanie HCl
- proleki wchłaniane przez komórki okładzinowe → aktywacja → niekompetycyjne wiązanie z grupami sulfhydrylowymi Cys ATPazy i blokowanie jej (tylko w komórkach wydzielających)
- przyjmowanie przed jedzeniem lub w czasie posiłku; preparaty p.o. uwalniane w jelicie / i.v.
- → ↑ gastryna; nie wpływają na wydzielanie pepsyny ani na motorykę żołądka
- metabolizm w wątrobie, częściowo z udziałem CYP (odmiennie zachowuje się pod tym względem rabeprazol – pierwotnie metabolizowany w osoczu, zaś dopiero wtórnie w wątrobie – dzięki temu mniej ją obciąża)
- dz. niep.: ZZJ (nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia), miopatie, bóle stawowe, bóle głowy, wysypki, hipergastrynemia
- interakcje: → (-) CYP → (-) poch. BDZ, karbamazepina (omeprazol > lansoprazol, rabeprazol > pantoprazol)
- wsk.: ch. wrzodowa Ż/XII ± HP, GERD, z. Z-E, inne stany hipersekrecji HCl
- antagoniści rec. H₂ (p.o., i.v.) – cymetydyna, ranitydyna, famotydyna, nizatydyna, roksatydyna
- kompetycyjni i odwracalni antagoniści → ↓ wydzielanie we wszystkich fazach, szczególnie podstawowe (w nocy)
- ↑ gastryna, bez wpływu na motorykę żołądka, napięcie LES, wydz. trzustkowe
- wsk.: ch. wrzodowa Ż/XII, wrzód stresowy, GERD, z. Z-E, inne stany hipersekrecji HCl (mastocytoza układowa, białaczka bazofilowa z hiperhistaminemią), samoleczenie dolegliwości subiektywnych (zgaga, pieczenie, ból)
- dz. niepożądane:
 - ✓ ZZJ (biegunki, zaparcia), zmęczenie, senność, bóle mm., bóle i zawroty głowy, gorączka, wysypki, świąd, zab. widzenia, anafilaksja
 - ✓ ośrodkowe (zab. świadomości, bełkotliwa mowa, omamy, majaczenia, śpiączka)
 - ✓ zab. endokrynne (ginekomastia, mlekotok, zab. spermatogenezy)
 - ✓ zab. rytmu, zab. cz. wątroby (żółtaczka, ↑ AT), nerek (↑ kreatynina), mielodepresja (pancytopenia)
- p/wsk.: uszk. nerek i/lub wątroby, nadwrażliwość, ch. serca (i.v.), laktacja (ranitydyna), wiek dziecięcy (famotydyna)
- interakcje: cymetydyna → (-) CYP3A4, 2C19, 2D6 → (-): lipofilne β-blokery (propranolol, metoprolol), poch. benzodiazepiny (diazepam, chlordiazepoksyd), fenobarbital, TLPD (imipramina), metyloksantyny (kofeina, teofilina), karbamazepina, pentazocyna, p/arytmiczne (chinidyna, lidokaina, fenytoina), morfina, nifedypina, trombolityczne
- powoli wychodzą z użycia z powodu wypierania przez IPP
- cholinolityki – selektywni kompetycyjni antagoniści M₁ – pirenzepina, telenzepina (p.o., i.v.)
- ↓ wydzielanie HCl, zwolnienie motoryki
- duże powinowactwo do rec. w OUN i w zwojach (A / M₁)
- średnie powinowactwo do rec. w śliniankach (B)
- małe powinowactwo do rec. w sercu, pęcherzu i mm. jelit (C / M₂)
- wsk.: ch. wrzodowa, niezbyt Ż/XII, z. Z-E, nawracające krwawienia z Ż/XII, ostry wrzód stresowy
- dz. niep.: suchość w jamie ustnej, zab. widzenia, ZZJ (biegunki, zaparcia), bóle głowy, wysypki skórne, zab. oddawania moczu, ↑ łaknienie
- leki neutralizujące – słabo zasadowe sole, tlenki lub wodorotlenki
- chemiczne wiązanie HCl
- niezal. od HCl ↑ wydzielania gastryny
- Cl⁻ w żołądku → + HCO₃⁻ w XII → wchłonięcie nadmiaru HCO₃⁻ →
 - zasadowica → alkalizacja moczu → ryzyko ZUM, kamica fosforanowa (dz. tego nie mają Ca²⁺, Mg²⁺ i Al³⁺)
- stosowane w samoleczeniu w celu doraźnego zmniejszenia dolegliwości
- interakcje: ↓ wchłanianie – cholinolityki, Fe, tetracykliny
- zw. glinu → dz. ścigające → dz. zapierające, ↓ wchłanianie {P}
 - ✓ algeldrat – koloidalny tlenek, wodorotlenek i zasadowy węglan Al
 - ✓ dwuzasadowy węglan Al – Na
- zw. magnezu – silniejsze
- dz. przeczyszczające (siarczany)
- ryzyko ↑ Mg²⁺ w NN
- MgCO₃ → CO₂ → uczucie pełności i odbijania
- trójrzemia → odkładanie złożeń krzemianowych w drogach moczowych
- zw. wapnia → dz. zapierające, ryzyko ↑ Ca²⁺ w NN
- kompleksy Al – Mg – magaldrat → ↓ zab. defekacji
- inne leki stosowane w ch. wrzodowej
- leki osłaniające
- ✓ nieselektywne: kaolin, agar, żelatyna, napar z siemienia lnianego
- ✓ koloidalny cytrynian K – Bi → kompleksy Bi – białkowe przylegające do dna nadżerki i osłaniające ją przez HCl; →
 - ↓ HP, ↑ PG, śluz → cytoprotekcja
- wsk.: ch. wrzodowa

- dz. niep.: ryzyko zatrucia w niewyd. nerek, barwienie języka i kału na czarno, uczucie pełności, dyskomfort w nadbrzuszu
- interakcje: ← (-) leki neutralizujące, mleko
- sukralfat (sól Na sulfonowanej sacharozy)
- ↓ aktywność pepsyny, adsorpcja kwasów żółciowych (→ ↑ potencjał transmukozalny)
- wsk.: ch. wrzodowa, przewlekły nieżyt żołądka, refluksowe zap. przełyku
- dz. niep.: suchość w jamie ustnej, nudności, zaparcia
- interakcje: → (-) doustne antykoagulanty
- misoprostol – syntetyczna poch. PGE₁
- ↓ wydzielanie HCl stymulowane przez różne bodźce
- ↑ śluz
- wazodylatacja
- wsk.: profilaktyka wrzodu trawiennego w leczeniu ch. reumatycznych NLPZ
- dz. niep.: ZŻJ (biegunka, nudności, wymioty, kurczowe bóle brzucha), bóle głowy, krwawienia z dróg rodnych i poronienia

- wskazania do eradykacji HP

<ul style="list-style-type: none">➤ wrzód Ż/XII➤ chłoniak MALT➤ zanikowy nieżyt Ż➤ stan po resekcji z powodu ca➤ pokrewieństw I° z chorym na ca Ż➤ żądanie chorego	względne: <ul style="list-style-type: none">➤ niestrawność czynnościowa➤ GERD➤ terapia NLPZ
---	---

- leki pobudzające wydzielanie żołądkowe
- HCl, chlorowoderek Glu, chlorowoderek betainy (terapia substytucyjna)
- gorycze poch. roślinnego → poprawa łaknienia
- histamina, pentagastryna → próby czynnościowe wydz. żołądkowego
- kofeina (-) → PDE (-) → cAMP
- etanol < 5 %

leki przeczyszczające i zapierające

- leki przeczyszczające
- wsk. do leczenia przeczyszczającego:
 - unikanie wysiłku i oszczędzanie tłoczni brzusznej, np. unieruchomienie, NS, zawał, przepukliny
 - diagnostyka jamy brzusznej i przygotowanie do zabiegu
 - zatrucia p.o.
- p/wsk.:
 - nierozpoznane zab. p. pok., zwł. bóle
 - podejrzenie niedrożności porażennej lub mechanicznej
 - przewlekłe stany zap. w obrębie jamy brzusznej (ryzyko zaostrzenia stanu zap.)
 - ciąża (pobudzenie tłoczni brzusznej, przekrwienie jamy brzusznej i miednicy mniejszej → ryzyko poronienia)
- środki masowe (↑ objętość mas kałowych)
 - pokarmy zaw. błonnik, ligninę, gumy, pektyny, hemicelulozy → adsorpcja H₂O i kwasów żółciowych
 - otręby pszenne lub żytnie, pieczywo razowe, kasze, agar, [karboksy]metyloceluloza
 - dz. niep.: wzdęcia, uczucie pełności, adsorpcja leków
- środki osmotyczne – sole z anionem ≥ II-wartościowym
 - sól gorzka (MgSO₄) → ~ drażnienie śluzówki
 - sól głauberska (Na₂SO₄) → częściowa redukcja do S²⁻ → wiązanie jonów metali ciężkich
 - Na₃PO₄
- laktuloza – syntetyczny niewchłaniany disacharyd
 - ✓ → metabolizm przez bakterie do mleczanu i octanu → ↓ pH → ↑ produkcja NH₄⁺ → ↓ amonemia → profilaktyka i leczenie encefalopatii wątrobowej
 - ✓ p/wsk.: galaktozemia, hipowolemia
 - ✓ dz. niep.: odbijanie, wzdęcia, skurcze jelitowe, dyskomfort lub ból w nadbrzuszu, nudności, wymioty, ↓ łaknienie → → ↑ Na⁺, ↓ K⁺, ↓ H₂O, ↑ mleczały
- sorbitol, mannitol, glikol polietylenowy, gliceryna, laktitol, makrogol
- środki zmiękczające kał
 - parafina ciekła – dz. niep.: nasilenie zaparcia, świąd odbytu, ↓ wchłanianie witamin lipofilnych, odkładanie i zap. węzłów
 - dokusat (sól Na bursztynianu dioktylu) – surfaktant, emulgator → ↑ pasaż, ↑ wchłanianie leków
 - ✓ dz. niep.: gorzki smak w ustach, nudności
 - ✓ p/wsk.: laktacja
 - poloksamery (niejonowe surfaktanty), kwas dehydrocholowy

- olej rycynowy
→ rozkład do glicerolu i kwasu rycynolowego → mydła rycynolowe → drażnienie jelita, ↓ wchłanianie H₂O i elektrolitów, ↑ pasaż
→ przekrwienie jamy brzusznej i miednicy mniejszej → ~ zaostrzenie zap., poronienie
- środki kontaktowe
→ ↑ przepuszczalność nabłonka jelitowego dla H₂O
→ ↓ wchłanianie H₂O i elektrolitów
→ symulacja zwojów śródściennych → ↑ skurcze podłużne, ↓ skurcze segmentowe
 - ✓ glikozydy antrachinonowe (aloes)
 - ✓ syntetyczne poch. difenylometanu – bisakodyl
- dz. niep.: kurczowe bóle brzucha, nadmierny efekt przeczyszczający, pigmentacja śluzówki okrężnicy, uszkodzenie nerek (przedawkowanie), zab. elektrolitowe
- leki zapierające
- środki ściągające – garbniki, białczan taniny, zas. węglan / azotan / galusan bizmutawy
→ nieznaczna denaturacja śluzu i białek na powierzchni śluzówki → ↓ wymiana płynów przez ścianę jelita → ↓ przesięk / wysięk
- środki adsorpcyjne
→ wiązanie substancji nasilających perystaltykę oraz toksyn, ↓ wymiana płynów
- węgiel leczniczy – sproszkowany węgiel aktywowany o dużej zdolności adsorpcyjnej (wsk. – zatrucia: sublimat, fenol, morfina, fenobarbital, alkohol)
- pektyny – polisacharydy GalUA
- zw. wapnia (węglan, fosforan, mleczan) → uszczelnienie ściany naczynia, ↓ przesięk
- zw. dz. na mm. gładkie – morfina; zbliżone do petydyny: difenoksylat (PMR(+)), loperamid
→ agoniści rec. opioidowych → ↑ napięcie mięśniówki

leki wymiotne, p/wymiotne i prokinetyczne

- odruch wymiotny – ośrodek w tworze siatkowatym rdzenia przedłużonego
← strefa chemoreceptorowa pola najdalszego dna komory IV (area postrema) – słabe wykształcenie bariery krew – mózg
← błędnik, struktury korowe, pień
← trzewia, podrażnienie tylnej blaszki otrzewnej (trzustka, nerki), ucisk (ciąża)
← terapia npl: RHT/CHTH
- receptory: D₂, 5-HT₃, M, H₁
- leki p/wymiotne
- antagoniści D₂
- metoklopramid (p.o., i.v.)
→ blokowanie D₂ w strefie chemoreceptorowej pnia mózgu
→ ↓ ośrodkowe dz. apomorfiny
→ blokowanie rec. D w tylnym płacie przysadki → ↑ PRL
→ słaby antagonizm 5-HT₃
→ agonista 5-HT₄ → ↑ uwalnianie ACh → dz. prokinetyczne: ↑ cz. skurczowa GOPP bez ↑ wydż., zamknięcie wpustu, ↑ napięcie i amplituda skurczów żołądka (zwł. antrum), rozkurcz odźwiernika, ↑ perystaltyka XII
→ hamowanie refluksu żołądkowo – przełykowego
 - ✓ wsk.: wymioty po operacjach, lekach (opioidy, L-dopa, cytostatyki), w ch. popromiennej, GERD, gastropareza cukrzycowa (zab. motoryki), przed endoskopią i radiografią p. pok.
 - ✓ dz. niep.: niepokój, senność / bezsenność, uczucie zmęczenia, bóle głowy, nudności, zab. defekacji, ↑ PRL, wysypka, objawy pozapiramidowe (dystonie, dyskinezje)
 - ✓ p/wsk.: krwawienia z p. pok., phaeochromocytoma, padaczka
 - ✓ interakcje:
 - ❖ → ↓ biodostępność leków wchłanianych w żołądku, a ↑ wchł. w jelicie
 - ❖ neuroleptyki → ↑ objawy pozapiramidowe
 - ❖ ← (-) cholinolityki
- domperidon (p.o., p.r.)
 - ✓ → dz. gł. obwodowe → p/wymiotny i prokinetyczny; → ↑ PRL
 - ✓ wsk.: zab. motoryki żołądka
- neuroleptyki – tietylperazyna, prochlorperazyna, chlorpromazyna, perfenazyna, droperidol, haloperidol
→ hamowanie D, H, ACh
 - ✓ wsk.: wymioty w przebiegu chorób (mocznica, niezżyt. p. pok., ch. popromienna), spowodowane lekami (estrogeny, tetracykliny, opiaty, cytostatyki), ~ błędnikowe, ciążowe
- antagoniści H₁ I generacji – dimenhydrinat, chloropyramina
wsk.: wymioty poch. błędnikowego (gł. ch. lokomocyjna)
- cholinolityki – hioscyna (skopolamina) – j. w.

- antagoniści 5-HT₃ – ondansetron, tropisetron, granisetron
- wsk.: wymioty spowodowane terapią p/npl (radioterapia, cytostatyki – gł. cis-platyna → uwolnienie 5-HT z komórek enterochromatocłonnych p. pok. → odruch wymiotny), ciążowe, pooperacyjne
- dz. niep.: bóle i zawroty głowy
- kanabinoidy – agoniści CB₁ – dronabinol (δ-9-THC)
- wsk.: profilaktyka wymiotów po chemioterapii p/npl opornych na inne leki
- dz. niep.: tachykardia, zab. nastroju i zachowania, z. abstynencyjny (drażliwość, niepokój, bezsenność)
- antagoniści rec. NK₁ – aprepitant
- wsk.: wymioty w przebiegu chemioterapii p/npl
- dz. niep.: osłabienie, odwodnienie, zawroty głowy, biegunka, czkawka

- leki wymiotne
- apomorfina (parent.)
→ agonista D₂ → pob. ośrodka wymiotnego
- dz. niep.: nadmierne dz. wymiotne, depresja ośrodka oddechowego
- odtrutka: antagoniści rec. opioidowego (nalokson)
- emetyna – alkaloid korzenia wymiotnicy – dawka przekraczająca wykrztusną drażni śluzówkę żołądka i powoduje wymioty
- CuSO₄ (r-r 1 %) → drażnienie śluzówki i wymioty

- leki prokinetyczne
- domperidon, metoklopramid → (-) D (-) →
- ondansetron, tropisetron → (-) 5-HT₃ (+) → N-ACh (-) → motoneurony splotu Auerbacha →
- cizaprid, metoklopramid → (+) 5-HT₄ (+) → ACh (+) → → ACh → motoryka
- wsk.: GERD, gastropareza cukrzycowa lub idiopatyczna, dyspepsja czynnościowa lub polekowa, atoniczne zaparcie nawykowe, pooperacyjna niedrożność porażenna, IBS
- antagoniści D (D → ↓ skurcz zwieracza wpustu, ↓ p w żołądku) – metoklopramid, domperidon
- agoniści 5-HT₄ (5-HT → inicjuje ruch perystaltyczny w śluzówce w odpowiedzi na stymulację msc.)
- cizaprid, renzaprid, zakoprid
→ dz. na GOPP jak metoklopramid (↑ opróżnianie żołądka) + ↑ perystaltyka okrężnicy
→ nie antagonizuje D → nie ↑ PRL ani nie powoduje objawów pozapiramidowych
✓ dz. niep.: biegunki, wydłużenie QT (← (-) CYP3A4 ← (-): cizaprid, ketokonazol, erytromycyna)
- tegaserod (p.o.) – częściowy agonista 5-HT₄
→ aktywność w DOPP → ↑ pasaż w jelicie grubym
→ ↓ wrażliwość na bodźce, np. rozdęcie jelita
✓ wsk.: krótkotrwała terapia IBS u ♀ z przeważającą skłonnością do zaparc
✓ dz. niep.: ZZJ (biegunka), bóle i zawroty głowy, skurcz zwieracza Oddiego
- agoniści receptora motylinowego – erytromycyna
→ ↑ cz. skurczowa żołądka → przyspieszenia pasażu żołądkowego
- wsk.: gastropareza cukrzycowa

leki modyfikujące czynność zewnątrzwydzielniczą wątroby i trzustki

- metabolizm bilirubiny
- ← (+) fenobarbital
- ← (-) nowobiocyna
- leki silnie wiążące się z albuminami (np. NLPZ) wypierają z nich bilirubinę
- żółtaczka cholestatyczna
- ← p/bakteryjne: cykloseryna, etionamid, nitrofurantoina, penicyliny, sulfonamidy, estolalian [erytromycyny], zw. As
- ← anaboliczne: metylolestosteron
- ← doustne p/cukrzycowe (tolbutamid, chlorpropamid)
- ← p/tarczycowe (tiouracyl, metimazol)
- ← psychotropowe (CPZ)
- leki żółciopędne (cholagoga)
- leki żółciotwórcze (choleretica) → rozpuszczanie kamieni cholesterolowych
- ✓ kwas dehydrocholowy, ketodeoksycholowy, glikocholowy, taurocholowy (p.o., i.v.)
- ✓ wsk.: niedobór endogennych kwasów żółciowych z osłabieniem wydzielania żółci
- ✓ p/wsk.: żółtaczka cholestatyczna, mechaniczna, kamica żółciowa
- ✓ dz. niep.: ↓↓ RR, uszkodzenie miokardium, nerek i wątroby
- leki ↑ wydalanie żółci (cholekinetica) → skurcz pęcherzyka i rozluźnienie zwieraczy
- ✓ Rapacholin – wyciąg z czarnej rzepy, kwas dehydrocholowy, olejki miętowy, węgiel leczniczy
- ✓ Raphalamid – wyciąg z czarnej rzepy, amid kwasu ferulowego
- ✓ Solaren – wyciąg alkoholowy z kłącza kurkumy
- ✓ Terpichol – terpenowe olejki eteryczne
- ✓ Boldalaina – wyciąg zaw. alkaloidy izocinolinowy i olejki eteryczne

- ✓ Cholegran – zioła + Na₂SO₄ + olejek miętowy
- ✓ hydroksymetyloamid kwasu nikotynowego
- ✓ poch. kwasu salicylowego – osalmid
- leki dz. na miąższ wątroby: ornityna, kwas tiazolidynokarboksylowy, kwas liponowy, silimaryna
- leki dz. na czynność egzokrynną trzustki – wsk.: mukowiscydoza, PZT, niewydolność egzokrynną
- pankreatyna – trypsyna, amylaza, lipaza, inne
- Mexase – trypsyna, chymotrypsyna, amylaza, lipaza, proteazy roślinne (broneliny)
- Enzymix – pankreatyna, DHF
- Creon – amylaza 9KU, lipaza 8KU, proteaza 210U
- Pankreon, Panzytrat – lipaza 10KU

LEKI UKŁADU ODDECHOWEGO

leki p/kaszlowe

- odruch kaszlowy ← podrażnienie brzęgu nagłośni, rozwidlenia tchawicy, dużych oskrzeli, opłucnej, tylnej ściany przewodu słuchowego zewn., zranienia płuc i opłucnej, ca, TBC, astma
- mechanizm:
 - mediatory zap. (H, B) → włókna C → PS → RAR → n. X → → → OUN
 - wsk. do leczenia p/kaszlowego: ryzyko krwotoku – urazy / zabiegi na klatce piersiowej, ca i TBC płuc
- leki p/kaszlowe dz. ośrodkowo
- poch. alkaloidów opium → dz. p/bólowe, p/kaszlowe, hamujące ośrodek oddechowy, uzależniające
 - ✓ wyk. dz. euforyzujące i uzależniające: morfina (dawki < niż p/bólowe), etylomorfiną, oksykodon (s.c), hydrokodon (p.o.), bezitramid (p.o.)
 - ✓ nie wyk. dz. euforyzującego, słabo uzależniającego: kodeina (p.o.; dawki < niż p/bólowe), normetadon
 - ❖ dz. niep.: ZŻJ (zaparcia, nudności, wymioty), bradykardia, senność, zawroty głowy, drgawki
 - ❖ skojarzenie z lekami p/gorączkowymi i p/bólowymi (paracetamol, ASA)
 - ✓ nie wywołujące uzależnienia
 - ❖ dekstrometorfan (p.o.) – w skojarzeniu z paracetamolem, pseudoefedryną, lekami p/H i p/wirusowymi
 - ❖ falkodyna (p.o.), butamirat (p.o.), noksapina (p.o.) – dz. niep.: nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, ataksja, niepokój psychoruchowy, ataksja
- leki nieopiodowe
 - ✓ okseladyna, oksolamina (p.o.) – + słabe dz. wykrztuśne
 - ✓ pentoksyweryna, lewodroprozyna – msc. dz. znieczulające i cholinolityczne; dz. niep.: ZŻJ, alergię skórne, OUN (senność) → zakaz prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn
 - ✓ dimetoksanat, pipazetat (p.o.) – dz. msc. znieczulające; dz. niep.: nudności, zawroty głowy, tachykardia
 - ✓ oksomemazyna – dz. p/H i uspokajające; dz. niep.: nudności, senność, alergię skórne
 - ✓ głaucyna
 - ✓ alimemazyna – dz. p/H i uspokajające; zast. w anestezjologii i premedykacji chir.
- leki p/kaszlowe dz. obwodowo (na zakończenia czuciowe w oskrzelach)
- benzonat (p.o.) – dz. msc. znieczulające; dz. niep.: zaparcia, alergię skórne; zast. w anestezjologii, premedykacji, przed bronchoskopią / bronchografią
- słuzy roślinne (p.o.) – prawoślaz, podbiał, dziewanna, malwa
 - dz. osłaniające śluzówki, łagodzące uczucie drażnienia w obrębie gardła
 - dz. bardzo słabe → używane jako dodatki do mieszanek wykrztuśnych

leki wykrztuśne i sekretolityczne

→ ułatwienie oczyszczenia dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny (upłynnienie)

- dodatkowo: obfite nawodnienie dróg oddechowych (p.o. / wziewnie), kinezyterapia oddechowa (gimnastyka, oklepywanie, odp. ułożenie)
- wsk.: mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli, PZO
- leki wykrztuśne – często w mieszankach z adrenomimetykami (efedryna, pseudoefedryna)
- leki o dz. odruchowym (p.o.) → drażnienie śluzówki żołądka → ↑ wydz. surowicza w oskrzelach
 - ✓ p/wsk. w ch. wrzodowej
 - ✓ korzeń wymiotnicy – zaw. alkaloid emetynę (dawki < niż wymiotne)
 - ✓ saponiny – senega, lukrecja, pierwiosnek, żywokost (mieszanki ziołowe)
 - ✓ benzoosan sodu
- leki dz. na gruczoły oskrzelowe (p.o.) → wydzielanie przez nabłonek oddechowy → ↑ wydz. surowicza
 - ✓ KI (p.o.) → bezp. dz. na gruczoły + dz. odruchowe podobne do emetyny
 - ❖ dz. niep.: bolesny obrzęk ślinianek, zwł. przyusznych, wyciek z nosa, ZŻJ, wyprysk skórny, ↓ czynność tarczycy
 - ❖ p/wsk.: TBC, przed diagnostyką tarczycy, nie łączyć z innymi lekami w mieszankach
 - ✓ zw. kreozotu (destylat smoły z buku) – gwajakol, sulfogwajakol, gwajafenazyna
 - dz. pośrednie (odruchowe) i bezpośrednie (wydzielanie przez nabłonek)

- słabe dz. odkażające
wsk.: OZO; dz. niep.: ZZJ
- ✓ olejki eteryczne (p.o., msc., wziewnie)
→ wydz. przez nabłonek oddechowy
→ słabe dz. odkażające i odwaniające
inhalacja – olejek sosnowy, eukaliptusowy, tymiankowy, terpentynowy, miętowy
msc. – syrop sosnowy zł., syrop tymiankowy zł.
- leki zmieniające odczyn wydzieliny → upłynnienie; słabe dz. → składniki mieszanek
 - ✓ NaHCO₃ (zasadowy); dz. niep.: alkalizacja moczu → ZUM, kamica
składnik wód mineralnych naturalnych i sztucznych (sól Ems, sól Vichy)
 - ✓ NH₄Cl (kwaśny); dz. niep.: nasilenie bólu w ch. wrzodowej
- leki sekretolityczne → upłynnienie wydzieliny przez modyfikację składu (najskuteczniejsze przy podaniu msc. dooskrzelowym lub pozajelitowym)
- leki mukolityczne – zastępują wykrztuśne
 - ✓ poch. cysteiny (AcCys, karboCys) (wziewnie, wlewki dooskrzelowe, p.o.)
→ rozrywanie mostków dwusiarczkowych w mukoproteinach
→ tworzenie wiązań hydrofilnych → gromadzenie wody → upłynnienie śluzu
 - ❖ wsk.: mukowiscydoza (+ kinezyterapia), zap. dróg oddechowych (p.o.), zatrucie paracetamolem
 - ❖ p/wsk.: astma (~ bronchospazm)
 - ❖ dz. niep.: nieprzyjemny smak, podrażnienie śluzówek nosa i gardła, ZZJ (nudności, wymioty)
 - ✓ mesna (merkaptotanosulfonian sodu) (aerozol, wlewki) → ↓ dz. niepożądane
 - ❖ wsk.: ch. dróg oddechowych z lepłą wydzieliną, znieczulenie ogólne i bronchoskopia, zap. przynosowych i ucha środkowego
 - ❖ dz. niep.: j. w.
 - ❖ interakcje: → ↓ dz. aminoglikozydów
 - ✓ bromheksyna (p.o., i.v., inhalacja) – może być stosowany w astmie (i.v.)
→ dz. wykrztuśne bezp. i pośrednie
→ dz. mukolityczne (↓ zaw. GAG i albumin w śluzie)
→ ↑ wchłanianie surfaktantu
dz. niep.: ZZJ, kaszel
 - ✓ ambroksol (p.o., s.c., i.m., i.v.)
→ ↑ biosynteza i wydz. surfaktantu
→ ↑ ruch rzęsek nabłonka oddechowego
→ ↑ wydzielina surowicza
dz. niep.: wydz. z nosa, ból w ch. wrzodowej
- detergenty
 - ✓ tyloksapol (wziewnie) → ↓ napięcie powierzchniowe, ↑ ruch rzęsek
zast. w torakochirurgii, z. zab. oddychania u noworodków i małych dzieci
 - ✓ surfaktant (beraktant) (wlew kropłowy przez rurkę intubacyjną) ~ skojarzenie z ambroksolem
zast. w z. zab. oddychania w noworodków, profilaktycznie u wcześniaków
- proteazy
 - ✓ dornaza α (DNAaza) → upłynnianie wydz. ropnej; zast. w mukowiscydozie
 - ✓ trypsyna i chymotrypsyna → upłynnianie śluzu i włókniaka
dz. niep.: alergie, wstrząs, bronchospazm, podrażnienie śluzówek

leki stosowane w astmie

- astma to przewlekła ch. zapalna, której istotą jest nadreaktywność oskrzeli na alergeny wziewne lub pokarmowe, cz. fizyczne (zimno), zak. wirusowe, cz. psychiczne, manifestujące się skurczem mięśniówki, obrzękiem i śluzówki i ↑ wydzielaniem
- cytokiny → wzrost i dojrzewanie komórek zap., aktywacja, chemotaksja, migracja, produkcja Ig
- mastocyty opłaszczone IgE – droga immunologiczna (astma atopowa)
- ↓ próg wrażliwości / ↑ msc. uwalnianie mediatorów – droga nieimmunologiczna
- napad duszności: ag + IgE → FcεR-1 → mastocyty / bazofile → H, B, 5-HT, heparyna, PAF, ECF, NCF, PG, SRS-A
→ ↑ n. X, ↑ PS, ↓ VIP → faza wczesna (zal. od mediatorów mastocytowych) → faza późna (zal. od mediatorów eozynofilowych: MBP, ECP, EPO, EDN)
- farmakoterapia astmy
 - leki znoszące istniejący skurcz oskrzeli (β₂-mimetyki, GKS, metyloksantyny, cholinolityki)
 - leki zapobiegające reakcji skurczowej (kromony, GKS, p/LT)

leki rozkurczające mm. gładkie oskrzeli

- β_{1/2}-mimetyki
→ rozkurcz oskrzeli, ↑ klirens śluzowo-rzęskowy
- lokalizacja β₂: mm. gładkie (od tchawicy do oskrzelików), pęcherzyki (pneumocyty II), nabłonek, śródbłonek naczyń, mastocyty

- selektywność:
 - ✓ nieselektywne ($\beta_{1/2}$): izoprenalina, orciprenalina
 - ✓ β_2 -selektywne:
 - ❖ krótko działające (przerywające): terbutalina (i.v.), salbutamol (i.v.), fenoterol, rimiterol
 - ❖ długo działające (profilaktyczne): salmeterol, formoterol (pośredni), bambutamol (p.o.)
- wsk.: astma niezal. od fazy (epizodyczna, lekka, umiarkowana, ciężka)
- dz. niep. niesel.: zab. rytmu (do VF) ($\leftarrow \downarrow K^+ \leftarrow \beta_2$ -mim, GKS), drżenia mm., zatrzymanie moczu, uczucie niepokoju (pobudzenie OUN), hiperglikemia
- drogi podania: i.v., i.m., s.c., p.o., wziewnie (najlepiej: MDI, spejser, wiatraczkowe: rotahaler / diskhaler / tuberhaler)
- LABACS: β_2 -mimetyk + GKS (budesonid / flutikazon)
wsk.: u chorych leczonych przewlekle wziewnymi GKS, u których dawka jest nie wystarczająca
- cholinolityki – bromek ipratropium > bromek oksytropium
- antagonist M (gł. M_3 – mięśniówka dużych i małych oskrzeli oraz gruczoły)
- nie nasila wydzielania śluzu ani jego lepkości, nie wpływa na klirens śluzowo-rzęskowy (różnice z atropiną)
- skuteczny w zapobieganiu skurczowi powysiłkowemu, nie znosi skurczu zal. od H
- dz. niep.: paradoksalny skurcz oskrzeli, suchość w jamie ustnej, kaszel
- wsk.: stost. w astmie jako lek wspomagający razem z β_2 -mimetykami – w nagłych napadach duszności oraz jako lek dodatkowy w duszności nocnej (\uparrow aktywność n. X); POChP
- metyloksantyny – spazmolityki bezpośrednie
- teofilina (p.o., i.v.) – niesel. inhibitor PDE
- (-) PDE → (-) cAMP, cGMP → otwarcie kanałów K^+ akt. Ca^{2+} → hiperpolaryzacja → rozkurcz
- $\downarrow IP_3/DAG$ → \downarrow kanał Ca^{2+} zal. od ligandu, uwalnianie z ER → rozkurcz
- antagonizm $A_{1/2}$ (adenozyna → uwalnianie H i LT z mastocytów)
- \uparrow RBF → \uparrow diureza
- \uparrow uwalnianie A z rdzenia nadnerczy
- \downarrow reakcja zap. (\downarrow degranulacja mastocytów, uwalnianie RFT z neutrofilów i makrofagów, cytotoksyn z eozynofilów, cytokin z limfocytów), $\uparrow T_s$, $\downarrow T_h$ (dz. immunomodulacyjne)
- rozkurcz oskrzeli, pob. i uwrażliwienie ośrodka oddechowego, \uparrow skuteczność mm. oddechowych, \uparrow klirens śluzowo-rzęskowy, \downarrow przepuszczalność włóscinek → \uparrow drożność dróg oddechowych
 - ✓ wsk.: duszność w przebiegu astmy oskrzelowej, zap. oskrzeli i rozedmy płuc
 - ✓ dosyć duże wiązanie z białkami osocza; eliminacja przez wątrobę → \downarrow dawka w niewyd. wątroby i zastoinowej niewyd. krążenia z nadciśnieniem wrotnym; dawka obliczana na podstawie beztłuszczowej masy ciała
 - ✓ dz. niep.:
 - ❖ tachykardia, \downarrow RR, drżenia mm., zab. rytmu, zaostrenie MIC i NS
 - ❖ PMR (+) → pobudzenie OUN: pob. psychoruchowe, bezsenność, drgawki, bóle i zawroty głowy, \downarrow przepływ mózgowy
 - ❖ hipoglikemia
 - ❖ \uparrow kwaśność soku żołądkowego → nasilenie objawów w ch. wrzodowej
 - ❖ \downarrow napięcie LES → objawy GERD (zgaga, pieczenie za mostkiem, nudności, wymioty) → nasilenie bronchospazmu
 - ❖ \uparrow perystaltyka → biegunka
 - ❖ stany gorączkowe, krwinkomocz, białkomocz
- ✓ interakcje: \leftarrow (-) CYP \leftarrow
 - \leftarrow (+): nikotyna, barbiturany, RMP, p/padaczkowe
 - \leftarrow (-): makrolidy I gen. (erytromycyna), fluorochinolony, cymetydyna, allopurinol, chloramfenikol, DTA
- aminofilina (teofilina + etylenodiamina) – \uparrow dz. uczulające
- diprofilina
- euprofilina – rozszerza oskrzela 5 x silniej, nie powodując przy tym pobudzenia OUN

leki hamujące zap. alergiczne

- kromony
- kromoglikan dwusodowy (msc. – spinhaler / MDI)
 - ✓ stosowany profilaktycznie, nieskuteczny przy napadzie (może go nasilić)
 - ✓ najlepszy u dzieci i młodzieży z łagodną postacią astmy
 - ✓ dz. niep.: krótkotrwały kaszel i duszność (zw. z podłożem leku)
- nedokromil sodu – lepiej hamuje bronchospazm wywołany: wdychaniem SO_2 , B, neurokininy A, hiperwentylacją, zimnym powietrzem, wysiłkiem fiz.
- ketotifen (p.o.) → antagonist H_1 + hamulec degranulacji
 - ✓ wsk. gł. u małych dzieci, ze względu na możliwość podania p.o.
 - ✓ możliwe skojarzenie z β_2 -mimetykami, teofiliną i GKS
- GKS
- GR → GRE → wpływ na komórki i cytokiny → odbudowa nabłonka śluzówki, \downarrow nadreaktywność oskrzeli, hamowanie późnej fazy reakcji alergicznej
- szczegółowe działanie:
 - \downarrow liczebność i przeżywanie eozynofili

- ↓ napływ mastocytów i bazofili
- ↓ limfocyty T w śluzówce
- ↓ wychwyt i obróbka ag przez APC
- ↓ IL-3, 4, 5, 13 i ich rec., GM-CSF
- ↓ ekspresja CAM (ICAM, selektyny E)
- ↓ uwalnianie mediatorów preformowanych i syntetyzowanych de novo
- ↓ sezonowy wzrost IgE
- ↓ przepuszczalność naczyń, produkcja śluzu, obrzęk śluzówki
- ↑ gęstość β_2
- ↓ wychwyt neuronalny katecholamin
- ↑ endopeptydaza, ACE → ↓ kininy
- ↓ aktywność fibroblastów i nasilenie procesów wytwórczych
- dz. niep.:
 - ✓ zak. grzybicze jamy ustnej i zatok przynosowych (kandydozy)
 - ✓ chrypka (miopatia mm. głosowych krtani), kaszel
 - ✓ miejscowe uszkodzenie śluzówki (suchość, krwawienia)
 - ✓ alergia kontaktowa
 - ✓ ↓ czynność kory nadnerczy
- drogi podania:
 - ✓ do drzewa oskrzelowego (msc.): budesonid, beklometazon (dipropionian), flunisolid, flutikazon, mometazon; wsk.: wszystkie postaci astmy z wyj. epizodycznej
 - ✓ p.o.: prednizon, prednizolon, deksametazon; wsk.: w ciężkich postaciach astmy lub krótkotrwale w zaostrzeniach, zawsze w skojarzeniu z diuretykami
 - ← (-) CYP ← (+): barbiturany, fenytoina, RMP, efedryna, spironolakton; (-): makrolidy I gen.
 - ← (-) klirens ← (+) $T_{3/4}$
 - ✓ i.m. (depot) – obecnie nie praktykowane
 - ✓ i.v. (półbursztynian hydrokortyzonu) – dz. niep.: dz. MKS, nasilenie duszności w astmie aspirynowej (najprawdopodobniej zal. od półbursztynianu, a nie od hydrokortyzonu)
- leki p/LT (p.o.)
- inhibitory 5-lipoksygenazy – zileuton, genluton → ↓ LTC₄-E₄
dz. niep.: uszkodzenie wątroby
- antagoniści CysLT₁ – zafirlukast (CYP2C9), montelukast (CYP3A4, 2C6), cinalukast, pranlukast, werlukast, pabilukast
wsk.: stanowią uzupełnienie leczenia p/zap. astmy
p/wsk.: z. Churga – Straussa (zap. naczyń z zajęciem płuc)
CYP2C9 ↔ teofilina, erytromycyna, terfenadyna, warfaryna, ASA
- inne leki wspomagające w bronchospazmie
- leki wykrzytuśne i mukolityczne
- antagoniści H₁ – wyłącznie w astmie atopowej ze współistniejącymi objawami z górnych dróg oddechowych (katar sienny)
- antybiotyki: makrolidy, cefalosporyny, penicyliny

HORMONY

- hormony podwzgórza – liberyny (RH) i statyny (RIH)
 - magazynowanie w wyniosłości przysadkowej → uwalnianie do przysadkowego krążenia wrotnego → wpływ na uwalnianie hormonów cz. gruczołowej przysadki
- tyreoliberyna (TRH) – piroGluHisProamid (3)
 - ← (+) NA, (-) D
 - ↑ TSH, PRL, A/NA
- stos. w celach diagnostycznych (i.v.) w zab. funkcji tarczycy
- melanostatyna (MRIH) (3 końcowe aa OT) → ↓ MSH; stos. i.v.
- gonadorelina (GnRH, LHRH) (10) → ↑ > ↓ FSH, LH, (TSH)
- stos. (i.v., s.c.) w diagnostyce, ca prostaty (analogi – leuproleina, goserelina, buserelina, nafarelina, triptorelina), zwłóknieniach macicy, endometriozie, przedwczesnym pokwitaniu
- somatostatyna (GHRIH) (14) → ↓ GH, glukagon, insulina, gastryna
analogi:
 - oktreotyd (c8) → ↓ 5-HT, VIP, insulina, inne; wsk.: (s.c.) rakowiak, VIPoma, akromegalia
 - laureotyd (c8) – wsk. (i.m.) rakowiak, akromegalia
- somatoliberyna (GHRH) (40/44)
syntet.: sermorelina (1-29 GHRH) – wsk.: diagnostyka, leczenie karłowatości przysadkowej
- kortykoliberyna (CRH) (41)
 - ← (+) ACh, 5-HT, (-) kortyzol, NA, D, GABA
 - ↑ ACTH, β -END

- wsk.: (i.v.) diagnostyka
- hormony przedniego płata przysadki
- kortykotropina (ACTH) (39) ← (-) kortyzol
- wsk.: (i.v., i.m.) diagnostyka ch. nanderczy
- tyreotropina (TSH) GP → ↑ cAMP → ↑ T₄
← dz. synergistyczne ← cAMP ← (+) katecholaminy, metyloksantyny
- wsk.: (i.m, s.c.) obrzęk śluzowaty poch. przysadkowego, diagnostyka zab. tarczycy
- folitropina (FSH) GP
→ ♀ rozwój jajników, pojawienie się i rozwój pęch. Graafa, ↑ estrogeny
→ ♂ spermatogeneza
- lutropina (LH, ICSH) GP ← (+) małe dawki estrogenów, (-) progesteron, duże dawki estrogenów
→ ♀ rozwój tkanki śródmiąższowej jajników, pęknięcie pęcherzyka Graafa, rozwój ciała żółtego, ↑ progesteron
→ ♂ rozwój kom. śródmiąższowych jąder (Leydiga), ↑ androgeny
- wsk.: (s.c.) niewydolność jajników, niedorozwój płciowy ♀, wnetrostwo
- gonadotropiny pozaprzysadkowe – hCG (s.c., i.m.), PMSG (i.m.)
- wsk.: bezpłodność z powodu braku owulacji lub niedomogi ciała żółtego, nawykowe poronienia, opóźnione pokwitanie, wnetrostwo, zab. miesiączkowania, impotencja
- prolaktyna (PRL, LTH) ← (-) D ←
← (+) bromokryptyna, chinagolid, karbegolina (agoniści D₂) – leki p/mlektokowi
← (-) guzy podwzgórza lub przysadki, niedocz. tarczycy
← (-) α-metyldopa, neuroleptyki, TLPD, poch. fenotiazyny, DTA (preparaty złożone), metoklopramid
- wsk.: (i.m., s.c., p.r.) w celu zwiększenia laktacji
- somatotropina (GH) (191)
→ somatomedyny (IGF-1, 2) (wątroba) → wbudowanie {S} do GAG → wzrost ciała
→ anabolizm białek (↓ mocznik)
→ ↑ uwalnianie glukozy z wątroby → hiperglikemia
→ ↑ lipoliza, ↓ lipogeneza → hiperlipidemia
→ nieznaczna retencja Na⁺, K⁺, {P}
- wsk.: (s.c., i.m.) karłowatość przysadkowa, kacheksja, odleżyny, rozległe oparzenia, złamania kości, perforowane wrzody Ż
- hormony tylnego płata przysadki (magaznowane w kompleksie z neurofizyną)
- wazopresyna (ADH, AVP) (8)
← jądro nadwzrokowe podwzgórza ← osmoreceptory podwzgórza ← ↓ H₂O, ↑ p_{osm}
← (+) ACh, β-END, morfina, fenobarbital, nikotynian tokoferolu
← (-) ANP, NA, znieczulenie ogólne, etanol
→ V₁ (naczynia, PLT, wątroba, przysadka, nadnercza) → ↑ Ca_i → wazokonstrykcja, agregacja, ↑ ANP
→ V₂ (rdzeń nerki) → ↑ cAMP → ↑ wbudowanie akwaporyny 2 (Aq2wc) do cewki zbiorczej → ↑ reabsorpcja H₂O
→ ↑ wolemia, ↑ RR
→ dz. ośrodkowe (wpływ na pamięć i uczenie się)
- wsk.: (i.v., s.c, i.m.) moczówka prosta, krwawienie miąższowe (krwotok płucny)
- analogi: desmopresyna (brak ↑ PRL)
- agoniści V₁: ornipresyna, terlipresyna
- oksytocyna (OT) (c9) ← jądro przykomorowe podwzgórza
← mechanoreceptory brodawek sutkowych, pochwy i szyjki macicy
← (+) estrogeny, (-) progestageny
→ skurcz macicy (dz. oksytotyczne) → ułatwienie zapłodnienia, poród, zwijanie macicy w położu
- stos. do wywołania porodu lub poronienia
- hormony kory nadnerczy
- mineralokortykosteroidy (MKS) – aldosteron >> deoksykortykosteron ← warstwa kłębuszkowata
← (+) angiotensyna II
← (-) dz.: zw. ↓ syntezę białek, aktynomycyna
→ kanaliki dalsze → ↑ reabsorpcja H₂O, Na⁺, Cl⁻, wydalanie K⁺, H⁺ → utrzymanie prawidłowej wolemii i p_{osm}
→ słabe dz. GKS
→ (+) inotropizm
→ ↑ wydz. ADH
- dezoksykorton (DOCA) (s.c, i.m., i.v.)
fludrokortyzon (9α-fluorohydrokortyzon) (p.o.) – GKS o silnym dz. MKS i p/zap.
✓ wsk.: ch. Addisona, niewyd. przysadkowo – nadnerczowa gł. ostra, zab. w – e, hipotensja ortostatyczna
✓ dz. niep.: retencja H₂O, Na⁺, NT, obrzęki, ↓ K⁺ (→ ↓ siła mm., obniżenie ST)
- antagoniści aldosteronu – patrz diuretyki
- glikokortykosteroidy (GKS) – hydrokortyzon = kortyzol, kortyzon, kortykosteron ← warstwa pasmowata ← ACTH
→ ↑ glikogen wątrobowy, ↑ glukoza we krwi, ↓ zużycie glukozy, ↑ glukoneogeneza z białek

- ↑ katabolizm azotowy (białka, puryny) → ↑ wydalanie N, urykuria
- ↑ lipoliza, zmiana rozmieszczenia tkanki tłuszczowej
- niewielka retencja H₂O, Na⁺, ↑ wydalanie K⁺, Ca²⁺ → odwapnienie kości → osteoporoza
- dz. p/zap. i p/alericzne → ↓ bronchospazm i wazodylatacja po H, ↓ eozynofilia
- ↓ aktywność fibroblastów i tw. kolagenu
- ↓ rozwój tkanki limfoidalnej, masa grasicy, limfocytoza
- drogi podania: msc. (na skórę, do oczu), p.o., i.m., i.v., dojamowo, okołostawowo
- wsk.: kolagenozy – LE, PAN, RZS, ch. reumatyczna, gościec zwyrodniający, zap. torebki maziowej, zmiany pourazowe, hepatitis, astma i bronchospazm, katar sienny, zmiany skórne o podłożu uczuleniowym (wysypki), wsk. do imm.-supr., niektóre npl (np. chłoniaki), wstrząs w tym anafilaktyczny, ostra i przewlekła niewydolność nadnerczy (terapia substytucyjna), p/zap. w okulistyce
- dz. niep.:
 - ✓ jatrogenny z. Cushinga
 - ✓ ↓ ACTH → zanik z bezczynności kory nadnerczy → niewyd. kory nadnerczy
 - ✓ ↓ odporność humoralna i komórkowa → ↓ imm.-supr. → ryzyko zakażeń, zaostrzenie ch. wywołanych przez wirusy neurotropowe
 - ✓ ↑ glikemia → ↑ glukozuria
 - ✓ ZZJ: owrzodzenia Ż/XII
 - ✓ zab. OUN: bezsenność, zab. nastroju, ~ schizofrenia, psychoza man.-depr.
 - ✓ ↓ K⁺ ← (+) zw. powodujące retencję Na⁺
 - ✓ ↓ Ca²⁺ → osteoporoza → kompresyjne złamanie kręgow kręgosłupa, aseptyczna martwica kości
 - ✓ zmiany skórne podobne do ch. Picka – Herxheimera, czerwone rozstępy, opóźnione gojenie i bliznowacenie
 - ✓ owrzodzenia i perforacje rogówki, indukcja / zaostrzenie jaskry, ↓ przezroczystość soczewki, zap. n. II
 - ✓ NT
 - ✓ napady drgawkowe u chorych na padaczkę
 - ✓ dz. prokoagulacyjne
 - ✓ skaza naczyniowa ← ↑ kruchość i łamliwość naczyń
- preparaty:
 - ✓ hydrokortyzon (p.o. – maślan, walerian, {P}, i.m., i.v. – hemibursztynian, dostawowo – octan + lidokaina, okołostawowo)
 - ✓ kortyzon (gł. p.o. – octan) – słabszy
 - ✓ prednizon (1-dehydrokortyzon) (p.o., krople do oczu) – 4 x ↑ p/zap., 5 x ↓ dz. MKS
 - ✓ prednizolon (1-dehydro-11-hydrokortyzon) (p.o. – octan, i.v. – {P} Na, bursztynian Na, i.m., msc., do/okołostawowo – trimetylooctan, krople do oczu)
 - ✓ 6α-metyloprednizolon (p.o., i.m., msc., dostawowo – octan, i.v. – {P} Na, bursztynian Na) – 5 x ↑ p/zap., 2 x ↓ dz. MKS
 - ✓ prednyliden (16-metylenoprednizolon) (p.o., i.v. – HCl di-Et-NH₂-octan)
 - ✓ triamcynolon (9α-fluoro-16α-hydroksyprednizolon) (p.o., i.m., dostawowo – dwuoctan, msc.) – 5 x ↑ p/zap., brak retencji Na⁺
 - ✓ deksametazon (9α-fluoro-16α-metyloprednizolon) (p.o., i.v, i.m., msc. – {P} Na) – 25 x ↑ p/zap., brak retencji Na⁺; stos. w diagnostyce nadcz. kory nadnerczy
 - ✓ betametazon (9α-fluoro-16β-metyloprednizolon) (ogólnie, msc. – {P} Na, walerianian, dipropionian)
 - ✓ beklometazon (9α-chloro-16β-metyloprednizolon) (wziewnie – dipropionian)
 - ✓ parametazon (6-fluoro-16α-metyloprednizolon) (p.o., i.m. – octan) – 10 x ↑ dz. p/zap.
 - ✓ fluocinolon [acetamid], flumetazon [trimetylooctan] (pediatria), fluocinonid – tylko msc.: uczulenia, łuszczyca, oparzenia radiacyjne
 - ✓ klobetazol (msc. – propionian) – wsk.: wypryski ostre i przewlekłe, łuszczyca i inne dermatozy
 - ✓ halometazon – trójhalogenowy
 - ✓ mometazon – msc.
 - ✓ flutikazon (msc. – propionian), flunizolid, budesonid – astma umiarkowana i ciężka, katar sienny
 - ✓ medryzon, 9α-fluorohydrokortyzon (fludrokortyzon) – msc. w okulistyce
- siła dz.: hydrokortyzon < kortyzon < prednyliden < prednizon ~ prednizolon < metyloprednizolon ~ triamcynolon < parametazon < deksametazon ~ betametazon < klobetazol
- budowa chem. a działanie
 - ✓ 1-dehydro- → ↓ MKS, ↑ p/zap., ↑ wpływ na gosp. węglowodanowo – białkową
 - ✓ 6α-metylo- → ↓ MKS, ↑ p/zap.
 - ✓ 9α-fluoro- → ↑↑ MKS, ↑↑ p/zap.
 - ✓ 16-metylo- → ↓ MKS
- antagoniści KS
- amfenon B → ↓ 17α / 21α-hydroksylacja, dz. p/tarczycowe
- metyrapon (p.o.) → ↓ 11β-hydroksylacja; stos. w diagnostyce niedocz. kory nadnerczy do oceny wydolności rezerwy przysadkowej (wydz. ACTH)
- ketokonazol → (-) CYP; zast. w ch. Cushinga
- aminogluteimid → (-) CYP SCC; zast. w ch. Cushinga, ca prostaty, ca piersi
- mitotan – zast. w ca kory nadnerczy

- hormony tarczycy
 - metabolizm jodotyronin:
 - biosynteza
Tyr + globulina → tyreoglobulina →
I⁻ → pompa jodkowa → utlenianie → I⁰ →
→ 3,5-DIT → 2x, -Ala (reakcja Harringtona) → 3,5,3',5'-T₄ → krew → wiązanie z białkami (TBG 50%, TBPA 40%, TBG 10%) → odjodowanie w tkankach obwodowych: konwersja do T₃ (↓ powinowactwo do białek → ↓ T_{1/2}) → TR → TRE →→→
 - katabolizm: dehalogenacja i dezaminacja → koniugacja do glukuronianu i {S}
 - działanie:
 - ↑ PPM, procesy oksydacji, zużycie tlenu, temp. ciała
 - ↑ synteza KT, ↑ lipoliza → ↑ FFA, ↓ cholesterol, TG, fosfolipidy
 - ↑ dz. glikogenolityczne i lipolityczne katecholamin → hiperglikemia
 - (+) chrono- / inotropizm → ↑ CO
 - wazodylatacja skórna → zaczerwienienie i potliwość skóry
 - ↑ GFR → ↑ diureza
 - S⁺ → mydriaza
 - wpływ na motorykę p. pok.
 - preparaty T_{3/4}:
 - tyrodylna – suszona tarczyca zwierzęca, obecnie nie stos.
 - T₃ (lityronina), L-T₄
 - D-T₄ → nieznaczące ↑ PPM, ↓ cholesterol i hiperglikemia (dz. p/miażdżycowe)
 - wsk.: (p.o., i.m.) wole proste, kretynizm tarczycowy, obrzęk śluzowaty
 - p/wsk.: MIC, ch. serca, NT, DM, TBC
 - dz. niep.: tachykardia, napad dławicy piersiowej, MI, blok AV, bezsenność, bóle głowy, reakcje uczuleniowe
 - leki p/tarczycowe (thyreostatica) – wsk. w nadczynności różnego rodzaju
 - tioamidy – poch. tiouracylu (zaw. ugrupowanie tiomocznika) (p.o.) – tiouracyl (dz. niep.: agranulocytoza, uszk. wątroby), metylotiouracyl, propylotiouracyl, benzotiauracyl
→ ↓ utlenianie I⁻ do I⁰ lub ↓ reakcja Harringtona
 - poch. merkaptomidazolu (p.o.) – tiamazol, karbimazol
 - 2-merkaptotiazolidyna
 - interakcje – nie łączyć z: chloramfenikol, poch. hydantoiny, p/H
 - dz. niep.: reakcje alergiczne, ZZJ (nudności, wymioty), zab. cz. wątroby i szpiku (agranulocytoza; zwł. tiouracyl), wytrzeszcz, wole (← ↑ TSH ← ↓ T_{3/4})
 - inne:
 - ✓ ↓ wnikanie I⁻ do tyreocytów: rodanki (SCN⁻), fluoroborany, nadchlorany (NaClO₄, KClO₄ → pancytopenia)
 - ✓ progoitryna → goitryna (rzepa, nasiona rzepaku)
 - ✓ sole Li → ↓ uwalnianie T₄ do krwi
 - ✓ ← (-) CYP ← (+) fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, RMP
 - ✓ propranolol → ↓ konwersja T₄ w T₃
 - ✓ indapamid → wypieranie I z białek
 - jod i jego zw. – płyn Lugola (I₂ w KI), r-r spirytusowy I, NaI, KI, CaI₂, NH₄I, SrI₂
 - wsk.: przygotowanie pacjentów do tyroidektomii (↓ objawy nadcz., unaczynienie tarczycy, ↑ konsystencja, ilość zw. I)
 - p/wsk.: ciąża, ZZJ, zmiany skórne, stany zap. dróg oddechowych
 - izotopy I: I¹³¹, I¹³⁰, I¹³², I¹²⁵ (p.o., i.v.)
→ rozpad β → niszczenie koloidu i pęcherzyków
wsk.: diagnostyka (scyntygrafia), nadcz. i ca tarczycy
- hormony płciowe
 - androgeny – testosteron (i.m. – octan, propionian, retard – kwasy o większej cząsteczce)
→ II-rz. cechy płciowe (rozwój narządów płciowych, owłosienie, głos, libido)
→ ↓ FSH (→→→ znik jąder, hamowanie spermatogenezy)
→ ↑ ruchliwość plemników, prawidłowa spermatogeneza, wzrost przewodów nasiennych
→ ↑ aktywność gruczołów łojowych
→ ↑ anabolizm białkowy (retencja N, Na⁺, K⁺, Cl⁻, {P}) → ↑ masa mm.
→ ↑ cz. osteoblastów → ↑ wzrost i gojenie kości
→ retencja H₂O →→ NT
→ ↓ dz. estrogenów na wzrost włosów
→ ♀: hamowanie owulacji, maskulinizacja (owłosienie typu męskiego, zmiana głosu)
 - preparaty: androstanolon (p.o.), 17-metylotestosteron (p.o., s.l.), fluoksymesteron (9-fluoro-11β-hydroksy-17-metylotestosteron), penmestrol (p.o.), metandriol (17-metyloandrostendiol) (p.o.; dz. p/estrogenowe), androstendiol (i.m.)

- wsk.: zab. cz. płciowych: niedocz. hormonalna jąder – opóźnienie pokwitania, impotencja; zab. miesiączkowania, zab. przekwitania, ca piersi (dz. p/estrogenowe)
- antagoniści androgenów – hormony żeńskie (zwł. poch. progesteronu)
- cyproteron [octan] (p.o., msc.) – wsk.: ♀ nadmierne owłosienie, trądzik, ♂ ca prostaty
- flutamid – poch. fenylopropanamidu – wsk.: ca prostaty
- inhibitory 5 α -reduktazy – finasteryd, dutasteryd – wsk.: łagodny przerost prostaty
- steroidy anaboliczne (dz. anaboliczne > dz. androgenne)
- wsk.: kacheksja, wychudzenie, ch. z (-) bilansem N, trudno gojące się rany, ciężkie i rozległe oparzenia / odmrozenia, zab. troficzne skóry, złamania i odwapnienie kości
- p/wsk.: ciąża, młody wiek (zwł. dziewczynki), ca prostaty, niewyd. wątroby, nerek, serca
- dz. niep.: hamowanie owulacji, łagodna żółtaczką zastoinową (kumulacja poch. 17 α -metylowych)
- interakcje: nie podawać jednocześnie doustnych leków p/cukrzycowych
- preparaty:
 - ✓ nortestosteron (10-demetylotestosteron) (i.m. – fenylopropionian)
 - ✓ noretandrolon (17 α -etylnortestosteron) (p.o., i.m.)
 - ✓ metandienon (1-dehydro-17-metylotestosteon) (p.o.)
 - ✓ etylestrenol (3-deketonoretandrolon) (p.o.)
 - ✓ metenolon (p.o., i.m.)
 - ✓ oksymesteron (4-hydroksymetylotestosteron) (p.o.)
 - ✓ stanozol (p.o., i.m.)
 - ✓ oksymetolon (2-hydroksymetylo-4,5-dihydrometylotestosteron) (p.o.)
 - ✓ oksandrolon (p.o.)
- estrogeny
 - dojrzewanie płciowe u dziewcząt: wzrost i rozwój macicy, pochwy, jajowodów, libido
 - proliferacja endometrium, przerost gr. śluzowych szyjki i śluzówki pochwy (złuszczenie nabłonka, kwasochłonne komórki kariopyknotyczne)
 - rozwój nabłonka rzęskowego jajowodów, ↑ kurczliwość
 - rozwój gruczołów sutkowych
 - char. owłosienie łonowe i pigmentacja
 - ↑ elastyczność i jędrność skóry
 - (+) bilans azotowy, retencja H₂O, Na⁺
 - dz. p/miażdżycowe (↓ cholesterol, ↓ stosunek cholesterol : fosfolipidy, ↑ HDL₂)
 - ↓ cz. osteoklastów → p/działanie osteoporozie
 - wazodylatacja
 - ♂ zanik jąder i zewn. narządów płciowych, zab. spermatogeneza, ginekomastia
 - wsk.: zab. miesiączkowania i klimakterium, ca prostaty, niedoczynność jajników (okres pokwitania), ca piersi po menopauzie, zmiany zanikowe pochwy, HTZ, DTA, środki poronne, pielęgnacja skóry
 - p/wsk.: zakrzepowe zap. żż., ciąża, żółtaczką cholestatyczna, niewyd. wątroby, ca piersi przed menopauzą, ca piersi / macicy w rodzinie
 - dz. niep.: feminizacja ♂
 - preparaty: estron (p.o., s.l., i.v., msc.), estradiol (i.m., p.o., msc., wszczepy), 17-etyloestradiol (p.o., s.l.; 15-20 x ↑ dz.), mestranol (3-metylo-17-etyloestradiol), tibolon
- poch. stilbenu
 - wykazują hormonalne dz. estrogenów pomimo niesteroidowej budowy
 - dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty), bóle głowy, bolesne napięcie piersi, krwawienia miesięczna, obrzęki
 - preparaty: dietylstilbestrol (DES), dipropionian stilbestrolu, heksestrol, dienestrol, benzestrol, broparestrol, chlorotrianizen
- leki p/estrogenowe – zw. zbliżone do chlorotrianizenu
 - klonifen (p.o.) – wywołuje owulację i ułatwia koncepcję, stos. w leczeniu oligospermii
 - pob. układu podwzgórzowo – przysadkowego, ↓ hamujące dz. estrogenów na przysadkę → ↑ GnRH → powiększenie jajników i owulacja
 - tamoksyfen – kompetycyjny antagonistą rec. estrogenowych; wsk. w leczeniu ca piersi
- progestageny (gestageny, progestyny) – progesteron (i.m.) ← ciało żółte
 - ułatwienie implantacji trofoblastu do endometrium i utrzymanie ciąży
 - przerost i ↑ wydz. gr. śluzówki macicy (faza proliferacyjna → wydzielnicza), zmiany śluzu
 - pogrubienie śluzówki i rozwój tt. spiralnych
 - rozrost mięśniówki macicy, ↓ wr. na cz. skurczowe, ↓ kurczliwość jajowodów
 - ↓ uwalnianie LH → hamowanie owulacji
 - ↓ rogowacenie nabłonka pochwy, obecność komórek zasadochłonnych
 - rozwój gr. sutkowych
 - słabe dz. MKS (retencja Na⁺, poprawa przebiegu ch. Addisona)
 - depresja OUN (duże dawki)
 - ↑ metabolizm → skok temperatury tow. owulacji
 - dz. wirylizujące, maskulinizacja płodów żeńskich (duże dawki)

- wsk.: poronienia nawykowe lub zagrażające, porody przedwczesne, zab. miesiączkowania, PMS, czynnościowe krwawienia maciczne, endometrioza
- p/wsk.: ch. zakrzepowo – zatorowa, padaczka, ch. wątroby
- dz. niep.: bolesna obrzmianie piersi, bóle i zawroty głowy, ZZZJ (nudności, wymioty), plamienia, żółtaczkacholestatyczna
- preparaty: etisteron (17 α -etynylotestosteron) (p.o.), hydroksyprogesteron (i.m.), medroksyprogesteron (6 α -metylo-17 α -hydroksyprogesteron) (p.o.), noretisteron (10-demetyloetisteron) (p.o.), noertynadrel (p.o.), dwuoctan etynodiolu, lynestrenol (3-deoksynoretisteron) (p.o.), octan chlormadionu (p.o.), octan megestrolu (p.o.), norgestrel (18-metylonoretisteron) (p.o.), norgestrienon (p.o.), dydrogesteron (p.o.), dimetisteron (6 α -metylo-17 α -propynyloetisteron) (p.o.), allylestrenol, desogestrel
- leki p/progesteronowe – antagoniści rec. progesteronowego – mifepriston (RU-486)
 - ↓ rozwój i funkcja śluzówki macicy
 - ↓ produkcja endogennego progesteronu → ↑ PG → ↑ wr. macicy na cz. skurczowe → poronienie
 - stos. jako środek antykoncepcyjny postkoitalny oraz jako środek poronny
- środki antykoncepcyjne
 - progestageny – dz. niep.: brak miesiączki, przyrost masy ciała
 - ↓ LH → ↓ dojrzewanie pęch. Graafa → ↓ owulacja
 - zmiany w śluzówce macicy → ↓ implantacja
 - zmiany składu wydzieliny gr. szyjkowych (zagęszczenie czopu śluzowego szyjki)
 - estrogeny → ↓ FSH → ↓ owulacja; dz. niep.: krwawienia z dróg rodnych
 - wsk.: bezpłodność, zab. miesiączkowania, endometrioza, patolog. rozrost endometrium, terapia preparatami teratogennymi
 - p/wsk.: czynne lub przebyte epizody zakrzepowe, npl hormonozależne, NT, uszk. wątroby, hiperlipidemia idiopatyczna
 - dz. niep.:
 - ✓ zakrzepowe zap. żż., zatory naczyniowe (ch. zakrzepowo – zatorowa) ← ↑ I, VII – X ← P
 - ✓ ↑ TG i cholesterol
 - ✓ napięcie przedmiesiączkowe
 - ✓ nudności, bóle głowy, stany depresyjne, trądzik, bóle stawowe
 - ✓ NT, zmiany w tt. siatkówki
 - ✓ przyrost masy ciała
 - ✓ żółtaczkach (b. rzadko)
- interakcje:
 - ↓ dz. antagonistów wit. K
 - ← (-) CYP ← (+) barbiturany, RMP, p/padaczkowe
- klasyfikacja:
 - ✓ I gr. – preparaty sekwencyjne (15-16 E, 6 E+P, 7 dni przerwy)
z powodu ryzyka ca macicy zastąpiono sekwencyjnymi 2 / 3-fazowymi: Trisiston, Tri-Novum (stała ilość E + zmienna ilość P – bardziej jak w naturalnym cyklu)
 - ✓ II gr. – preparaty kombinowane (E+P): Femigen, An gravid, Rigevidon, Marvelon
1 → 2 / 3 / 4-fazowe – zmienne dawki → lepsze dopasowanie do naturalnego cyklu
 - ✓ III gr. – preparaty tylko progesteronowe – dawkowane w sposób ciągły lub kombinowany (5.-25. dzień)

CUKRZYCA (DM)

- klasyfikacja
 - typ I (IDDM) – gł. dzieci i osoby młode (u dorosłych – LADA)
 - ← predyspozycja gen. + cz. środowiskowe (wirusy, mleko, konserwanty, produkty żywności)
 - proces autoimm. p/komórkom β wysp:
 - ab p/wyspowa (ICA), p/dekarboksylazie Glu (GAD), p/fosfatazie Tyr (IA), p/insulinowe (IAA)
 - wysoka hiperglikemia i glikozuria
 - polidypsja, poliuria, ↓ masa ciała
 - kwasica ketonowa i śpiączka hiperosmotyczna
 - świąd sromu / zap. żołądki
 - typ II (NIDDM; z. metaboliczny) – gł. \geq 4 dekada życia
 - ← otyłość ogólna i brzuszna (centralna), NT, dyslipidemia (↑ TG, ↓ HDL)
 - insulinoooporność → hiperinsulinemia
 - wtórna: ch. (PZT) / usunięcie trzustki, npl czynne hormonalnie (glukagon, GKS, GH, A/NA), dysfunkcja receptorów, mutacje mitochondrialne, MODY
 - ciężarnych ← diabetogenny wpływ ciąży (metaboliczny i hormonalny)
- powikłania:
 - ostre: kwasica ketonowa (I) / mleczanowa (II), śpiączka osmotyczna

- przewlekłe: mikroangiopatia (nefropatia, retinopatia), makroangiopatia (dz. aterogenne → MIC, udar mózgu, zgorzel stopy), neuropatia (zab. przewodzenie czuciowe i autonomiczne)
- kontrola: glikemia na czczo i posiłkowa, HbA_{1c} (3 miesiące)
- insulina
- fizjologia wydz.: aparat Golgiego komórek β → proinsulina → insulina + peptyd C → wydz. do ż. wrotnej
 - ↑ transport glukozy i aa do miocytów i adipocytów, ↑ zużycie glukozy, ↑ glikogenogeneza
 - ↓ lipoliza → ↓ FFA, ↓ synteza TG w wątrobie
 - ↑ anabolizm białek → ↓ aa
- metabolizm w wątrobie i nerkach → ↓ dawki przy niewyd.
- wsk.:
 - ✓ cały czas: IDDM, LADA, długotrwała oporna NIDDM, postępująca mikroangiopatia, pacjenci nie otyli z zaaw. makroangiopatią
 - ✓ okresowo: NIDDM + ostre powikłania / MI / zakażenie (czyrączność, ropowica, zgorzel, pyelonephritis, ostre zap. prostaty, zap. płuc), cukrzyca ciężarnych / ciąża z cukrzycą przedciążową, zabiegi w znieczuleniu ogólnym
- ewolucja preparatów:
 - ✓ zwierzęce – bydłecze i wieprzowe
 - ✓ połączenie z protaminą lub globiną (białka kationowe)
 - ✓ cynkowe
 - ✓ wieprzowe wysoko oczyszczone (WO-S) = monokompetentne (MC, HM)
 - ✓ humanizowane – z E. coli lub drożdży
 - ✓ analogi: lispro (B Pro28 ↔ Lys29), aspart (B Pro28Asp), glargin (A Asp21Gly B +33-31Arg)
- klasyfikacja [a – peny, b – fiołki; s.c., i.m. – wszystkie, i.v. – krystaliczne nie-analogi]:
 - ✓ szybko dz. (15/1/4): Humalog (a) [lispro], NovoRapid (a) [aspart]
 - ✓ krótko dz. (30/3/8)
 - ❖ krystaliczne, obojętne: Insulinum Sol. Neutralis WO-S (b), Insulinum Maxirapid WO-S (b), Gensulin R (a/b), Humulin R (a/b), Actrapid HM (a/b), Insuman Rapid (a/b)
 - ❖ cynkowe: Insulinum semilente WO-S (b)
 - ✓ o przedł. dz., średnio długo dz. (1/6/24)
 - ❖ izofanowe (NPH): Insulinum isophanicum WO-S (b), Humulin N (a/b), Gensulin N (a/b), Insulatard HM (a/b), Insuman Basal (a/b)
 - ❖ cynkowe: Insulinum Lente WO-S (b), Humulin L (b), Monotard HM (b)
 - ❖ 2-fazowe – krystaliczne + izofanowe: Humalog Mix 25, 50
 - ✓ o przedł. dz., długo dz. (2/12/24)
 - ❖ cynkowe: Insulinum ultralente WO-S (b), Humulin U (b), Ultratard HM (b)
 - ❖ niecynkowe: Lantus (a) [glargin]
- dz. niep.:
 - ✓ hipoglikemia
 - S⁺ → głód, pobudzenie, osłabienie, poty, bladeść, tachykardia, ↑ RR, mydriaza, ↑ IOP
 - neuroglikopenia → niepokój, splątanie, niepamięć, omamy, mania; zab. mowy, widzenia, kurcze toniczno-kloniczne, ↑ odruchy głębokie, (+) objaw Babińskiego, utrata przytomności
 - wstrząs
 - ✓ pow. immunologiczne (obecnie b. rzadko)
 - ❖ uczulenia skórne: późne (swędzący rumień), wczesne msc. i uogólnione (pokrzywka, obrzęk Quinckego, wstrząs)
 - ❖ insulinooporność przedreceptorowa ← ab p/insulinowe
 - ❖ lipodystrofia – zaniki (odczyn imm.) i przerosty (efekt metaboliczny) podskórnej tkanki tłuszczowej w otoczeniu miejsc iniekcji
 - ❖ retencja H₂O, Na⁺ → obrzęki, nadwzroczność, NT
 - ❖ wazodylatacja → hipotensja ortostatyczna
- doustne leki p/cukrzycowe
- poch. sulfonylomocznika z gr. sulfonamidów – pozbawione dz. bakteriostatycznego i ↓ toksyczność
- mechanizm:
 - rec. SUR-1 → zamknięcie ATP-zal. kanałów K⁺ → depol. → otwarcie kanałów Ca²⁺ zal. od potencjału → ↑ Ca_i → ↑ egzocytoza pęcherzyków zaw. insulinę
 - ↑ glikogenogeneza wątrobowa
 - obwodowe wzmocnienie dz. postreceptorowego insuliny (glimepiryd)
 - dz. p/agregacyjne, fibrynolityczne, antyoksydacyjne (gliklazyd)
- SUR-2: kardiomiocyty, mięśniówka naczyń → ischaemic preconditioning; SUR-3: neurocyty (gliklazyd i glimepiryd wsk. przy współistniejącej MIC)
- silne wiązanie z białkami, metabolizm w wątrobie i w nerkach (wyj.: glikwidon)
- klasyfikacja:
 - ✓ I generacja: tolbutamid, chlorpropamid

- ✓ II generacja: glibenklamid (gliburyd), glipizyd (+GITS), gliklazyd (+MR), glikwidon
- ✓ III generacja: glimepiryd
- wsk.: NIDDM (leki II rzutu) ~ w skojarzeniu z małymi dawkami insuliny
- p/wsk.: uczulenie, IDDM, NIDDM wyrównana dietą lub innymi lekami (metformina, akarboza) / odpornej na poch. sulfonylomocznika / LADA / z dużym deficytem endogennej insuliny / ostre zakażenie / znieczulenie ogólne, cukrzyca ciężarnych, nefropatia cukrzycowa z PNN (wyj.: glikwidon)
- dz. niep.: hipoglikemia, uczulenia skórne (pokrzywka, osutka, rumień guzowaty, rozlane zap. skóry, fotoalergizacja), reakcja disulfiramowa (hamowanie DH aldehydu octowego)
- interakcje:
 - (+):
 - ← ↑ $T_{1/2}$ ← sulfonamidy, dikumarol, chloramfenikol, doksycyklina, RMP, nowobiocyna, fenyramidol, allopurinol, inh. MAO, anagoniści H_2 , alkohol
 - ← wypieranie z białek ← sulfonamidy, salicylany, NLPZ, fibraty, trimetoprim
 - ← inne ← salicylany, fibraty, allopurinol, propranolol, inhibitory ACE, alkohol
 - (-): ← GKS (kortyzol), diuretyki (pętłowe i tiazydy), β -mimetyki
- glinidy – repaglinid, nateglinid
- leki ↑ wydź. insuliny nie będące poch. sulfonylomocznika, inny punkt uchwytu, ↑↑ wybiórczość względem komórek β
- mechanizm: zamknięcie ATP-zal. kanałów K^+ → dalsze dz. j. w.
- metabolizm: repaglinid CYP3A4, nateglinid CYP3A4, 2C9 (20%)
- wsk.: NIDDM – gł. kontrola glikemii posiłkowej; ~ w skojarzeniu z metforminą
- p/wsk.: IDDM, cukrzycowe stany śpiączkowe, ciąża i laktacja, ch. wątroby i nerek
- dz. niep.: hipoglikemia
- interakcje: j. w.
- poch. biguanidu – fenyloetyloBG (fenformina), butyloBG (buformina), dimetyloBG (metformina)
- mechanizm:
 - ↑ glikoliza beztlenowa → ↓ ATP →
 - ↓ jelitowe wchłanianie glukozy
 - ↓ glukoneogeneza wątrobowa
 - ↑ dz. insuliny → ↑ tkankowa utylizacja glukozy
 - ↓ TG, cholesterol (dz. hipolipemizujące)
 - ↓ masa ciała
 - ↑ tPA
- nie wiążą się z białkami osocza i nie ulegają przemianom metabolicznym
- wsk.: NIDDM zwł. przy hiperinsulinizmie, nadwadze i zab. lipidowych; w monoterapii lub skojarzeniu z insuliną bądź zw. ↑ jej wydzielanie
- p/wsk.: niewyd. nerek / wątroby / krążenia / oddechowa, cukrzyca ciężarnych / ciąża z cukrzycą przedciążową, MI, niedrożność tt. kończyn dolnych, białaczka, zaaw. wiek (> 70 r. ż.), alkoholizm
- dz. niep.:
 - ✓ objawy nietolerancji: fermentacja niewchłoniętej glukozy → ZŻJ (brak łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka)
 - ✓ powikłania metaboliczne: kwasica mleczanowa → astenia → utrata przytomności
 - ✓ hipoglikemia (gł. przy terapii skojarzonej)
 - ✓ ↓ B_{12} , THF → anemia megaloblastyczna (rzadko), ↑ homo-Cys
- inhibitory α -glukozydazy – akarboza (maltoza + akarwiozyna)
- mechanizm: kompetycyjne hamowanie α -glukozydazy → ↓ hydroliza sacharydów i wchłanianie glukozy
- słabe wiązanie z białkami, nie podlega przemianom metabolicznym, brak interakcji
- wsk.:
 - ✓ NIDDM zwł. przy otyłości z hiper-TG; w monoterapii lub skojarzeniu z insuliną bądź zw. ↑ jej wydzielanie
 - ✓ IDDM – w skojarzeniu z insuliną
- p/wsk.: wiek do 18 r. ż., ciąża i karmienie, zab. trawienia i wchłaniania, duże przepukliny, zwężenie jelit
- dz. niep.: fermentacja → ZŻJ (wzdęcia, bóle brzucha, ↑ oddawanie gazów, biegunka)
- leki uwrażliwiające na insulinę – glitazony: troglitazon, pioglitazon, rizoglitazon
- mechanizm:
 - ✓ rec. akt. przez proliferatory peroksydomów (PPARs) + rec. X kwasu retinoidowego → modyfikacja transkrypcji białek i enzymów podlegających kontroli insuliny
 - ✓ adipocyty: PPAR- γ_2 → ↑ dojrzewanie preadipocytów (↑ pobieranie FFA i spichrzanie TG) → (+) metabolizm glukozy w wątrobie i mm.
 - ✓ wątroba / mm.: PPAR- γ → ↑ β -oksydacja, ↓ biosynteza TG → ↑ dz. insuliny, dz. p/miażdżycowe
- silne wiązanie z białkami osocza, metabolizm przez CYP2C8 (nie hamuje CYP3A4)
- wsk.: NIDDM z wyraźną insulinopornością i hiperinsulinemią (pacjenci otyli z z. metabolicznym) w monoterapii lub skojarzeniu z insuliną bądź zw. ↑ jej wydzielanie
- p/wsk.: wiek dziecięcy, ciąża i karmienie, uszk. wątroby, zastoinowa niewyd. krążenia, zab. Hematologiczne

- dz. niep.:
 - ✓ ↓ wskaźniki czerwonych krwinek (RBC, HGB, HTC), leukopenia ← mielodepresja
 - ✓ hiperwoleミア, ↑ masa ciała \ nasilenie
 - ✓ miokardium: ↑ EF, ↑ CO / oo. MIC, NT
 - ✓ uszk. wątroby

WITAMINY I MINERAŁY

- klasyfikacja witamin:
 - lipofilne: A, D, E, K, F
 - hydrofilne: B, C, P
- witamina A, retinol, akseroflól
 - prowitamina A = β-karoten → karotenaza (jelito, wątroba) → retinal → retinol
 - udział w fotorecepcji
 - ↑ wzrost fibroblastów → prawidłowy wzrost i różnicowanie nabłonków
 - ↓ TSH → ↓ T₄; wrażliwość tkanek na T₄
 - magazynowanie w komórkach Browicza – Kupffera wątroby ↔ transport we krwi w połączeniu z RBP
 - hipowitaminoza
 - ← ↓ podaż, zab. wchłaniania (↓ wchłanianie lipidów)
 - ← uszkodzenie wątroby (zap., marskość) i dróg żółciowych
 - niedowidzenie zmierzchowe (kurza ślepotą), rogowacenie nabłonków → xerophthalmia, owrzodzenia i rozpad rogówki, zap. dróg oddechowych, ZZJ (biegunki, zab. wydzielania sliny i sków trawiennych), ↑ rogowacenie mieszków włosowych, porowatość kości, zanik miazgi zębowej i zębiny, zab. OUN, uszk. ucha wewn.
 - preparaty (p.o., i.m.) – naturalne, syntetyczne, estry (octan, palmitynian)
 - wsk.: hipowitaminoza, ciąża i karmienie, wiek niemowlęcy, zap. śluzówek oskrzeli i innych narządów, kamica nerkowa, powierzchowne uszkodzenia tkanek (oparzenia, odmrożenia, trudno gojące się rany)
 - hiperwitaminoza → drażliwość, ↓ łaknienie, świąd, zmęczenie, wypadanie włosów, bóle kostne, hepatosplenomegalia, oczopląs, zab. neurologiczne, imitacja guza OUN (↑ ICP, bóle głowy, wymioty)
 - karoten → rozlane żółte zabarwienie skóry
- retinoidy – poch. wit. A
 - wiązanie z CRABP → transport do jądra → modulacja ekspresji genów
 - I generacja:
 - ✓ tretinoina (kwas trans-retinowy) – miejscowo w trądziku
 - ✓ izotretinoina (kwas cis-retinowy; ↓ toksyczność ale teratogenność) – trądzik guzowato – torbielowaty lub zlewający
 - ✓ adapalen – syntetyczny poliaromatyczny agonista jądrowego receptora dla kwasu retinowego, nie wiąże się z CRABP; dz. p/zap.; wsk. w trądziku
 - II generacja – etretinat, acetretina – wsk. w ciężkich postaciach łuszczycy i innych zab. rogowacenia (rogowiec, genodermatozy)
 - III generacja – arotinoidy – tazaroten (łuszczycyca plackowata), beksaroten (niektóre postaci ca skóry)
- witamina D – D₁ (mieszana), D₂ (ergokalcylferol), D₃ (cholekalcyferol), D₄, D₅
 - 7-dehydrocholesterol → UV, skóra → cholekalcyferol → 25-OH-D₃ → 1α-hydroksylaza kanalikowa → 1,25-(OH)₂-D₃ – kalcytriol
 - ↑ wchłanianie jelitowe Ca²⁺ i {P}
 - ↑ reabsorpcja kanalikowa Ca²⁺ i {P}
 - ↑ PTH → aktywacja osteoklastów / wiązanie Ca²⁺ w osteocytach (← krzywica)
 - hipowitaminoza → krzywica, osteomalacja
 - preparaty (p.o., i.m.) – wsk.: krzywica, osteomalacja, niedoczynność przytarczyc, tężyczka, ch. skóry
 - p/wsk.: mężczyźni, kobiety nie ciężarne, [Ca²⁺] ≥ 3 mM
 - ✓ dihidrotachysterol (p.o.) → ↑ długotrwałe znaczne ↑ Ca²⁺; wsk.: tężyczka, krwawienia, niektóre ch. skóry
 - ✓ kalcifediol – 25-OH-D₃; wsk.: krzywica z niedoczynnością przytarczyc, przewlekłymi ch. wątroby (zap., marskość), przy lekach p/padaczkowych, z PNN IV^o
 - ✓ kalcytriol
 - ✓ alfakalcidiol (p.o.) – 1α-OH-D₃; wsk.: zab. Ca²⁺{P} w przebiegu z. nerczycowego i przewlekłej sterydoterapii
 - ✓ kalcipotriol – 1,24-(OH)₂-cyklopropylo-D₃; wsk.: łuszczycyca (miejscowo)
 - 100 – 200 x słabszy wpływ na gospodarke Ca²⁺{P}
 - VDRE → hamowanie T_h + dz. antyproliferacyjne → normalizacja różnicowania keratynocytów
 - ✓ takalcitol – wsk.: łuszczycyca zwykła plackowata
 - hiperwitaminoza → ↑↑ Ca²⁺ →
 - ZZJ (↓ łaknienie, nudności, wymioty, bóle brzucha)
 - bóle głowy, drażliwość, zab. OUN zbliżone do śpiączki, nasilenie psychozy man. – depr.

- osteoliza
- ektopowe kalcyfikacje (nerki, żołądek, jelita, płuca, mm., naczynia, rogówka)
- ↑ ryzyko miażdżycy (dz. aterogenne)
- interakcje:
 - ↓ wchłanianie Ca^{2+} ← GKS, $\text{T}_{3/4}$
 - ↑ metabolizm D_3 ← poch. hydantoiny (fentyoina), fenobarbital
- witamina E, tokoferol – antyoksydant fazy lipidowej
- hipowitaminoza →
 - zab. układu rozrodczego: ♀ zab. zagnieżdżania jaja → poronienie / resorpcja martwego płodu
 - ♂ trwałe zab. spermatogenezy
 - degeneracja rogów A i P → zab. równowagi i koordynacji, porażenie wiotkie, dystrofia mm.
 - uszkodzenie miokardium
 - zab. hemopoezy → ↓ $\text{T}_{1/2}$ RBC → anemia
 - ↑ odporność komórkowa
- octan α -tokoferolu (p.o., i.m.) – wsk.: nawykowe poronienia, oligospermia, zaniki mm., niektóre anemie, stany spastyczne naczyń, kolegenozy, miażdżycy
- witamina K
 - kofaktor γ -karboksylazy → udział w syntezie cz. II, VII, IX, X, białka C i S oraz innych białek wiążących Ca^{2+} (osteokalcyna, osteopontyna, osteonektyna)
 - udział w glikozylacji białek
 - naturalne, wchłaniane z kwasami żółciowymi: K_1 (fitomenadion, filochinon), K_2 (← flora jelitowa)
 - syntetyczne: K_3 (menadion), K_4 (menadiol)
 - przyczyny hipowitaminozy:
 - ← deficyt pokarmowy (wcześnieiki, żywienie pozajelitowe, antybiotykoterapia)
 - ← ↓ wchłanianie (żółtaczka mechaniczna, przetoki żółciowe, z. złego wchłaniania)
 - ← zab. metabolizmu (ch. wątroby)
 - ← antagoniści (doustne antykoagulanty, przedładowanie wit. A)
- witamina F – egzogenne NNKT: linolowy, linolenowy, arachidonowy
- hipowitaminoza
 - zmiany skórne (suchość, szorstkość, wypadanie włosów, trądzik, wyprysk)
 - zab. nerkowe
 - bezpłodność
- preparaty – wsk. – ch. skóry: wypryski, uczulenia, łuszczyca, trądzik
- witamina C, kwas askorbinowy – antyoksydant fazy wodnej
- modulacja równowagi red-ox
- udział w reakcjach hydroksylacji: Pro do Hyp i Lys do Hyl (synteza kolagenu i ICM – przez to rozwój tkanek podporowych, gojenie ran i oporność naczyń na uszkodzenia), kwasu foliowego do folinowego, Phe do p-OH-Phe-Pyr, DA do NA
- udział w steroidogenezie kory nadnerczy
- redukcja Fe III → II: ↑ wchłanianie jelitowe Fe
- ↑ synteza hormonów tylnej cz. przysadki (ADH, OT)
- modulacja odpowiedzi immunologicznej (produkcja Ig, funkcja limfocytów T)
- ↑ Na^+ , urykemia
- hipowitaminoza: krwawienia, bóle stawowe, hyperkeratoza, xerophthalmia, suchość śluzówek, szkorbut
- hiperwitaminoza: hiperoksaluria, (↓ pH moczu →) wytrącanie moczanów i cytrynianów → kamica nerkowa
- witamina B₁, tiamina → MPT → DPT → TPT
- DPT: koenzym kompleksu oksydacyjnej dekarboksylazy α -ketokwasów (m. in. pirogronianu – niezbędna do metabolizmu węglowodanów)
- hipowitaminoza →
 - beri-beri:
 - typ mokry → obrzęki, wyniszczenie, zab. CVS
 - typ suchy → bóle, porażenia i zaniki mm., osłabienie odruchów
 - ↓ łaknienie, osłabienie mm., parestezja, ↓ RR, hipotermia
- preparaty:
 - ✓ chlorowodorek tiaminy (p.o., s.c, i.m.)
 - dz. niep.: bóle głowy, zab. oddychania, pokrzywka zapaść, i.v → potencjalnie letalny wstrząs tiaminowy (zatrzymanie oddechu i krążenia)

- ✓ kokarboksylaza (DPT) (s.c., i.m., i.v.)
wsk.: wspomaganie terapii glikozydami, śpiączka cukrzycowa, ch. zakaźne, zatrucie Pb, etanolem, barbituranami, nerwobóle
- ✓ klometiazol (p.o., i.m.) – dz. uspokajające, nasenne, p/drgawkowe
- ✓ sulbutiamina (p.o.) – objawowe leczenie stanów wyczerpania

- witamina B₂, ryboflawina – poch. alloksazyny
→ + {P} = FMN + AMP = FAD: czynne grupy flawoprotein → tkankowe enzymy redox (diaforazy, cytochromy)
→ widzenie zmierzchowe (dzięki fluorescencji przekształca krótsze fale świetlne na dłuższe, rejestrowane przez siatkówkę)
 - hipowitaminoza: ↓ wzrost, zab. skórne, uszkodzenie rogówki, łzawienie, owrzodzenia kąćków ust (zajady), świąd, nadwrażliwość na światło
 - preparaty (p.o., i.m.) – wsk.: zab. odżywiania, wiek dziecięcy, zab. wzroku, zap. spojówek, brak łąknienia, ogólne osłabienie, zajady, skurcze mm., profilaktycznie w ciąży i laktacji, zap. języka i śluzówki jamy ustnej, trądzik różowaty

- kwas pantotenowy (kwas pantoinowy + β-alanina)
→ CoA ↔ AcCoA: podstawowa rola w reakcjach acetylacji, w tym w metabolizmie węglowodanów
 - hipowitaminoza: zab. wzrostu, zwyrodnienie nn.-mm., niewydolność kory nadnerczy
 - preparaty – wsk.: powikłania pozółtaczkowe, PZO, ch. wrzodowa Ż/XII, ch. skóry, uszkodzenia rogówki
 - ✓ pantotenan wapnia (p.o., zewn.) – objawy hipokalcemii, stany alergiczne
 - ✓ dekspantenol (i.m., msc. w okulistyce)

- witamina B₆ – poch. pirydyny: pirydoksyna (pirydoksol), pirydokal, pirydoksamina
→ PLP stanowi koenzym dla transaminaz, dekarboksylaz i aldolazy Thr, przez co bierze udział m. in. w biosyntezie przekźników monoaminergicznych (dekarboksylaza DOPA, dekarboksylaza 5-OH-Trp, dekarboksylaza Glu) (→ dz. p/parkinsonowe L-DOPA)
 - hipowitaminoza ← deoksypirydoksyna, INH, cykloseryna, penicylina
→ ŻŻŻ (nudności, wymioty), uszk. skóry i śluzówek, zab. psychiczne, drgawki, zap. wielonerwowe, anemia, ogólne osłabienie
 - preparaty (p.o., parenteralnie) – wsk.: drgawki dziecięce przy wr. niedoborze dekarboksylazy Glu, wr. hipochromiczna anemia mikrocytowa przy deficycie syntazy ALA, ch. skóry (wyprysk, łojotok, przebarwienia poprodowe), stany nerwicowe, wymioty ciężarnych, zab. neurologiczne w terapii INH:
izonikotynian hydrazyny (INH) + pirydoksal → H₂O + hydrazon pirydoksalu → eliminacja z moczem

- witamina PP – kwas nikotynowy i jego amid (nikotynamid) (niacyna)
→ nikotynamid wchodzi w skład NAD⁺, NADP⁺, kohydrogenaz I – III
 - hipowitaminoza → pelagra:
 - zab. skórne: symetryczne stany zap. gł. odkrytych cz. ciała, zap. śluzówek jamy ustnej i języka
 - zab. nerwowe: bezsenność, bóle głowy, zab. pamięci, depresja, urojenia → samobójstwo
 - ŻŻŻ: brak łąknienia, nudności, wymioty, biegunka
 - porfiryndria
 - kacheksja
 - preparaty (p.o., s.c., i.m.) – wsk.: encefalopatia alkoholowa, wazodylatacja w tym wieńcowa, dz. hipolipemizujące

- witamina H, biotyna – składnik karboksylaz

- witamina B₁₂: cyjano-, hydrokso-, metylo-, deoksyadenozylkobalamina
→ koenzymy w transporcie grup C₁ i syntezie DNA
→ metylkobalamina – tworzenie Met z homo-Cys
→ deoksyadenozylkobalamina – izomeryzacja metylomalonylo-CoA (MMA) do sukcyndlo-CoA
 - komórki okładzinowe dna i trzonu żołądka → cz. wewnętrzny Castle'a (IF) → tw. kompleksu z B₁₂ → wchłanianie gł. w jelicie krętym → rozpad kompleksu, rozkład IF, transport B₁₂ do krwi → wiązanie przez TC I – III (gł. II (β-globulina) ← makrofagi, hepatocyty, enterocyty, I, III ← granulocyty) → wiązanie z receptorami układu czerwonoekrwinkowego
 - diagnostyka:
 - ✓ stężenie w osoczu: 300 ± 100 pM
 - ✓ wchłanianie (test Schillinga): 11 – 30 %
 - ✓ wydalanie MMA po obciążeniu Met: 6 ± 4 mg/d
 - deficyt ← dieta jarska, ↓ IF (anemia złośliwa Addisona – Biermera), ch. i resekcje jelit, wrodzony niedobór TC II, zab. krążenia wewnątrzwałtrobowego
 - anemia megaloblastyczna
 - demielinizacja i degradacja sznurów rdzenia
 - zap. śluzówek

- preparaty (i.m., s.c, p.o.)
 - ✓ hydroksykobalamina (odtrutka na cyjanki)
 - ✓ cyjanokobalamina
- kwas foliowy, kwas pteroiloglutaminowy (Pte-Glu)
- folian → reduktaza folianowa (-) trimetoprim → DHF = FH₂ → reduktaza DHF (-) MTX → THF, FH₄
- macierzysty związek folianów (folanów), będących koenzymami w transporcie grup C₁
- deficyt
 - ← ↓ podaż (noworodki, alkoholicy, marskość wątroby)
 - ← ↓ wchłanianie (zespoły złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego)
 - ← ↑ zapotrzebowanie (ciąża, zakażenia, przewlekła anemia hemolityczna, ca, stosowanie DTA)
 - ← zab. metabolizmu THF (MTX, trimetoprim, chloramfenikol, pirymetamina, leki p/drgawkowe)
 - ↓ synteza dTMP → ↓ synteza DNA → anemia megaloblastyczna
 - krwotoczne zap. pęcherza moczowego
 - zab. rozwojowe (rozszczerpy kanału kręgowego, przepuklina oponowo – rdzeniowa)
- preparaty: kwas foliowy (p.o.), kwas folinowy (i.m.)
wsk.: niektóre wr. zab. metaboliczne, profilaktyka zab. cewy nerwowej u płodów, farmakoterapia zaburzająca metabolizm THF
- interakcje:
 - ↓ dz. p/drgawkowe fenobarbitalu, fenytoiny i primidonu
 - ↓ dz. p/bakteryjne trimetoprimu (i przez to kotrimoksazolu)
- preparaty multiwitaminowe:
 - B complex: B_{1/2/6}, PP, H, kwas pantotenowy (p.o., i.m.)
 - A + E – ch. mięszone wątroby, zmiany miażdżycowe, nadczynność tarczycy
 - Multivitaminum: A, B, C, D, E
 - Vitaral: j. w. + B₁₂, kwas foliowy, Fe, Mn, F, Mg, Zn, Mo, Cu, K, Co
 - Methiovit: B_{1/2/6/12}, E, H, PP, pantotenian wapnia, kwas foliowy, Met, cytrynian choliney
- gospodarka wapniowa
 - parathormon (PTH) ← Ca²⁺
 - ↑ cAMP → aktywacja osteoklastów \
 - ↑ nerkowa 1α-hydroksylaza | → ↑ Ca²⁺
 - ↓ kalcuria /
 - ↑ fosfaturia → ↓ {P}
 - ↑ ALP
 - ✓ niedobór → tężyczka
 - ✓ nadmiar → wapniowa kamica nerkowa
 - kalcytonina (CT α-δ) (s.c., i.m., i.v.) ← komórki C tarczycy, przytarczycy, grasica ← ↑ Ca²⁺
 - ↑ PDE (← (-) teofilina) → ↓ cAMP → ↓ osteoklasty, ↑ osteoblasty → ↓ uwalnianie Ca²⁺ z kości, ↓ kalcuria, ↓ magnezuria, ↓ wydalanie Hyp
 - ↑ biosynteza β-endorfiny → dz. p/bólowe
 - ✓ wsk.: pierwotna nadczynność przytarczyc, zatrucie wit. D, patologie kości (osteoklastoma, meta npl, ch. Pageta, dystrofia Sudecka), kamica wapniowa, osteoporoza, świeże złamania kręgow, idiopatyczna hiperkalcemia
 - ✓ dz. niepożądane: uczucie gorąca i/lub mrowienia, synteza ab i alergię skórne, ZZJ (nudności, wymioty, biegunki), zab. rytmu, objawy ośrodkowe (bezsensowność, zawroty głowy), zab. smaku i słuchu, poliuria
 - bisfosfoniany (p.o., i.v.) – kwas etidronowy, pamidronowy, aldronowy, klodronowy, ibandronowy, rizedronowy, zaledronowy
 - tworzy kompleksy wieloogniskowe w obecności metali (m. in. Ca²⁺)
 - ↓ osteoklasty
 - ✓ wsk.: hiperkalcemia (w skojarzeniu z CT)
 - ✓ p/wsk.: uszkodzenie nerek, ciąża i laktacja, stany zap. p. pok., dojrzewanie
 - ✓ dz. niepożądane: ZZJ (biegunki, nudności, wymioty), ↓ zrastanie kości, a nawet złamania
 - witamina D₃ → ↑ Ca²⁺
 - tiazidy → ↑ Ca²⁺
 - sole Ca²⁺ – p.o.: cytrynian, glukonian, mleczan, dobesylan; i.v.: glukobonian, chlorek
wsk.: osteoporoza, krzywica, osteomalacja, niedoczynność przytarczyc, ciąża i laktacja, zatrucie metalami ciężkimi i Mg²⁺
 - hormony
 - ✓ estrogeny – walerianian estradiolu, estriol, dienestrol, 17β-estradiol (plastry)
 - ✓ androgeny
 - ✓ sterydy anaboliczne
wsk.: wyniszczenie, odleżyny, złamania, osteoporoza
p/wsk.: ch. wątroby, NT, ch. prostaty

- gospodarka żelazowa
- ferroproteiny i hemoproteiny: hemoglobina, mioglobina, cytochromy, oksydaza cytochromowa, katalaza, peroksydaza, oksydaza ksantynowa, dehydrogenaza bursztynianowa
- parametry diagnostyczne:
 - ✓ poziom Fe w osoczu: 9 – 31,3 μM (50 – 175 $\mu\text{g}/\text{dl}$)
 - ✓ całkowita i utajona zdolność wiązania Fe (TIBC, UIBC); TIBC: 44,7 – 73,4 μM (250 – 410 $\mu\text{g}/\text{dl}$)
 - ✓ wysycenie transferyny: 20 – 55 %
 - ✓ wchłanianie jelitowe
 - ✓ rzadziej: stężenie ferrytyny, wydalanie Fe z moczem, kinetyka Fe radioaktywnego, stężenie rozp. receptora transferyny, stężenie protoporfiryny cynkowej w RBC
- niedobór Fe ← krwawienia (z p. pok., miesięczne), niedobór w diecie, ciąża i laktacja
→ anemia mikrocytowa hipochromiczna
- preparaty Fe – p.o.: bursztynian, fumaran, glukonian, glutaminian, mrówczan, siarczan, siarczan bezwodny; i.v.: cukrzian + wodorotlenek + glukonian
 - ✓ najlepsze wchłanianie na czczo, najlepsza tolerancja bezpośrednio po posiłku
 - ✓ podawanie największych tolerowanych dawek do czasu wyrównania anemii (2 – 3 m-ce) → uzupełnienie rezerw tkankowych (3 – 6 m-cy)
 - ✓ dz. niepożądane:
 - p.o.: ZŻJ (↓ łaknienie, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia)
 - i.m.: ból i naciek w miejscu wstrzyknięcia, długotrwałe przebarwienia skóry, powiększenie węzłów pachwinowych
 - i.v.: bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie / zblednięcie skóry, tachykardia, ↓ RR, poty, wymioty, bóle brzucha, dreszcze, gorączka, duszności, sinica
 - ✓ p/wsk.: gorączka, alergia, ch. nerek i/lub wątroby
- nadmiar Fe ← pierwotna hemochromatoza, hemosyderoza potransfuzyjna, zatrucie preparatami Fe
→ przebarwienia skóry, marskość wątroby, cukrzyca, NS, niewydolność gr. wydz. zewnętrznego, artropatia
- związki chelatujące Fe – deferoksamina (p.o., s.c., i.m., i.v.)
 - ✓ dobrze chelatuje Fe ferrytyny i hemosyderyny, słabiej transferyny, zaś w ogóle nie wiąże Fe hemoglobiny i cytochromów
 - ✓ zalecana jednoczesna suplementacja wit. C
 - ✓ wsk.:
 - ❖ hemosyferoza potrasfuzyjna (← przewlekła anemia hemolityczna, aplastyczna, inna, talasemie)
 - ❖ samoistna hemochromatoza przy p/wsk. do upustów krwi
 - ❖ porfiria skórna późna
 - ❖ ostre zatrucie Fe
 - ❖ przeładowanie Al^{3+} u chorych dializowanych
 - ❖ diagnostyka patologicznego gromadzenia Fe^{2+} i Al^{3+}
 - ❖ wskazanie laboratoryjne: Fe > 500 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (90 μM), obecność wolnego Fe, ferrytyna > 1000 $\mu\text{g}/\text{l}$
 - ✓ dz. niepożądane: ↓ RR (szybkie i.v.), zab. wzroku i słuchu, ↓ wzrost u dzieci, czerwonobrunatne zabarwienie moczu, ból mm. w miejscu wstrzyknięcia, zaćma podtorebkowa (≥ 10 lat)

PODSTAWY NEUROPSYCHOFARMAKOLOGII

- neuroprzekazniki (neuromediatory) i neuromodulatory:
- aminy: ACh, NA, DA, 5-HT, A, H, GABA, Gly, Glu
- peptydy: enkefaliny, endorfiny (END), PS, neurotensyna, somatostatyna (SRIH)
- NA – szlaki wstępujące > zstępujące rozpoczynające się w obrębie pnia mózgu
- szlaki NA:
 - ✓ szlak grzbietowy – neurony jądra msc. sinawego w grzbietowej cz. mostu → kora mózgu, mózdzku i hipokampa, podwzgórze, jądro migdałowe; znaczenie: cz. bioelektryczne kory, procesy snu i czuwania, reg. koncentracji i uwagi, procesy uczenia się i pamięci
 - ✓ szlak brzuszny – neurony bocznej cz. nakrywki mostu (A_5 , A_7) → m. in. podwzgórze; czynność: reg. cz. hormonalnych podwzgórza, cz. ruchowych, łaknienia, procesów uczenia się
 - ✓ istota szara okołokomorowa podwzgórza
- funkcje:
 - ✓ reg. snu i czuwania → desynchronizacja (aktywacja) kory → fale czynnościowe $\uparrow f$ $\downarrow A$
 - ✓ neurony kory i układu limbicznego – udział w patogenezie ch. psych., zwł. depresji endogennej
 - ✓ szlak grzbietowy → pobudzenie psychoruchowe char. dla z. abst. po opioidach
 - ✓ neurony NA podwzgórza ← pobudzenie w wyniku stresu
 - ✓ gł. brzuszne → ↓ ACTH, ↑ GH
- metabolizm:
 - ✓ anabolizm jak w neuronach ObUN (NA →(-)→ hydroksylaza Tyr)

- ✓ katabolizm: MOPEG, VMA
MOPEG = glikol 3-metoksy-4-hydroksyfenolowy – wydalanie z moczem odzwierciedla aktywność neuronów NA (↓ w depresji endogennej)
- ✓ uwalnianie do szczeliny → zwrotny wychwyt neuronalny (ang. reuptake), COMT
- ✓ wewnątrz neuronu: katabolizm przez MAO
- rec.:
 - ✓ α_1 – postsyn.
 - ✓ α_2 – pre-/postsyn.; autoreceptory α_2 → ↓ uwalnianie NA, ↓ funkcje neuronów NA; zw. pob. aurorec. α_2 → dz. uspokajające, ↓ akt. ruchowa, ↓ aktywacja OUN
- interakcje: neurony NA ←
 - ✓ ←(-): neurony GABA, enkefality
 - ✓ ↔(-)↔ neurony 5-HT (reg. snu i czuwania, napędu ruchowego, emocji, nabywanie odruchów war.)
- modulacja farmakologiczna:
 - ✓ LPD → ↑ dz. synapt. NA
 - ✓ neuroleptyki → antagonizm α → dz. uspokajające
 - ✓ psychostymulanty (np. amfetamina) → ↑ przekąźnictwo NA-erg.
 - ✓ nasenne → ↓ cz. neuronów NA
- DA
- szlaki DA:
 - ✓ szlak nigrostrialny (część układu pozapiramidowego) – neurony istoty czarnej (A_8, A_9) → prążkowie, gł. jądro ogoniaste; funkcja: reg. procesów ruchowych: napędu ruchowego, koordynacja i napięcie mm. (tonus)
ch. Parkinsona – zwyrodnienie szlaku, ↓ DA w prążkowie ← zab. równowagi DA, ACh, GABA, Glu
płasawice – przewaga DA nad innymi układami
 - ✓ szlak mezolimbiczny (mezokortyczny) – neurony śródmózgowia (A_{10}) → układ limbiczny (gł. jądra przegrody) i kora; funkcja: reg. procesów ruchowych i emocjonalnych (układ nagrody)
 - ✓ szlak guzowo-lejkowaty → ↑ PIF → ↓ PRL
- metabolizm: katabolizm do HVA, MTA, DOPAC
- rec.:
 - ✓ grupa D_1 ($D_{1,5}$) → (+) AC → ↑ cAMP; postsynapt.; D_1 → (+) kanały Ca^{2+} , dz. na przytarczycę
fenoldopam → agonizm $D_{1,5}$
 - ✓ grupa D_2 ($D_{2,3,4}$) → (-) AC → ↓ cAMP, (-) kanały Ca^{2+} , (+) kanały K^+ (D_2)
→ pob. motoryczne i emocjonalne, stereotypie
 D_2 – w układzie pozapiramidowym, → ↓ PRL; bromokryptyna → agonizm D_2
 D_3 – gł. w układzie limbicznym, → reg. procesów emocjonalnych
 $D_{2,3}$ – autorec. hamujące; raklopid → antagonizm $D_{2,3}$
 D_4 – w korze czołowej; klozapina → antagonizm D_4
 - ✓ agonizm rec. D → ↑ GH
 - ✓ rec. D opuszki → odruch wymiotny
 - ✓ obwodowe (DA_1, DA_2) → wazodylatacja
- interakcje:
 - szlak nigrostrialny: istota czarna zbita →
→ GABA, ENK, ACh → (-) D_1 (prążkowie) → (+) GABA → (-) gałka biała
→ Glu → (+) D_2 (prążkowie) → (-) GABA → (-) gałka biała
- modulacja farmakologiczna:
 - ✓ leki p/parkinsonowe, psychostymulanty i środki uzależniające (kokaina, amfetamina, opoidy, etanol) →
↑ przekąźnictwo DA (m. in. ↑ uwalnianie) / agoniści DA (np. apomorfina) → pobudzenie ruchowe i stereotypie
 - ✓ neuroleptyki → antagonizm D →
→ ↑ PRL → ginekomastia
→ układ limbiczny → osłabienie emocji, w tym agresji
→ ↓↓ napęd ruchowy, zmiana tonusu, ew. katalepsja
- 5-HT
- katabolizm do: HIAA (PMR i mocz), 5-OH-tryptofol, 5-metoksytryptofol, kwas 5-metoksyindolowy
- szlaki – neurony środkowych cz. pnia (jądra szwu):
 - ✓ jądro środkowe szwu → struktury korowe i limbiczne (hipokamp)
 - ✓ jądro grzbietowe szwu → prążkowie, kora, ciało migdałowe
 - ✓ jądro wielkie szwu
- znaczenie: hamowanie w reg. cz. OUN, mech. snu i czuwania (→ synchronizacja → sen wolnofalowy i paradoksalny), procesy emocjonalne, pobudzenie ruchowe, łaknienie, popęd płciowy, modulacja percepcji bólu melatonina → reg. rytmów dobowych i snu, hamowanie dojrzewania płciowego
- rec.:
 - ✓ $5-HT_{1A,B,D,E}$ → (-) AC → ↓ cAMP
 $5-HT_{1A}$ → reg. ACTH, dz. psychodysleptyczne (halucynogenne);
agoniści (buspiron, ipsapiron) → dz. p/łękowe; flesinokson → dz. LPD; pindolol → antagonizm
 $5-HT_{1A,B,D}$ – autorec.

- ✓ 5-HT_{2A,C} → (+) IP₃/DAG → ↑Ca²⁺ → interakcje z neuronami DA (wzajemny antagonizm)
α-metylo-5-HT → agonizm 5-HT_{2A,C}; ritanserna, ketanseryna → antagonizm 5-HT_{2A}; mesurelgina → antagonizm 5-HT_{2C}
- ✓ 5-HT₃ → (+) kanały kationowe → pobudzenie wielu układów
α-metylo-5-HT → agonizm 5-HT₃; ondansetron, tropisetron → antagonizm 5-HT₃
- ✓ 5-HT₄ → (+) AC → ↑ cAMP → regulacja perystaltyki p. pok.
- ACh
 - neurony ACh-erg. – rozsięte m. in. w szlaku limbicznym (przegroda ↔ hipokamp), prążkowie, podwzgórze, kora i pień mózgu
 - znaczenie: zw. z aktywnością ruchową (układ pozapiramidowy – antagonizm ACh / D w prążkowie), emocjami, reg. snu i czuwania (w tym sen paradoksalny), procesami uczenia się i pamięci
 - rec. ośrodkowe: N_n, M₁
 - modulacja farmakologiczna:
 - ✓ antagoniści M (cholinolityki) → p/parkinsonowe, neuroleptyki, p/depresyjne
 - ✓ cholinomimetyki → p/ch. otępiennym, np. ch. Alzheimera
- H
 - znaczenie:
 - ✓ podwzgórze: wpływ na wydz. ADH i udział w termoreg.
 - ✓ hamowanie neuronów korowych, ↓ przekaźnictwo w spoidle wielkim
 - rec.:
 - ✓ H₂ – presyn. na neuronach NA (→ ↓ wydz. NA)
 - ✓ H₃ – autorec. hamujące (→ ↓ wydz. H)
 - farmakologia: neuroleptyki, TLPD → antagonizm H₁ → dz. uspokajające
- γ-aminomaślan (GABA)
 - znaczenie i rozmieszczenie:
 - ✓ powszechnie uznawany za gł. neurotransmitter hamujący
 - ✓ lokalizacja: mózdzek, prążkowie, istota czarna, istota biała okołowodociągowa
 - ✓ tw. gł. sieć interneuronów modulujących czynności innych układów:
 - # prążkowie (hamowanie presyn. uwalniania D),
 - # istota czarna (gałka biała → hamowanie neuronów D),
 - # rdzeń kręgowy (hamowanie presyn. mononeuronów rogów A oraz neuronów ruchowych),
 - # hipokamp (hamowanie neuronów piramidowych – mech. hamowania zwr.),
 - # mózdzek (→ (-) GABA-erg. komórki piramidowe kory mózdzku = k. Purkiniego)
 - metabolizm:
$$\begin{aligned} \text{Gln} + \text{ATP} &\rightarrow \text{Glu} + \text{ADP} + \text{NH}_3 \\ \text{Glu} &\rightarrow \text{dekarboksylaza Glu, PLP} \rightarrow \text{GABA} + \text{CO}_2 \\ \text{GABA} + \alpha\text{-KG} &\rightarrow \text{AT, PLP} \rightarrow \text{aldehyd bursztynowy} + \text{Glu} \\ \text{aldehyd bursztynowy} + \text{NADH} + \text{H}^+ &\rightarrow \gamma\text{-OH-maślan} + \text{NAD}^+ \\ \text{aldehyd bursztynowy} + \text{NAD}^+ &\rightarrow \text{bursztynian} + \text{NADH} + \text{H}^+ \\ \text{bursztynian} &\rightarrow \text{TCA} \rightarrow \alpha\text{-KG} \end{aligned}$$
 - farmakologia:
 - ✓ agoniści / ↑ wydz. GABA → leki zwiotczające (baklofen), dz. uspokajające, nasenne, p/drgawkowe
 - ✓ ↓ katabolizm GABA (aminohydroksyoctan) → dz. p/drgawkowe
 - ✓ ↓ synteza GABA (tiosemikarbazyd, 3-merkaptopropionian) → ↓ próg drgawkowy
 - ✓ anksjolityki → mod. przekaźnictwa GABA-erg.
 - rec.:
 - ✓ GABA-A – rec. jonotropowy (kanał Cl⁻), pentamer αβγδσ (α – wiązanie BDZ, β – wiązanie GABA i agonistów (np. muscinol), γ – aktywacja rec.; ponadto wiąże barbiturany, zw. pobudzające i drgawkotwórcze – odwrotni agoniści GABA-A/BDZ: TBPS (butylobiscyklofosfotonian), buskukulina, pikrotoksyna)
 - ✓ rec. BDZ – α_xβ₂γ_x
 - ❖ wr. na diazepam
 - # typ I (α₁β₂γ₂) – duże pow. do poch. triazolopirydazyny
 - # typ II (α₂βγ, α₃βγ, α₅βγ) – małe pow. do poch. triazolopirydazyny
 - # wr. na zolpidem (α₁β_xγ₂, α₂β₁γ₂, α₃β₃γ₂)
 - # niewr. na zolpidem (α₁β_xγ₃, α₅β₃γ₃, α₅β₃γ₂)
 - ❖ niewr. na diazepam – zaw. α₄ / α₆
 - ❖ rec. BDZ I – mózdzek, kora mózgowa; sel. pełny agonista – zolpidem
 - ❖ rec. BDZ II – hipokamp, prążkowie, rdzeń kręgowy, kora mózgowa
 - ❖ agoniści niesel.: diazepam, midazolam, flunitrazepam
 - ✓ GABA-B – rec. metabotropowy zw. z białkiem G → (-) AC → ↓ cAMP, (+) kanały K⁺ → hamowanie neuronów → ↓ uwalnianie DA i NA
→ akt. PLA₂ → → ↑ prostanoidy

rec.	GABA-A	GABA-B
agonista	GABA, muscinol	GABA, baklofen
antagonista	bikukulina	saklofen
mechanizm	(+) kanały Cl ⁻	↓ AC, (+) kanały K ⁺ , (-) kanały Ca ²⁺
lokalizacja	UN, trzustka, przysadka	UN

- Gly
- w rdzeniu kr.: hamowanie motoneuronów rogów A (dz. znoszone przez strychninę → drgawki)
- pozytywny modulator rec. NMDA (niewr. na strychninę)
- etanol pobudza rec. glicynowe
- aa pobudzające: Glu, Asp
- lokalizacja: kora mózgu, prążkowie, hipokamp, węchomózgowie, mózdzek, rdzeń kr.
- dz.: → depol → potencjał pobudzający (→→→ ↑ cz. bioelektryczna)
→→→→ długotrwałe (+) kanałów Ca²⁺ zal. od potencjału → blok depolaryzacyjny i degeneracja neuronów (ciał kom., dendrytów i zakończeń aksonów); dz. takie nasilają ekscytotoksyczne kwasy: kainowy, ibotenowy i chinolinowy (metabolit Trp) – biorą one udział w patogenezie padaczki, HD, AD, ch. Parkinsona, uszk. UN w przebiegu hipoksji lub hipoglikemii
- rec.:
 - ✓ NMDA (dla N-Met-D-Asp); antagoniści → ↑ przewodność D (→ dz. p/parkinsonowe), dz. anksjolityczne, p/drgawkowe, cytoprotekcyjne (intoksykacja, hipoksja)
 - ✓ AMPA / kwas kainowy (poch. izoksazolopropionianu)
 - ✓ kwiskwalinowe
 - ✓ mGLUR – rec. metabotropowe dla Glu
- neuropeptydy
- wyst. gł. w obrębie neuronów peptyderygicznych i pełnię gł. funkcje neuromodulatorów (zmiana przewodności w synapsie, gdzie neurotransmiterem jest inny związek, poprzez presyn. wpływ na uwalnianie transmittera bądź postsyn. wpływ na wr. rec.)
- ADH i OT (9aa)
 - ✓ produkty kom. neurosekrecyjnych podwzgórza; obecne ponadto w: jądrze msc. sinawego, istocie szarej okołokanałowej, istocie czarnej
 - ✓ ADH
→ ↑ uwalnianie NA w synapsach grzbietowego szlaku jądra msc. sinawego
→ ↑ uwalnianie D w układzie mezolimbicznym i nigrostrialnym
→ ↑ utrwalanie śladu pamięciowego (konsolidacja) (← (-) OT)
- TRH i MIF (3aa)
 - ✓ gł. w podwzgórzu; TRH → ↑ TSH, PRL; MIF → ↓ MSH
 - ✓ obecne w: układzie limbicznym, prążkowie, TRH dodatkowo w pniu mózgu, rdzeniu p. i kr.
 - ✓ dz.:
TRH → ↑ uwalnianie D i NA \ dz. D-mimetyczne, (+) dz. agonistów D
MIF (TRH, 5-HT₁) → ↑ wr. rec. D /
- CCK (8aa C fragment CCK obwodowej 33/38aa)
 - ✓ obecna w: korze mózgu, prążkowie (↑ w HD), hipokampie, podwzgórzu, przegrodzie, D-erg. jądrach brzusznej cz. nakrywki
 - ✓ dz.:
→ ↓ uwalnianie i metabolizm D; dz. kataleptogenne; ↑ rec. D w prążkowie (←←← neuroleptyki)
→ ↓ przyjmowanie pokarmów (← neuroleptyki)
→ dz. lękotwórcze, udział w patogenezie ch. lękowych, depresji i schizofrenii (↑ w jądrach migdałowych, hipokampie i korze skroniowej)
- PS (11aa)
 - ✓ obecna w OUN, AUN, rdzeniu k. (udział w przekazywaniu impulsów czuciowych na poziomie I neuronu), gł. w układzie nigrostrialnym, limbicznym i podwzgórzu
 - ✓ reg. układu pozapiramidowego (↑ akt. bioelektryczna neuronów istoty czarnej, ↑ uwalnianie D w jądrze ogoniastym)
- endogenne peptydy opioidowe
- endorfiny (β > α, γ), enkefaliny (Le, Me), dynorfiny (A, B, 1-8), neoendorfiny (α, β)
- synteza:
 - ✓ cz. gruczołowa przysadki: POMC →
→ ACTH, α-MSH
→ β-LPH → γ-LPH, β-END (gł. w jądrze łukowatym podwzgórza, w istocie szarej wzdłuż ścian komory III)
 - ✓ nadnercza: pro-ENK-A →
→ peptyd F → 3 Me (met-ENK, 5 aa; podwzgórze, inne cz. OUN i tkanki obwodowe)
→ peptyd E, Me, Le
 - ✓ podwzgórze: pro-ENK-B → α/β-NEO, DYN A/B/1-8, 3 Le
- znaczenie:
→ dz. p/ból., podobnie jak opioidy egzogenne:

↓ pobudzenie komórek istoty szarej okołokomorowej w odp. na bodźce bólowe

akt. zstępujących rdzeniowych neuronów 5-HT-erg. → tonicznie hamujący wpływ na cz. neuronów czuciowych rogów P

krótkie interneurony ENK-erg. → hamowanie transmisji czuciowej w istocie galaretowatej rogów P poprzez ↓ uwalniania PS (neurotransmitter I neuronu drogi czuciowej)

→ dz. p/lękowe, reg. hormonalnej odp. na stres

→ hamujący wpływ na procesy uczenia się

→ ↓ RR

➤ rec. opioidowe:

μ (morfina) ← wybiórcze: END

μ > δ → dz. p/ból., wzmocnienie poz. → → uzależnienie

κ (cyklazocyna) – zw. z wł. awersyjnymi opioidów

σ (N-allilnormetazocyna; obecnie nie zal.) → dz. psychotropowe

➤ opioidy – zw. endo- i egzogenne wiążące się z rec. opioidowymi

POMC → END-α/β → μ, σ

pro-ENK → Me, Le → μ, σ, δ

pro-DYN → DYN-A/B, NEO-α/β → gł. κ

rec.	agoniści	antagoniści (nalokson, naltrekson – wszystkie rec.)
μ	morfina, sufentanył, DAMGO	β-flunaltreksamina
δ	ENK (niesel.) i analogi, np. D-Ala/Glu – deltorfina	naltrindol, D-Ala, Leu, Cys-ENK
κ	tifluadom, poch. benzomorfanu, np. etylocyklazocyna (niesel.)	nor-binaltorfimina, poch. benzomorfanu (niesel.)

peptydy OUN	TRH	LH-RH	CCK	PS	END/ENK	ANG-II	ADH/OT	neurotensyna	somatostatyna	VIP
lokalizacja w neuronach	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
uwalnianie z neuronów	+	+	?	+	+	?	+	?	+	?
wpływa na neurony	-	-	+/-	+	+/-	+	-	?	-	?

• adenozyzna

➤ dz.:

→ toniczne hamowanie pobudliwości neuronów (modulator czynności OUN)

→ dz. uspokajające p/drgawkowe, nasenne

→ ↑ błonowy transport Ca²⁺ niezal. od A_{1/2}

➤ rec.:

✓ postsyn. → hiperpolaryzacja, ↓ cz. bioelektryczna

✓ presyn. → mod. uwalniania ACh, D, NA, 5-HT, Glu, GABA

✓ A₁ → ↓ AC ↑ ← A₂ (adenozyzna ma większe pow. do A₁)

➤ dz. znoszone przez metyloksantyny (antagoniści → pobudzenie ośrodkowe)

• podstawowe czynności OUN, patologia i farmakologia

➤ procesy snu i czuwania

✓ gł. rola regulacyjna – twór siatkowaty

✓ EEG:

❖ stan czuwania – fale czynnościowe ↓A ↑f

❖ „odprężone” czuwanie – obecne skupienia fal ↑A ↓f

❖ sen w fazie wolnofalowej (SEM₁₋₄) – stopniowe narastanie w/w

❖ sen w fazie paradoksalnej (REM) – rytmy podobne do stanu czuwania, hipotonia, wyraźne marzenia

senne

✓ struktury NA-erg. (szlak grzbietowy NA, jądro msc. sinawego) → desynchronizacja w fazie czuwania

zw. ↑ przeżywalność NA-erg. (amfetamina, L-DOPA, LPD), cholinomimetyki (fizostygmina) → pobudzenie i bezsenność

✓ neurony 5-HT → sen wolnofalowy (synchronizacja)

5-OH-Trp → dz. nasenne

cholinolityki (atropina, hioscyyna) → synchronizacja EEG

- ✓ dz. leków nasennych: sen niefizjologiczny ← ↓ pobudzenie i ↑ hamowanie w OUN ←
← modulacja metabolizmu neuronów ← m. in. barbiturany
← ↑ cz. układów hamujących ← ↑ dz. rec GABA ← BDZ, barbiturany, etanol
- ✓ faza REM – kilka razy w ciągu nocy, co 60 – 90 min., średnio po 20 min., ok. 20 % całego snu
↓ ← amfetamina, LPD, nasenne > anksjolityki, neuroleptyki
↑ ← psychodysleptyki (LSD), rezerpina
- czynności motywacyjno-popędowe i emocje
- ✓ łaknienie – zw. w neuronami NA i 5-HT podwzgórza; pragnienie – zw. z neuronami ACh
← leki ↑ przewodnictwo NA i 5-HT ↓ łaknienie i uczucie pragnienia
- ✓ termoregulacja – zw. gł. z neuronami NA i 5-HT podwzgórza
(-) → ↓ T: barbiturany, morfina, niektóre neuroleptyki
(+) → ↑ T: leki ↑ przewodnictwo NA
- popędy awersyjne – reakcje lękowe i agresywne
- ✓ lęk ← (+): NA, 5-HT; (-): GABA, END, anksjolityki ((+) GABA)
- ✓ agresja ← (+): katecholaminy; (-): 5-HT > GABA; ponadto reg. ACh i peptydy
- odruchy warunkowe, pamięć i uczenie się
- ✓ odruchy klasyczne (typ I) – wzmocnienie bodźca warunkowego
- ✓ odruchy instrumentalne (typ II) – wzmocnienie reakcji
- ✓ zjawisko wzmocnienia – zw. z procesami kojarzenia, emocji, pamięci, układami kary i nagrody
- ✓ nabywanie odruchów warunkowych
(+): cholinomimetyki, NA (α_1)
(-): cholinolityki (atropina, hioscyna), ch. Alzheimera (↓ ACh)
- ✓ neuroleptyki (np. CPZ) → procesy kojarzenia
- ✓ pamięć krótkotrwała ↔ układ limbiczny, zwł. hipokamp ↔ Glu, Ca^{2+}
- układ nagrody – neurony katecholaminerg., gł. D-erg., tworzące szlak mezolimbiczny, łączące obszar nakrywki brzusznej śródmózgowia (VTA) ze strukturami limbicznymi przodomózgowia, jak: jądro półleżące przegrody (NAC), ciało migdałowe, kora przedczołowa
aktywacja układu nagrody ←
← ↑ przewodnictwo D-erg. ← amfetamina, kokaina, morfina, etanol, nikotyna
← wr. na sygnały nagradzające ← sensytyzacja neuronów D-erg. ← opioidy, Glu (transmitter neuronów z NAC do VTA)
- klasyfikacja leków dz. na OUN
- pobudzające
- hamujące – nasenne, znieczulające, p/drgawkowe, p/parkinsonowe
- psychotropowe – anksjolityki (p/lękowe), neuroleptyki i LPD (tymoleptyki), psychostymulanty, prokognitywne, psychodysleptyczne (halucynogenne – nie stosowane)

OPIOIDY

- ból sygnalizuje uszkodzenie tkanek lub ryzyko takiego uszkodzenia; różni się umiejscowieniem, rodzajem i nasileniem; jest niezbędnym bodźcem alarmowym, gdy jednak jest b. nasilony i nie ustępuje, nie odgrywa już swej roli i staje się zjawiskiem niekorzystnym, niebezpiecznym i patologicznym
- czynniki endogenne (zap., npl) i egzogenne (mech., term., chem.) → uszk. tkanek i komórek → PS, kininy, PG, K^+ → nocycetory → bezzmielinowe włókna A / mielinowe A δ (aksony dwubiegunowych neuronów zwojów międzykręgowych wydz. PS) → rogi P → interneurony subst. galaretowatej →
→ kolejne interneurony → motoneurony rogów A → odruchy obronne
→ neurony subst. galaretowatej i jądra właściwego rogów P → skrzyżowane szlaki rdzeniowo – wzgórzowe (L i M) →
→ jądra brzuszne tylne, środkowe i śródblaszkowe wzgórza: ocena siły bodźca) → drogi dokorowe bezp. (specyficzne) i pośr. (projekcja rozlana)
→ twór siatkowaty →
→ AUN → mydriaza, potliwość, wstrząs
→ szlak siatkowo-rdzeniowy → hipertonia (przykurcz) w okolicy uszk.
- leki p/bólowe (LPB) → leczenie objawowe łagodzące doznania bólowe
- opioidowe – bóle silne, np. złamania kości długich, npl
- nieopiodowe (NLPZ – dz. p/ból o char. pułapowym) – bóle o niewielkim nasileniu (głowy, mm., menstruacyjne)
- inne, niektóre dz. specyficznie na określony rodzaj bólu:
 - ✓ nefopam, TLPD (imipramina, klomipramina, amitriptylina)
 - ✓ ketamina, meksyletyna
 - ✓ p/drgawkowe (karbamazepina, walproinian)
 - ✓ CT → ↓ bóle kości (złamania, ch. Pageta)
 - ✓ triptany (agoniści 5-HT₁) – na migrenowe bóle głowy
- opioidy
- klasyfikacja

- ✓ egzogenne (leki opioidowe)
- ✓ endogenne (END, ENK, DYN, NEO)
- zal. dz. od dawki
 - ✓ b. małe stężenia → ↑ czas trwania pot. cz., ↑ uwalnianie mediatora; ← (-): antagoniści, toksyna cholery
 - ✓ duże stężenia → dz. odwrotne do w/w; ← antagoniści, toksyna krztuśca
- opium – wysuszony i spreparowany sok wyciśnięty z naciętych niedojrzałych torebek (owoce, makówki) maku lekarskiego (P. somniferum); zawiera 2 rodzaje zw.:
 - ✓ alkaloidy fenantrenowe (morfina, kodeina, tebaina) – dz. p/bólowe i spazyczne
 - ✓ alkaloidy benzyloizochinolinowe (papaweryna, noskapina, narceina) – dz. spazmolityczne (oba typy alkaloidów opium dz. p/biegunkowo, choć przez różne mech. → opium dz. p/biegunkowo silniej niż wyizolowane zeń alkaloidy – synergizm hiperaddycyjny)
- glikolipid – gangliozyd GM₁ – rec. opioidowy w trybie pobudzeniowym (G_s) ↔(-)↔ hamującym (G_{i/o})
- dz. dodatkowe: uwalnianie H, ↑ obwodowe przewodnictwo NA-erg.
- opioidy nie dz. na wiele tkanek z powodu braku rec. na większości neuronów obwodowych; stan zap. stwarza możliwość migracji rec. na eferentne włókna obwodowe, przez co uwrażliwia je na dz. opioidów
- leki wiążące się z rec. opioidowymi:
 - ✓ czysti agoniści (μ), np. morfina
 - ✓ agoniści o słabych wł. antagonistycznych (μ, κ), np. pentazocyna
 - ✓ antagoniści o słabych wł. agonistycznych (μ, κ), np. nalorfina; znoszą objawy zatrucia gr. 1
 - ✓ czysti antagoniści, np. nalokson; znoszą objawy zatrucia gr. 1 i 2

czysti agoniści

- opioidowe LPB typu morfiny – alkaloidy fenantrenowe opium, ich półsynt. analogi, synt. poch. morfinianu, piperydyny i heptanonu
- morfina i inne naturalne alkaloidy opium
- przedstawiciele: morfina, dionina (3-Et-M), hydromorfon (dihydromorfinon), oksymorfon (dihydroksymorfinon), folkodyna (β-morfolinyl-Et-M), metopon (Met-dihydro-morfinon), kodeina (3-Met-M), dihydrokodeina, hydrokodon (dihydroksykodeinon), oksykodon (dihydrokodeinon), heroina (diamorfina, di-Ac-M)
- siła dz. p/ból.: oksymorfon > hydromorfon > heroina > metopon > morfina > oksykodon > dionina > dihydrokodeina > kodeina
- siła dz. p/kaszlowego (p.o.): oksykodon > hydrokodon ~ dihydrokodeina > folkodyna > kodeina
- potencjał uzależniający fiz.: heroina > morfina ~ hydromorfon ~ oksymorfon ~ metopon ~ oksykodon > dionina > folkodyna ~ dihydrokodeina ~ hydrokodon > kodeina
- apomorfina – otrzymywana z morfiny, ośrodkowy agonista D, dz. wymiotne
- drogi podania: p.o., s.l., p.r. (p.o. 1:1), s.c. (p.o. ↓ 2x), i.m., i.v. (p.o. ↓ 3x), TTS, dopoliczkowo, wziewnie, podjęczynówkowo, nadtwardówkowo, w okolicie zwojów; próby: donosowo, na śluzówkę jamy ustnej – OTS (cytrynian fentanylu)
- właściwości:
 - stereoswoiste wiązanie z rec. μ > δ, κ (dawki terapeutyczne – rec. w trybie hamującym)
 - ↓ AC → ↓ cAMP; ↑ cGMP; ↓ AC zal. od PGE_{1/2} → dz. hipotermiczne nasilane przez NLPZ
 - μ, δ → akt. kanałów K⁺ → hiperpolaryzacja → ↓ przewodzenie bodźców w OUN, gł. bólowych
 - μ, δ, κ → zamykanie kanałów Ca²⁺ m. in. typu N → ↓ uwalnianie neuroprzekaźników
 - ✓ dz. ośrodkowe:
 - dz. p/ból. swoiste (w dawkach nie dz. na zmysły), ↓ bóle tępe i przewlekłe (ca) > ostre (złamania)
 - # nie dz. na bóle: tow. wadłowi rdzenia, talamiczne, neuropatyczne
 - ↓ emocje tow. bólowi (lęk, uczucie zagrożenia, strach, panika)
 - dz. uspokajające (łatwy rozwój tol.): senność, sen, ↓ koncentracja, spowolnienie myślenia, ↓ akt. fiz., po większych dawkach stan podobny do znieczulenia og.; czasem: pob. psychoruch, dysforia (↓ nastrój, ↑ lęk, agresja, niepokój) / euforia (↑ nastrój, ↓ odbiór przykrych bodźców, zaostrzenie doznań zmysłowych; nie wyst. po podaniu p.o.)
 - ↓ wr. neuronów ośrodka odd. na pCO₂ → depresja odd. → zwolnienie i spłycenie odd. (ale bez duszności) – przyczyna śmierci w ostrym zatruciu
 - ośrodek kaszlu rdzenia p. (grupa wyspec. neuronów ośrodka odd.) → dz. p/kaszlowe
 - # wsk. w suchym, uporczywie utrzymującym się kaszlu o char. odruchowym
 - dz. endokryne: ↑ ADH (→ ↓ diureza), ↓ FSH, LH, TSH, ↑↓ ACTH (↓ uwalnianie pod wpływem stresu, ↑ w wymiotach po opioidach)
 - depresja podwzgórza: dz. hipotermiczne
 - 2-fazowe dz. ośrodek wymiotny: faza wczesna: pob. → nudności i wymioty znoszone przez antagonistów i neuroleptyki (poch. fenotiazyny i butyrofenonu) →→ dz. wtórne: zahamowanie ośrodka
 - ↓ przewodnictwo GABA-erg. → ↓ próg drgawkowy
 - akt. jądra dodatkowego n. III → mioza (brak rozwoju tolerancji)
 - # opioidy dz. obwodowo cholinolitycznie → mydriaza
 - ✓ dz. obwodowe:
- ↑ napięcie mm. gładkich (z wyj. naczyń i macicy)
 - ↑ skurcz odźwiernika → ↓ kinetyka Ż
 - ↑ skurcz mm. okrężnych jelit → ↓ cz. propulsacyjna → zaparcie spazyczne
 - ↑ skurcz zwieracza Oddiego → ↑↑ p w drogach żółciowych

słabiej dz. opioidy cholinolityczne – wsk. w kolce wątrobowej

→ ↑ skurcz zwieracza pęcherza i mm. moczowodu → utrudnienie oddawania moczu

→ uwalnianie H → ~ bronchospazm u astmatyków, ↓ RR, msc. odczynu alerg. (pokrzywka, świąd)

→ ↓ skurcze macicy → wydłużenie porodu

➤ farmakokinetyka:

- ✓ znaczne osobnicze różnice we wchłanianiu, lepiej z podstawionymi gr. OH (np. kodeina) → korzystniejszy stosunek dz. p/ból. p.o. : pozajelitowo (kodeina – 2/3, hydromorfon – 4/5, oksykodon ~ 1)
- ✓ wtórne przechodzenie z krwi do światła \dot{Z} → płukanie \dot{Z} nawet po podaniu pozajelitowym
- ✓ słabe przech. do OUN – znacznie lepiej poch. Ac (MAM, DAM = heroina) – PMR(+)
- ✓ efekt 1. przejścia w jelitach i wątrobie (→ 6-monoglukuronid); met. w wątrobie (→ 3-monoglukuronid (nieakt.), 6-monoglukuronid (akt. kumulacja)) → przesączanie kłębuszkowe → wyd. z moczem; wiele poch. → N-demetylacja; kodeina → O-demetylacja → morfina)
- ✓ brak kumulacji

➤ ostre zatrucie

→ znaczna depresja odd.: bradyprnōe do 2-4/min, ↑↑ sinica, ↓ pO₂, ↑ pCO₂, ↓ RR

→ senność → głęboka śpiączka, hipotermia, hipotonia, hiporefleksja, drgawki (zwł. dzieci)

→ ↑↑ mioza

leczenie: og. jak w ostrych zatruciach, podanie antagonistów, profilaktyka zap. płuc

➤ tolerancja, uzależnienie, z. abst., detoksykacja

- ✓ tolerancja szybciej niż 3 tyg., z reguły o char. krzyżowym; dz. p/ból. (← (-) antagoniści NMDA), euforyzujące, wymiotne, p/kaszlowe > dz. depresyjne odd. >> dz. spastyczne, mioza
- ✓ uzależnienie psych. i fiz. (przymusowe zapobieganie z. abst.)
- ✓ z. abst.: dysforia, łzawienie, katar, bezsenność, zlewne poty, ↑ RR, drżenia mm., bolesne skurcze jelitowe, stany deliryczne (majaczeniowe), drgawki, zapaść; nasilenie zal. od zw. (najsilniej – MAM, DAM), czasu, dawek, drogi podania
- ✓ zdolność indukcji zal. fiz.: zdolność wywoływania euforii po podawaniu pozajelitowym (wielkość dawek, toksyczność), szybkość rozwoju tolerancji na dz. toksyczne, zdolność zapobiegania z. abst., wł. fizykochem. (hydrofilność → i.v.) i farmakokin. (biol. T_{1/2}), siła dz. antagonistycznego
- ✓ terapia uzależnienia: przejście w formę kontrolowaną → detoksykacja, resocjalizacja
forma kontrolowana – agonista p.o. (metadon, lewometadyl) + [ago]antagonista (nalokson, naltrekson, buprenorfina)
agonista → ↓ objawy abst., ↓ euforia po agonistach
antagonist – nie wchłaniany drogą p.o. – po podaniu pozajelitowym znosi dz. agonistów
próby: α₂-mimetyki (klonidyna), SSRI (fluoksetyna), SNRI (reboksetyna)

➤ wsk.:

- ✓ objawowe zwalczanie bólu opornego na inne metody leczenia; bóle silne – morfina pozajelitowo / bóle mierne – kodeina p.o. + NLPZ
- ✓ premedykacja, zabiegi diagn. i ortoped., bóle pooperacyjne
- ✓ przewlekłe – PZZS (np. ChZS), npl (zwł. terminalne); p.o. szybko dz. + o przedł. dz.
- ✓ obrzęk płuc w przebiegu ostrej NS LK
- ✓ kaszel (kodeina, dihydrokodeina, dekstrometorfan, noskapina)

➤ p/wsk.:

- ✓ niemowlęta i dzieci (słaba bariera krew-mózg), ↓ wyd. odd. (astma, rozedma, serce płucne, deformacje klatki), urazy głowy, hipotyreoza (ryzyko depresji odd.)
- ✓ łagodzenie bólów porodowych → ↓ czynność porodowa, przenikanie przez łożysko → depresja odd. płodu
- ✓ uszk. wątroby (p/wsk. wzgl.)
- ✓ przerost prostaty (ryzyko ostrej anurii)
- ✓ kolka nerkowa lub wątrobowa (lub tylko w skojarzeniu ze silnym spazmolitykiem, np. papaweryną)

➤ dz. niep.:

- ✓ ↓ cz. odd., zawroty głowy, dysforia, zab. orientacji
- ✓ ZZZ (nudności, wymioty), anuria, ↑ p w drogach żółciowych
- ✓ zaparcia ← ↓ przekaźnicwo ACh-erg. w zwojach śródściennych docierających do mm. podłużnych → ↓ perystaltyka podłużna = propulsacyjna; ↑ skurcze mm. okrężnych → bolesne skurcze jelit
- ✓ uwalnianie H → objawy alerg. (świąd i przekrwienie w msc. podania)

➤ interakcje:

- ✓ barbiturany i inne nasenne, anksjolityki, LPD → (+) dz. sedatywne i depresja odd.
- ✓ neuroleptyki (poch. fenotiazyny gł. piperazyne, poch. butyrofenonu) → (+) dz. p/ból. (NLA)
niektóre poch. fenotiazyny → ↓ dz. p/ból. a ↑ dz. sedatywne

• poch. syntetyczne

➤ poch. morfinanu – leworfanol (p/ból.), dekstrometorfan i destrometorfan (p/kaszlowe)

➤ poch. piperydyny i podobne (gł. poch. 4-fenylopiperydyny)

- ✓ dz. gł. p/ból.: pimidyna > (morfina) > anileridyna > alfaprodyna > petydyna

→ dz. p/ból. (szybsze i krótsze niż morfina), wolniejszy rozwój tol. na dz. p/ból. i ↓ potencjał uzależniający; nie mogą być stos. długotrwałe (norpetydyna → drgawki)

- wł. cholinolityczne, słabsze dz. spastyczne → możliwość stosowania w kolce nerkowej lub wątrobowej, nie stos. p/biegunkowo
- brak dz. skurczowego na macicę, ↓ przech. przez łożysko → możliwość stos. w bezbólowym porodzie
- słabe dz. p/kaszlowe (nie stos. do premedykacji przy bronchoskopii)
- brak miozy, u uzależnionych mydriaza
 - ✓ dz. gł. zapierające, ogr. w zasadzie do p. pok., brak dz. p/ból.; p/wsk. w colitis ulcerosa
 - # loperamid – poch. 4-Cl-Phe-piperydiny; krążenie w-j, brak depresji odd. i pot. uzależn.
 - # difenoksyilat, difenoksyna (+ atropina)
- poch. cykloheptenu – tilidyna → dz. p/ból., euforyzujące i potencjał uzależniający (stos. z naloksonem)
- fenanyl i analogi – poch. piperydiny
- gł. rec. μ → depresja odd.
- silne dz. p/ból. (80 x morfina), szybkie i krótkie (redystrybucja)
- dz. sedatywne i euforyzujące
- # wsk. gł. w anestezjologii – pełna analgezji i utrata świadomości bez zab. RR (nie uwalnia H)
- # dz. niep.: ↓ przewodnictwo D-erg. układu nigrostrialnego → sztywność mm. (+ tubokuraryna, nalokson)
- # inerakcje: droperidol (neuroleptyk, p/wymiotny) → ↑ dz. p/ból. bez ↑ depresji odd. (NLA)
 - ✓ alfentanył (i.v.) → b. szybkie i krótkie dz. p/ból.; słabo lipofilny
 - # silne wiązanie z białkami osocza w stopniu niezal. od pH, ale zal. od kwaśnej α -GP
 - # met. w wątrobie (N-dealkilacja, O-demetylacja) → wyd. z moczem
 - # $T_{1/2}$ ← starszy wiek, ch. wątroby, nadwaga, by-passy
 - # praktycznie nie wpływa na CVS (duże dawki → słaby (-) chrono, ↓ R_{obw} → ↓ RR sk., ↑ R płucny, brak zmian p zylnego i CO – może być stos. w NS); nie zapobiega ↑ p tt. i żż. przy rozległych zabiegach na klatce (sternotomia)
 - # → ↑ GH, ADH, A/NA, kortyzol; zapobiega zab. endokrynnym w trakcie zabiegu
- ✓ sufentanyl → j. w., silnie lipofilny
- # może być bezpiecznie kojarzony z anestetykami wziewnymi (nie ↑ dz.)
- # silne wiązanie z białkami osocza zal. od pH (odwrotnie do zmian pH)
- # met. w wątrobie j. w.; ↑ $T_{1/2}$ z wiekiem; nie uwalnia H
- # silniej niż fentanyl dz. hipertensyjnie podczas CABG
- # p/dz. ↑ GH i ADH podczas zabiegu, natomiast nasila ↑ katecholamin
- # dz. niep.: ↓ kinetyka \dot{Z} , ↑ p w drogach żółciowych, ↑ tonus
- ✓ remifentanyl → szybkie i krótkie dz. p/ból. (dobry analgetyk śródoperacyjny)
- # met. przez esterazy osoczowe (→ remifentanylan), ale nie BChE (brak interakcji z suksametonium i esmololem)
- # dz. ustępuje niemal natychmiast po zaprzestaniu podawania → nie ↓ bólu pooperacyjnego
- # podawany wyłącznie i.v. (nie epiduralne ani intratekalnie)
- # $T_{1/2}$ nie zal. od dawki i czasu trwania wlewu
- # → ↓ 50% MAC anestetyków wziewnych (N_2O , izofluran)
- ✓ lofentanyl → b. silne, szybkie i długotrwałe dz. p/ból.; silnie lipofilny → PMR (+)
- poch. 4,4-difenyloheptanonu
 - ✓ metadon (forma L>>D) → antagonistą NMDA
 - # dz. p/ból. niemal równie silne po podaniu p.o. co pozajelitowo
 - # silne wiązanie z białkami osocza, długi $T_{1/2}$ → potencjalna kumulacja
 - # stos. w leczeniu uzależnienia od opioidów – w przejściu w kontrolowaną formę uzależnienia – zapobiega z. abst. podawany z morfiną / heroina znosi ich dz.
 - ✓ normetadon → gł. dz. p/kaszlowe
 - ✓ lewometadyl (L- α -Ac-metadol = LAAM) – również w terapii uzależnienia, długi $T_{1/2}$
- poch. difenyloizopentanolu – propoksyfen (p.o.) – zbliżony budową do heptanonu
- # odmiana D (dekstropoksyfen) dz. p/ból., a L (lewopoksyfen) – p/kaszlowo
- # wykazuje synergizm hiperaddycyjny z NLPZ i paracetamolem; niewielki pot. uzależniający

agoantagoniści

- dz. samoogr. się (pułapowe), słabsze niż czystych agonistów (wyj.: buprenorfina, dezocyna)
- wielokrotnie mniejszy pot. uzależniający
- poch. benzomorfanu – gł. pentamidyna; fezazocyna, cyklazocyna (znosi euforię po opioidach, ale sama ma dz. psychomimetyczne ← agonizm σ)
- słabe wł. antagonistyczne – może wywołać z. abst. u osób uzależnionych, ale nie odwraca depresji odd. spowodowanej przez agonistów
- dz. p/ból. – wzgl. słabe i krótkotrwałe; dz. p.o. : pozajelitowo = $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$
- depresja odd. (pułapowa), słabsze dz. spastyczne (słabiej ↑ p w drogach żółciowych i moczowych, brak dz. zapierającego i oksygotolitycznego (ale ↑ wr. na OT), słabiej przechodzi przez łożysko)
- wsk.: krótkotrwałe jako LPB, w tym również przy bólach pooperacyjnych
- dz. niep.:
 - ✓ uwalnianie katecholamin z nadnerczy → ↑ RR, (+) chrono
 - ✓ objawy psychomim.: niepokój, omamy, myśli obsesyjne
 - ✓ dz. msc. drażniące

- ✓ niewielki pot. uzależniający
- objawy przedawkowania znoszone są tylko przez pełnych antagonistów
- poch. fenantrenu – poch. alkaloidów opium o wł. agoantagonistycznych; silniejsze dz. antagonistyczne od w/w, a mniejszy pot. uzależniający
- nalbufina – cyklobutylova poch. oksymorfanu → szybkie i długie dz. p/ból.
 - ✓ wzgl. silne dz. antagonistyczna (1/4 nalorfiny)
 - ✓ stos. wyłącznie pozajelitowo (s.c., i.m.) (p.o. duże osobnicze różnice wchłaniania)
 - ✓ pułapowa depresja odd.; dz. niep. jak po pentazocynie
- butorfanol → dz. antagonistyczne jak nalorfina; LPB pozajelitowo (i.m., i.v.) (p.o. słabe wchłanianie)
- buprenorfina – poch. orypawiny (z tebainy) (i.m., i.v.)
 - ✓ b. silne dz. antagonistyczne (3x nalokson)
 - ✓ LPB p.o., s.l., pozajelitowo; dz. wzgl. długie
 - ✓ pułapowa depresja odd.; niemal pozbawiona dz. psychomim.; niewielki pot. uzależniający, łagodny z. abst.
 - ✓ znosi dz. euforyzujące agonistów i p/dz. z. abst. (plasty: buprenorfina ± nalokson)
- meptazinol → dz. p/ból. (np. pooperacyjne) i depresja odd. znoszone przez nalokson
- dezocyna → dz. p/ból. jak morfina; pułapowa depresja odd.
- profadol, propiram
- tramadol → dz. p/ból. jak pentazocyna
 - akt. zstępującego układu NA-erg. hamującego przekąźnictwo nocyceptywne
 - ✓ wsk. w ch. reumatycznych przy p/wsk. do NLPZ i paracetamolu
 - ✓ niewielki pot. uzależniający

antagoniści ze składową agonistyczną

- nalorfina, lewanorfan (i.v.)
 - dz. p/ból., p/kaszlowe, sedatywne, hipotermiczne, pułapowa depresja odd.
- wsk.: znoszenie depresji odd. i innych efektów (śpiączka, nudności i wymioty – również apomorfina) po czystych agonistach, propiraminie i profadolu (nie po poch. benzomorfanu), również u noworodków po porodzie ze znieczuleniem petydyną
- dz. niep.: dz. dyforyczne i psychomim., niepokój i lęk, stany oneroidalne (zbliżone do marzeń sennych przebiegające z zawężeniem świadomości)
- niewielki pot. uzależniający, łagodny z. abst.; u osób uzależnionych wywołuje z. abst. cięższy niż po samym odstawieniu agonisty (ryzyko zapaści krążeniowej)
- pogłębiają depresję odd. wywołaną przez leki nieopiodowe, np. barbiturany

antagoniści

- naloksol (pozajelitowo – i.m., i.v.)
 - znosi objawy przedawkowania alkaloidów fenantrenowych i poch. benzomorfanu – po zabiegach (NLA), u noworodków, również wymioty po apomorfynie (ale w przec. do w/w ryzyko remorfinizacji)
 - brak dz. dyforycznego i psychomim. oraz pot. uzależniającego
 - nie pogłębia depresji odd. po lekach nieopiodowych, np. barbituranach
 - znosi toksyczne dz. dużych dawek etanolu
 - ↓ przekąźnictwo GABA-erg. →
 - dz. analeptyczne → antagonizowanie depresji odd. po lekach nasennych (wsk. w zatruciach mieszanych)
 - ↓ próg drgawkowy
 - dz. endokryne: ↑ GnRH, FSH, LH, ACTH, ♀ ↑ PRL
 - u osób uzależnionych już w małych dawkach wywołuje z. abst.; dodawany do metadonu zapobiega próbom przyjmowania go pozajelitowo
- nalmefen (s.c., i.m., i.v.)
 - w przeciwnieństwie do naloksonu wchłania się p.o.
 - met. w wątrobie → glukuronian (nieakt.) >> N-dealkilowany met. (akt.)
 - długotrwałe utrzymywanie się większych dawek → większe ryzyko z. abst. niż po naloksonie
 - wsk. w znoszeniu objawów poanestetycznych (depresja odd., zab. świadomości, nudności, świąd skóry)
- naltrekson
 - ✓ minimalne dz. agonistyczne
 - ✓ może być podawany p.o. (dobre wchłanianie)
 - ✓ stos. w zabezpieczeniu przed nawrotem uzależnienia od opioidów

LEKI MIORELAKSUJĄCE I ZWIOTCZAJĄCE

- przekąźnictwo nn.-mm.
- potencjał czynnościowy nn. ← (-) tetradotoksyna, batrachotoksyna, znieczulenie msc.
- egzocytoza ACh do szczeliny ← (-) hemicholinum, toksyna botulinowa, prokaina, aminopirydyna, ↓ Ca²⁺, ↑ Mg²⁺; (+) ↑ Ca²⁺
- rozkład ACh (AChE) ← (-) inhibitory AChE
- agonizm N_m i depolaryzacja ← (-) tubokuraryna, α-toksyny jądów węży; (+) suksametonium, dekametonium
- potencjał czynnościowy mm. ← (-) chinina, tetradotoksyna; (+) Ca²⁺, weratrydyna

- skurcz mm. ← (-) prokaina, dantrolen, ↓ Ca^{2+} , trucizny met.
- regulacja napięcia mięśniowego
- mm. znajdują się stale w stanie pewnego napięcia (tonus); istota tonusu polega na ciągłym napływie impulsów wytw. w rec. wrzecionowych; zapewnia on koordynację ruchową i pionową postawę ciała; ↓ w fazie snu REM (sen aktywny, paradoksalny) z powodu silnego hamowania ponadrdzeniowego (ośrodkowego)
- reg. poprzez swoiste rec. mięśniowe, pobudzone przez mech. rozciąganie włókien mm. (rec. rozciągowe) – 2 rodzaje:
- wrzeciona mięśniowe – zlokalizowane w brzuchu m., złoż. ze zgrubiałych, nieprążkowanych cz. środkowych, w których są zakończenia pierwotne (pierścieniowato – spiralne) tworzące mielinowe włókna czuciowe typu IA, docierające do rdzenia k. (neurony w zwojach korzeni grzbietowych) oraz rec. wtórne (tzw. bukietowe), docierające do rdzenia k. cieńszymi włóknami typu II; od środkowej cz. wrzeciona rozchodzą się w dwóch kierunkach włókna mm. łączące się ze ścięgnami i elementami łącznotkankowymi m. właściwego
 - ✓ rozciągnięcie m. → rozciągnięcie wrzecion → pobudzenie rec. pierwotnych, a następnie wtórnych zw. z rozpadem ATP → rdzeń k. →
 - szlak rdzeniowo-mózdkowy → mózdzek
 - rogi A → pobudzenie motoneuronów zw. z odp. włóknem
 - interneuron hamujący → ↓ tonus mm. antagonistycznych
 - ✓ wr. rec. wrzecionowych ↔
 - ↔ motoneurony γ unerwiające ruchowo wrzeciono – nie wpływają bezp. na długość i tonus m., ale skracając cz. kurczliwe wrzeciona ↑ wr. rec. pierwotnych i wtórnych
 - ↔ aksony motoneuronów α – cienkie włókna mielinowe (cieńsze od ruchowych) unerwiające m. właściwy
- narządy ścięgniaste Golgiego – pobudzone przy rozciąganiu m.; impulsy biegną włóknami IB do rdzenia i poprzez interneurony hamujące do motoneuronów α unerwiających ten sam m.; poprzez ↓ napięcia m. jest chroniony przed nadmiernym przeciążeniem
- reg. ośrodkowa – rdzeń p., most, śródmózgowie, międzymózgowie, jądra podstawne
 - ✓ przecięcie pnia między śródmózgowiem a mostem daje sztywność odmóżdzeniową (gł. jądra przedsionkowe i cz. zstępująca tworzą siatkowatego)
 - ✓ twór siatkowaty → szlak siatkowo-rdzeniowy A i L → rdzeń k., gł. motoneurony γ → ↑ wr. rec. wrzecionowych → ↑ tonus
 - ✓ rola narządu równowagi (ucho wewnętrzne) (sztywność odmóżdzeniowa ustępuje po zniszczeniu jąder przedsionkowych)
- leki dz. na mm. szkieletowe:
- leki miorelaksujące – dz. ośrodkowe, stos. w neurologii (rozluźnienie mm. szkieletowych)
- leki zwiotczające i spazmolityczne – dz. obwodowe, stos. w anestezyjologii (zwiotczenie do zabiegu)
- miorelaksanty
- wsk.: stany spastyczne tow. MS, udarom i porażeniom mózgowym, zap., urazy, dyskopatie
- baklofen – poch. GABA
 - agonista GABA-B → ↑ prąd K^+ (dokom.), ↓ prąd Ca^{2+} (odkom.) → hiperpolaryzacja, hamowanie presynapt. → dz. depresyjne na wiele grup neuronów OUN
 - ↓ uwalnianie PS w rdzeniu k. → dz. p/ból. w bolesnym skurczu mm.
 - ✓ wsk.: stany skurczowe mm. szkieletowych o różnej etiologii
 - ✓ p/wsk.: padaczka (↑ wyładowania drgawkowe)
 - ✓ dz. niep.: senność, zab. alergiczne, hepatotok. (?)
- poch. BDZ → nasilenie dz. rec. GABA w OUN
 - ✓ tetrazepam (diazepam, klonazepam, flurazepam > chlorazepat, lorazepam; prazepam – brak dz.)
 - ✓ wsk.: leczenie objawowe stanów hipertonii i przykurczu mm. szkieletowych: rwa kulszowa, ch. reumatyczne i neurologiczne
 - ✓ dz. niep.: dz. nasenne
- dantrolen – poch. hydantoiny
 - ↓ uwalnianie Ca^{2+} z magazynów wewnątrzkomórkowych (ER) (nie dz. na mm. gładkie i serce)
 - ✓ wsk.: hipertermia zł. (zab. pojedn. α kanału Na^+ zal. od potencjału – rec. rianodynowy RYR-1)
 - ✓ dz. niep.: ↓↓ siła mm., senność, zawroty głowy, biegunki, zap. wątroby
- wpływ na interneurony: hamowanie interneuronów pobudzających lub pobudzanie interneuronów hamujących (GABA, Glu, peptydy)
 - ✓ tolperizon → hamowanie dróg polisynapt. i interneuronów w OUN → blok rec. A-erg. → ↑ przepływ obw. i ukrwienie kończyn
 - ✓ mefenezyna i jej karbaminian (p.o.) → hamowanie odruchów polisynapt. dz. msc. znieczulające i uspokajające; dz. niep.: depresja ośrodka odd., odczyny alergiczne
- wpływ na neurony zstępujące rec. cz. motoneuronów (np. NA-erg. neurony pnia mózgu → motoneurony γ), np. α -adrenolityki – moksosylit, dimetoksytiazyna
 - ✓ tizanidyna – ośrodkowy agonista α_2 → ↑ hamowanie presynapt. motoneuronów
 - ✓ prydinol → dz. cholinolityczne obw. i ośr., hamowanie układu pozapiramidowego
 - # wsk.: ch. Parkinsona, ch. przebiegające z hipertonią

- inne:
 - ✓ poch. propanodiolu – metokarbamol, meprobamat, fenprobamat
metokarbamol → silne dz. uspokajające; dz. niep.: nefrotok., zakaz prowadzenia pojazdów mech. i obsługi maszyn
 - ✓ karizoprodol → słabe dz. p/bólowe i nasenne
 - ✓ chlorfenezyna
 - ✓ chlorzoksan → słabe dz. uspokajająco-nasenne
 - ✓ mefenoksalon – poch. oksazolidynonu → dz. nasenne; dz. niep.: odczyny alergiczne
 - ✓ poch. benzhydrolu
- leki zwiotczające
- wsk.: zwiotczenie podczas znieczulenia og. (↓ głębokość narkozy), intubacja, długotrwały oddech kontrolowany, zapobieganie urazom podczas drgawek (tężec, stan padaczkowy, elektrowstrząsy)
- dz. presynaptyczne
 - ✓ tetradotoksyna (z ryb), batrachotoksyna (z żab), duże dawki znieczulenia msc. → blokowanie potencjału czynnościowego w motoneuronie (dostęp przez węzły Ranviera)
 - ✓ toksyna botulinowa A
→ fragmentacja białka SNAP-25 → ↓ uwalnianie ACh → porażenie mm. (2 – 4 miesiące)
wsk.: spastyczność u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (stopa końska), połowiczny kurcz twarzy / powiek, kręcz szyi u dorosłych, ch. przetyku (skurcze)
 - ✓ MgSO₄ → dz. oksytolityczne (hamowanie skurczów macicy np. w przebiegu rzucawki porodowej)
- dz. postsynaptyczne, nie depolaryzujące – tubokuraryna ← kurara (długo dz. – do 40 min)
→ antagonistą N_m, konkurencja z ACh → labilny polaryzacyjny blok przekaźnictwa w płytce motorycznej (synapsa nn.-mm.)
 - ✓ kolejność zwiotczenia: mm. okoruchowe (podwójne widzenie, opadanie powiek) → mm. gardła i twarzy (trudności w polykaniu) → mm. kończyn → mm. powłok brzusznych → przepona i mm. międzyżebrowe (zatrzymanie odd. – stos. tylko z oddechem kontrolowanym)
 - ✓ wsk.: uzupełnienie zwiotczenia anestetykami wziewnymi
 - ✓ p/wsk.: ch. alergiczne, astma, niewyd. odd., niewyd. nerek (długo dz.), miastenia
 - ✓ dz. niep.:
uwalnianie H (nie uwalnia atrakurium i wekuronium) → ↓ RR, bronchospazm, skórne reakcje alergiczne, niewyd. odd., ↑ wydziel. ślinianek i oskrzeli
słaby antagonizm N_n w zwojach S⁺ i nadnerczach → ↓↓ RR (ganglioplegia)
↑ S⁺ (← ↓ resorpcja A/NA; pankuronium), ↓ PS⁺ (gallamina)
 - ✓ interakcje:
← (-) inh. AChE (np. neostygmina – przerwanie znieczulenia; + atropina – ochrona przed powikłaniami)
← (+) antagoniści Ca²⁺, znieczulenie wziewne, znieczulenie msc., niektóre antybiotyki (aminoglikozydy i tetracykliny – chelatory Ca²⁺, kolistyna, polimiksyna B, linkozamidy); leki p/arytmiczne (prokainamid, chinidna), propranolol (duże dawki), diuretyki (↓ K⁺ → ↑ blok)
 - ✓ klasyfikacja (gł. poch. izochinoliny i steroidowe):
atrakurium – poch. izochinoliny, met. → laudanozyna (PMR(+)) →→ drgawki; słabo uwalnia H, nie dz. na zwoje i nie blokuje rec. M; możliwość stos. przy niewyd. wątroby i nerek
długo dz., wyd. gł. przez nerki – doksakurium, pankuronium, pipekuronium
średnio długo dz., wyd. gł. przez wątrobę – wekuronium, rokuronium, rapakuronium
krótko dz., rozkład przez ChE surowicy – miwakurium
gallamina
dimetylotubokuraryna → silna blokada n. X
- dz. postsynaptyczne, depolaryzujące – suksametonium = sukcyńlocholina (krótko dz. – ok. 5 min)
→ wiązanie z N_m → zmiana konformacji rec. – otwarcie kanału → przedłużona depolaryzacja → szybkie zablokowanie przekaźnictwa
 - ✓ dz. zal. od rozkładu przez niesw. ChE surowicy (brak antidotum!)
← (-) uwarunkowania gen., zatrucia insektycydami (inh. ChE), hipotermia, ca, niewyd. nerek i/lub wątroby, zaaw. wiek, ciąża
 - ✓ wielokrotnie powtarzane dawki → przejście w blok niedepolaryzacyjny (podwójny, II fazy); inh. ChE odwracają tylko blok II fazy (blok I fazy mogą wręcz nasilać)
 - ✓ wsk.:
krótkotrwałe zwiotczenie mm. – krótkie zabiegi chir, endoksofia, intubacja
pomocniczo w elektrowstrząsach, tężcu, przedawkowaniu znieczulenia msc.
 - ✓ p/wsk.: ↑ K⁺ (← rozległe uszk. tkanek – urazy, oparzenia), ↓ akt. esteraz osoczowych, niektóre zabiegi okulistyczne, hipertermia zł., miotonie, dystrofie, wady układu ruchu
 - ✓ dz. niep.:
drżenia włókienkowe → pooperacyjne bóle mm.
skurcz mm. gałki ocznej → ↑ IOP
↑ p Ž → ryzyko wymiotów i aspiracji treści Ž → zachłystowe zap. płuc
↑K⁺

- # tachykardia (po podaniu jednorazowym) →→ bradykardia (po podaniu wielokrotnym; ← n. X, rec. M w WZP)
- # hipertermia zł.
- ✓ interakcje:
 - # gallamina → ↓ dz.
 - # inh. ChE → ↑ dz.
- ✓ dekametonium – w farmakologii eksperymentalnej
- ✓ heksakarbacholina – od początku wywołuje blok podwójny

PREMEDYKACJA I ANESTEZJA

- premedykacja – środki farmakologiczne stosowane przed znieczuleniem; etap ten można pominąć, jeśli chory nie odczuwa bólu i jest w dobrym stanie psych.; celem jest:
 - ✓ ułatwienie dz. podawanych później anestetyków og. / msc., np. NLPZ 1 – 2 h przed znieczuleniem (analgezja wyprzedzająca)
 - ✓ ↓ dz. niep. znieczulenia, np. cholinolityki (atropina, hioscyjamina) przy potencjalnej bradykardii
 - ✓ przygotowanie psych. pacjenta do zabiegu, np. BDZ > babiturany
 - ✓ dodatkowo: leki p/wymiotne, p/drgawkowe, p/agregacyjne, ↓ objętość i kwaśność soku żołądkowego
- leki sedatywne, anksjolityczne i nasenne
 - ✓ BDZ – diazepam (p.o.), lorazepam (p.o., i.m., i.v.), flunitrazepam (p.o., i.v.), midazolam (i.m., i.v.)
 - # podanie 1 h przed zabiegiem, wyjątkowo również wieczorem poprzedniego dnia
 - ✓ barbiturany – pentobarbital, sekobarbital
 - # wypierane przez BDZ (bezpieczeństwo, szybszy met. i eliminacja)
- cholinolityki (i.m., i.v.) – atropina, hioscyjamina (dz. sedatywne i amnestyczne), glikopironium
 - prewencja bradykardii pod wpływem anestezji, ↓ ilość wydz. w drogach odd.
 - ✓ dz. niep.: przegrzanie (atropina), niepokój ruchowy i złe samopoczucie (dysforia) (hioscyjamina)
- analgetyki
 - ✓ wsk. tylko w przypadku cierpienia z powodu bólu
 - ✓ możliwość nasilenia lęku i splątania
 - ✓ opioidy – petydyna (i.v.), meperidyna (i.m.); morfina (i.m., i.v.), fentanyl (i.v.), alfentanyl (i.v.), sufentanyl, remifentanyl (i.v.)
 - agonizm μ → dz. sedatywne i słabe p/skurczowe
 - petydyna nie powoduje uwalniania H (w przec. do morfiny)
 - ✓ NLPZ – diklofenak (p.o., p.r.), ibuprofen (p.o.), ketoprofen (p.r.)
 - # podawane od poprzedniego dnia (analgezja wyprzedzająca)
 - wsk. zwł. w ch. i zabiegach uszk. układ ruchu
- p/wymiotne i neuroleptyki
 - ✓ poch. fenotiazyny – prometazyna (i.m.)
 - dz. p/wymiotne, anksjolityczne, sedatywne, wspomaganie dz. opioidów
 - ✓ poch. butyrofenonu – haloperidol (i.m., i.v.), droperidol (i.m., i.v.)
 - # podanie ok. 1 h przed zabiegiem → zobojetnienie na bodźce zewn. (dz. neuroleptyczne)
- zobojetniające HCl i prokinetyczne (p.o.) – ranitydyna, metoklopramid, cytrynian Na⁺
- α_2 -mimetyki (i.v.) – klonidyna, deksmedetomidyna
 - dz. anksjolityczne, p/drgawkowe, diuretyczne, ↓ perystaltyka, ↓ wydz. Ż, ↓ CŚĆ
- znieczulenie ogólne – anestezja, amnezja, analgezja, neurolept., zwiótczenie mm.
- amnezja – zniesienie percepcji i reakcji na ból, wyłączenie świadomości aktualnych zdarzeń i utrata ich zapamiętywania, często z niepamięcią wsteczną sprzed znieczulenia
- zwiótczenie mm. → umożliwienie zabiegu, ↓ dawki leków, prowadzenie sztucznej wentylacji, jednakowy poziom znieczulenia pomimo zmieniających się bodźców
- okresy: indukcja → podtrzymanie → wybudzenie
- i.v. środki anestetyczne
 - większość z nich nie posiada dz. p/bólowego, a nawet nasilają ból (wyj.: ketamina, propofol), dlatego wymagają dodatkowo analgetyku lub anestetyku wziewnego
 - dz.:
 - OUN: utrata przytomności i amnezja (EEG), ↓ ICP, ↓ perfuzja OUN i p perfuzyjne, ↓ met. tlenowy
 - RS: osłabienie odd. do zatrzymania odd. (wyj. ketamina → ↑ napięcie mm. oskrzeli)
 - CVS: ↓ śr. RR, (+) chronotropizm, (-) inotropizm, ↑/↓ CO, wazodylatacja żż.
- propofol = dizopropylofenol
 - # lipofilny (podawany jako 10% emulsja tłuszczowa) → PMR(+), silne dz. → usypia w 25-40 s (i.v.), szybkie budzenie (5 min); → bradykardia, ↓ wentylacja, ↓ śr. RR → ↓ p perf. OUN
 - # dz. niep.: ból w msc. podania, czkawka, uwalnianie H
 - # p/wsk. u osób uczulonych na białko jaja kurzego lub olej sojowy
- ketamina – poch. fencyklidyny
 - silne dz. analgetyczne i nasenne (anestezja dysocjacyjna)
 - PMR(+), usypia po 30 s i.v. / 2 – 10 min i.m.

- wyjątkowo: (+) chronotropizm, ↑ RR 25 %, ↑ zapotrzebowanie tlenowe miokardium, ↑ ICP
- w okresie budzenia: pob. ruchowe, przerażające omamy, nudności i wymioty, ↑ kurczliwość macicy
- etomidat – poch. imidazolowa
 - dobre dz. nasenne
 - podczas indukcji znieczulenia możliwe ruchy mimowolne i kaszel
 - ból w msc. wstrzyknięcia (+ lidokaina)
 - supresja kory nadnerczy (inhibicja 11-β-hydroksylazy)
- tiopental – barbituran ultra krótko działający; gł. indukcja znieczulenia, ale nie samodzielnie
- metoheksital
 - wziewne środki anestetyczne
- siłę dz. środka określa minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) – tj. stężenie anestetyku w pęcherzykach płucnych przy p = 1 atm, które znosi reakcje bólowe u 50 % chorych; w praktyce do zapewnienia chir. poziomu znieczulenia przekracza się tę wartość
MAC ←
 - ← (+): premedykacja, jednoczesne podawanie N₂O, wiek, przewlekły alkoholizm, hipertermia, ↑ przewodnictwo nerwowe (MAO-I, L-DOPA, efedryna, kokaina)
 - ← (-): kwasica met., hipotermia, ↓ RR, ciąża, leki (opioidy, zniecz. msc., zwiotczające, uspokajające)
- dz.:
 - OUN: odwr. hamowanie wyższych cz. nerwowych:
 - intensywność met. i proc. energetycznych → ↓ zużycie O₂ przez OUN
 - wytwarzanie i wchłanianie PMR → ↑ ICP (N₂O > izofluran)
 - ↓ cz. elektrofizj., zab. funkcji percepcyjnych, sprawności ruchowej i zdolności zapamiętywania
 - brak zab. reakcji naczyń na pCO₂ (hiperwentylacja → ↓ p PMR)
 - RS:
 - ↓ V oddechowa → ↓ wentylacja min., przyspieszenie odd.
 - ↓ pob. chemoreceptora centralnego w dnie komory IV na pCO₂
 - upośledzenie reakcji na mech. utrudnienie wymiany gazowej
 - bronchodylatacja
 - ↓ cz. aparatu rzęskowego tchawicy → ryzyko pooperac. zap. płuc
 - CVS:
 - ↓ S⁺ → wazodylatacja (↓ afterload) → ↓ RR, ↓ CO
 - redystrybucja przepływu krwi z GIT i wątroby do OUN, skóry i mm.
 - zab. przewodnictwa (+ podawanie Ca²⁺)
 - wazodylatacja wieńcowa naczyń zmienionych miażdżycowo
 - nn.-mm.: słabe dz. zwiotczające → ↓ dawka leków zwiotczających
 - dz. endokryne: wzgl. hiperglikemia, ↓ testosteron (← halotan)
 - # hipertyreoz → ↑ hepatotok. halotanu; hipotyreoza → ↑ wr. na anestetyki
 - macica i płód: zwiotczenie macicy → ↑ poporodowa utrata krwi (zwł. cięcie cesarskie), hipotensja u płodu, kwasica → ↑ zab. CVS płodu
- eter dietylowy – długi okres indukcji i budzenia, drażnienie górnych dróg odd.
 - ↑ wentylacja, ↑ S⁺ → ↑ glukoneogeneza → hiperglikemia
 - zab. akt. LDH → kwasica met.
- halotan (2-Br-2-Cl-1,1,1-tri-F-etan) → dz. > izofluran
 - # wady: słabe dz. analgetyczne, interakcje z katecholaminami, ryzyko uszk. wątroby oraz wzbudzenia zł. hipertermii u osób predysponowanych
- przyjemny zapach, niepalność, brak podrażnienia dróg odd., nie ↑ wydż. śliny, szybka indukcja i budzenie, dz. wspomagające zwiotczenie, bronchodylatacja, brak rozkładu przez wapno sodowane (pochlaniacz CO₂ w aparatach)
- rozkład pod wpływem światła (HCl, HBr, XCl, XBr, COCl₂) → przechowywanie w ciemnych butelkach
- ↓ RR, (-) chrono, (-) dromo, ↑ wr. serca na katecholaminy → dz. arytmogenne
- wazodylatacja OUN → ↑ perfuzja i objętość łożyska OUN (← (-) umiarkowana hiperwentylacja)
- zwiotczenie macicy i ↓ perfuzja (p/wsk. w położnictwie)
- hepatotok.: martwica centralna zrazików → kolejne znieczulenia w odstępach ≥ 3 m-ce, p/wsk. po przebytej żółtacze lub po hipertermii przy poprzednim znieczuleniu
- enfluran, desfluran, izofluran
 - szybka indukcja i budzenie
 - wazodylatacja (d), (-) inotropizm (e,i) → ↓ RR → tachykardia
 - depresja odd., ryzyko depresji odd. noworodka, relaksacja macicy
 - ↑ ICP, ↑ zapotrzebowanie O₂ w OUN
 - ✓ enfluran (fluorkowy eter metyloetylowy) – zwalnia proc. energetyczne OUN, nie ulega rozkładowi przez wapno sodowane, nie uwrażliwia serca na katecholaminy
 - # p/wsk. w gotowości drgawkowej i przy predyspozycji do złośliwej hipertermii
 - ✓ desfluran – nie ulega rozkładowi przez wapno sodowane, wymaga specjalnej aparatury do podawania, zachowuje reak. naczyń OUN na pCO₂, → ↓ sprawność psychomotoryczna i wyższe cz. nerwowe, może indukować hipertermię zł.

- ✓ izofluran → wazodylatacja wieńcowa (→ z. podkradania), bronchodylatacja, ↑ perfuzja i objętość łożyska OUN, może indukować hipertermię zł., hiperwentylacja → (+) akt. eliptyogenna
- sewofluran (fluorkowy eter izopropylowy) → ↓ met. OUN, wazodylatacja OUN (← (-) hiperwentylacja), ↓ RR (nie dz. na naczynia wieńcowe), drażnienie dróg odd., zwiotczenie macicy, uwrażliwia serce na katecholaminy (jak halotan), → ↓ sprawność psychomotoryczna i cz. intelektualne (jak desfluran), może indukować hipertermię zł., szybka indukcja i budzenie, ulega rozkładowi pod wpływem wapna sodowanego
- N₂O → dz. analgetyczne
- składnik anestezji zł. (zbilansowanej)
- brak met. (eliminacja przez płuca)
- bezpieczny, zagrożenie niedotlenieniem niweluje się przez mieszanie z ≥ 30 % O₂
- dz. niep.: dyfuzja do wszystkich zamkniętych przestrzeni organizmu → ryzyko odcinkowej martwicy śluzówki tchawicy, mielodepresja (← synteza Met, produkcja THF, biosynteza DNA)

NIEOPIOIDOWE LEKI P/BÓLOWE, LEKI STOSOWANE W CH. REUMATYCZNYCH I DNIE MOCZANOWEJ

- tradycyjne nieopiodowe LPB
- p/ból. + p/gor., np. paracetamol
- p/ból. + p/gor. + p/zap. – NLPZ

leki p/gorączkowe (antipyretica)

- układ termoregulacji
- termoreceptory – skóra (ciepło i zimno), mm., żż., górne drogi odd.
- ośrodek termoreg. (podwzgórze) – cz. A – utrata ciepła, cz. P – zachowanie ciepła
- PGE_{1/2} – końcowe mediatory nastawu aparatu podwzgórzowego
- efekторы obwodowe – nasilenie met., termogeneza drżeniowa, utrata ciepła przez powłoki ciała
- na układ ten dz. T_{3/4} (preparaty hormonalne, leki p/tarczycowe), oraz S⁺/PS⁺ (adreno/cholino-mimetyki/lityki)
- gorączka → ↑ IFN → zwalczanie infekcji
- wsk. do LPG: ↓ próg drgawkowy (m. in. małe dzieci), gorączka przyczyną złego samopoczucia, gdy odwodnienie i zab. w-e pogarszają przebieg ch. współistniejących
- nie wszystkie leki ↓ temp. są określane jako p/gorączkowe – opioidy, neuroleptyki, uspokajające i nasenne, p/tarczycowe, antybiotyki i chemioterapeutyki (dz. przyczynowe)
- klasyczne LPG – poch. p-aminofenolu, salicylany, pirazolony, NLPZ I gen.
 - ✓ → mod. PGE_{1/2} → aktywacja ośrodka zachowania ciepła → normalizacja nastawu termostatu podwzgórzowego, podwyższonego przez cz. patologiczne
 - ✓ nieskuteczne przy fizjologicznym ↑ temp. (wysiłek) i w gorączce obwodowej (niezal. od OUN – zatrucie aminami aromatycznymi (p-dinitrofenol, p-dinitrofrezol, p-dinitronaftol) → ↑ glikogenoliza → ↑ katabolizm węglowodanowy → ↑ temp.; skuteczne są neuroleptyki i dantrolen – ten ostatni również w hipertermii zł. i zł. z neuroleptycznym)
- poch. p-aminofenolu
- acetanilid
- fenacetyna – poch. fenetydyny – Ac-fenetydyna
- # dz. niep.: anemia hemolityczna, met-HMB, nefrotox. (ŚZN, martwica brodawek), przyp. dz. kancerogenne
- paracetamol – acetaminofen – N-Ac-p-aminofenol
 - ✓ podstawowy met. fenacetyny, silniejsze dz., ↓ tox.
 - ✓ dz.: p/gor. i p/ból. (por. z ASA)
 - ✓ mech.: inhibicja specyficznego izoenzymu COX w OUN (COX3?)
 - ✓ brak dz. p/zap. → nie uszkadza p. pok., nie wywołuje astmy aspirynopoch., nie antagonizuje dz. leków hipotensyjnych, nie dz. na PLT → może być stos. w ch. wrzodowej Ż/XII, astmie oskrzelowej, NT, brak interakcji z antykoagulantami, synergizm z p.o. opioidami (kodeina, propoksyfen, dekstropropoksyfen)
 - ✓ efekt pułapowy – powyżej pewnej dawki (1 g) siła dz. p/ból. nie ulega dalszemu zwiększeniu; cecha ta charakteryzuje wszystkie nieopiodowe LPB
 - ✓ wchłanianie ← (-) gastropareza ← migrena, cukrzyca, leki prokinetyczne
 - ✓ dz. niep.:
 - # hepatotox. (gł. u dorosłych) ← zab. sprzęgania z GSH met. NAPQI (N-Ac-p-OH-fenylchinoimina); leczenie ostrego zatrucia: donory grup SH (NACys, Met), inhibitory CYP (np. cymetydyna)
 - # nefrotox. (+ ASA)
- propacetamol – sól Na⁺ estru N,N-dietyloglicynowego paracetamolu – prolek paracetamolu do podawania pozajelitowego (i.v.)
- poch. [fenylo]pirazolonu
- inh. COX → dz. p/gor. (propyfenazon), p/ból. (metamizol), p/zap. (fenylbutazon), urykozyryczne (azapropazon, fenylbutazon)
- przedstawiciele: fenylbutazon, fenazon (wyc.), aminofenazon (aminopiryna → mielodepresja, agranulocytoza; wyc.), azapropazon, oksyfenbutazon (wyc.), metamizol, propyfenazon

- fenylobutazon (p.o.) → dz. p/zap., p/ból; ze względu na toksyczność nie stos. jako p/gor.
 - ✓ wsk.: stany ostre i nagłe zaostrzenia ch. reumatycznej i dny oporne na inne NLPZ, msc. w stłuczeniach, pourazowych zmianach narządu ruchu, zakrzepowe zap. żż.
 - ✓ p/wsk.: dzieci i młodzież do 14 r. ż.
 - ✓ dz. niep.: uszk. p. pok. (krwawienia, owrzodzenia, perforacje), retencja $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$, mielodepresja → anemia aplastyczna, agranulocytoza
 - ✓ b. silne wiązanie z białkami → wypieranie $\text{T}_{3/4}$; met. do oksyfenbutazonu (pot. kumulacja)
 - ✓ interakcje: → ↑ tox. MTX
- metamizol (p.o., i.v.) → silne dz. p/ból.
 - # dz. niep.: nadwrażliwość i wstrząs (gr. sulfonowa), mielotox. → agranulocytoza, terato- (p/wsk. w ciąży) i kancerogenność (guz Wilmsa u noworodków)
- propyfenazon → słabe dz. p/ból.
 - # składnik prep. zł., gł. z paracetamolem i kofeiną (→ poprawa samopoczucia)

leki stos. w ch. reumatycznych

- ch. reumatyczne, ch. narządu ruchu (?), CTD – RZS, ChZS (osteoarthritis)
- w w/w stos. się leczenie objawowe (NLPZ → ↓ objawy zap., ułatwienie rehabilitacji i leczenie fizykalnego) oraz przyczynowe (leki mod. przebieg ch.)
- NLPZ
- wykazują podobieństwo wł. i mech. dz. oraz cechują się zbliżonymi dz. niep.
- wł.: dz. p/gor., p/zap., p/ból. (często wynikające z dz. p/zap.)
- wsk.: łagodne lub umiarkowane bóle o różnej lokalizacji i etiologii (głowy – w tym migrenowe, po msc. zabiegach chir., początkowe tow. npl); ASA: przewlekła MIC, wtórna profilaktyka MI, epizody niedokrwienia oraz udary niedokrwienne OUN
- mech. dz.: inhibicja COX (PG i ich cykliczne nadtenki są mediatorami zap., ↑ wr. nocycceptorów, stanowią końcowe mediatory termoreg.)
- izoenzymy COX:
 - ✓ COX-1 (konstytucjonalny) → ochrona p. pok., reg. perfuzji nerek i agregacji PLT
 - ✓ COX-2 (indukowany – cz. prozap. i proonkogen; konstytucjonalny w nerkach) → ból, zap., gorączka, ↓ apoptoza, gojenie, zrastanie kości
- klasyfikacja NLPZ
 - ✓ I gen. – klasyczne: COX1 >> COX2
sel.: ibuprofen > naproksen, diklofenak > ketoprofen, piroksydam > indometacyna > ASA, azapropazon, fenylobutazon
 - ✓ II gen. – preferencyjne – wzgl. sel.: COX2 > COX1: etodolak, meloksikam, nabumeton, nimesulid
 - ✓ III gen. – sel.: COX2 >> COX1
celekoksib, rofekoksib, etorikoksib, parekoksib → waldekoksib, lumirakoksib
- dz. niep.:
 - ✓ p. pok.:
 - ↓ COX1 →
 - przesunięcie met. kwasu arachidonowego w kierunku LX → LT → uszk. p. pok. ...
 - ↓ PGE₂, PGI₂ → ↓ cytoprotekcja p. pok. (produkcja śluzu i HCO₃⁻) → objawy dyspeptyczne (nudności, dyskomfort i ciężar w nadbrzuszu), uszk. GOPP: nadżerki → owrzodzenia → krwawienia (→ anemia) / perforacje (→ zap. otrzewnej); sprzyjają: ch. wrzodowa, RZS, podeszły wiek, poch. kumaryny (↑ krwawienia)
 - # pułapka jonowa – słabe kwasy w kwaśnym środowisku p. pok. podlegają biernej dyfuzji, po czym w zasadowym cytozolu dysocjują i ulegają kumulacji, osiągając potencjalnie szkodliwe stężenia
 - # korzystne cechy: II/III gen. (↑ pow. do COX2), brak grupy COOH, wysokie pK_a, nie podleganie krążeniu w-j
 - # większe ryzyko przy skojarzeniu z: 2. NLPZ, GKS, MTX, alkoholem
 - # ↓ uszk. ← IPP, antagoniści H₂, misoprostol (analog PGE₂ → leczy i zapobiega)
 - # uszk. DOPP: enteropatia z utratą białka, owrzodzenia j. grubego przypominające colitis ulcerosa
 - ✓ nerki
 - ↓ PGE₂, PGI₂ → zab. reg. RBF → ↓ GFR →
 - retencja $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ → obrzęki, NT
 - ↓ p w drogach moczowych → wsk. w napadach kolki nerkowej (parekoksib)
 - # zal. od: zab. już istniejących (NN, NT, NS), wyd. NLPZ przez nerki (najslabiej sulindak i poch. ASA), od czasu dz. (gorzej SR)
 - # wydalanie niezmet. (kwas tiaprofenowy) → uszk. nerek, ZUM – zwł. zap. pęcherza → włóknienie
 - ✓ odd.: ↓ COX → ↑ synteza LT, 20-HEPE, izoprostanów (np. epi-PGF_{2α}) → bronchospazm, astma aspirynopoch.
 - ✓ hepatotox. (najbardziej diklofenak); ototox. (gł. ASA w dawkach p/ból. – p/zap.)
 - ✓ objawy nadwr. i odczyny alergiczne (zwł. poch. fenylopirazolonu)
- p/wsk.: astma i inne ch. alergiczne, III trymestr ciąży, laktacja
- interakcje:
 - ✓ → ↑ tox. MTX, ryzyko mielotox.
 - ✓ → ↓ dz. hipotensyjne diuretyków, β-blokerów i inh. ACE
 - ✓ → ↑ dz. p/zakrzepowe poch. kumaryny (ASA, indobufen, naproksen)

- ✓ aminoglikozydy, diuretyki pętlowe → ↑ oto-, nefrotox.
- ✓ + fluorochinolony → ryzyko drgawek
- ciąża i laktacja:
 - ✓ ↓ PG → ↓ czynność porodowa, przedwczesne zamknięcie przewodu Botalla (→ nadciśnienie płucne)
 - ✓ p/wsk. w III trymestrze i podczas laktacji (w I i II dopuszczalne poch. fenylopropionianu w razie bezwzględnej konieczności)
- NLPZ I gen.
- salicylany – poch. kwasy salicylowego (od Salix – wierzba)
 - ✓ kwas salicylowy – b. silne dz. drażniące i keratolityczne → msc. na skórę (2 – 20 %) w stanach hiperkeratozy, grzybicy paznokci, łuszczycy (składnik prep. zł.); poch.: di-Et-Ac-salicylan metylu, salicylan fenylu, salicylan choliny (stos. na śluzówkę jamy ustnej w ch. przyzębia i pleśniawkach)
 - ✓ salicylan sodu – wycofany; salsalat – nie w PL
 - ✓ salicylamid (LPB) – b. duża osobnicza zmienność wchłaniania – dyskwalifikacja jako LPZ
 - ✓ diflunisal (LPB) – nie w PL; poch. di-F-Phe kwasu salicylowego nie ulegająca rozkładowi to wolnego k. s.; → odwr. hamowanie COX
 - ✓ kwas acetylosalicylowy (ASA) (p.o., i.v. – lizynian)
 - nieodwr. b. wybiórczy inhibitor COX1 → dz. p/ból., p/gor., p/zap/, p/płytkowe
 - ❖ obecnie nie stos. jako p/zap. (dz. niep.) ani p/gor. u dzieci do 12 r. ż. (ASA + zak. wirusowe FLUV, MUV, RUBV, VZV → z. Reye'a: encefalopatia i zwyrodnieniowe stłuszczenie wątroby, duża ↑)
 - ❖ wsk. w łagodnych i umiarkowanych bólach, np. bóle głowy, po ekstrakcji zęba; w dawkach kardiolog. (< 160 mg) w MIC, prewencji MI, p/częściowym napadom niedokrwienia (TIA) i udarom niedokrwinnym OUN
 - ✓ benorylat – ester paracetamolowy ASA – nie zdobył większego uznania
- poch. fenylooctanu – do gr. kwasów arylowych
 - ✓ diklofenak (p.o., p.r., i.m., i.v., msc. na skórę)
 - inhibitor COX-1 > 2 → dz. p/zap., b/ból (pułapowe)
 - ❖ wsk. doraźnie w zwalczaniu umiarkowanie silnych bólów (dna, bolesne miesiączkowanie, po zabiegach), długotrwale w ch. reumatycznych (RZS, ChZS), msc. w stłuczeniach i zwichnięciach
 - ❖ efekt 1. przejścia; dz. niep. typowe, często hepatotok.
 - ✓ alklofenak
 - ✓ fenklofenak
- poch. indoloctanu
 - ✓ indometacyna i acemetacyna (prolek) (p.o., i.v., msc.)
 - silny i prawie wybiórczy inh. COX1 → silne dz. p/zap., słabe p/ból.
 - ❖ wsk.: ch. reumatyczne, ostre napady dny (rzadko), zamykanie PDA u wcześniaków, msc. w drobnych urazach, stanach zap. tk. miękkich, ścięgien, torebek stawowych
 - ❖ dz. niep.: typowe, OUN (bóle i zawroty głowy, zmęczenie, zab. słuchu, depresje, splątanie); lek najczęściej uszkodzający p. pok.
 - ✓ sulindak – prolek met. w wątrobie do siarczku; lek najrzadziej uszkodzający nerki; może powodować zmiany barwy moczu
 - ✓ tolmetyna (p.o., msc.) – drobne urazy i stany zap. tk. łącznej; może dawać zab. widzenia
- poch. fenylopropionianu (wł. heteroarylopropionianu)
 - ✓ ibuprofen i deksibuprofen (p.o., p.r., msc.)
 - inh. COX1 > 2 (bdb. stosunek) → dz. p/zap., p/gor., p/ból.
 - ❖ wsk.: preferowany w terapii ch. reumatycznych (I rzut) (RZS, ZZSK, ChZS, rwa kulszowa, z. bolesnego barku), jako LPG u dzieci przy nieskuteczności paracetamolu, umiarkowanie nasilone bóle (pooperacyjne, menstruacyjne), msc.
 - ❖ b. silne wiązanie z białkami osocza; wyd. w całości z moczem jako met.
 - ❖ dz. niep.: typowe; lek najrzadziej uszkodzający p. pok.
 - ❖ interakcje: synergizm z opioidami p.o.
 - ✓ naproksen (p.o., p.r., msc.) → dz. p/gor., p/ból., odwracalne dz. p/agregacyjne (→ ↑ dz. poch. kumaryny); b. silne wiązanie z białkami osocza
 - ✓ flurbiprofen → odwracalne dz. p/agregacyjne
 - ✓ oksaprozyna → silne dz. p/ból
 - ✓ kwas tiaprofenowy – p/wsk. u chorych na jakiegokolwiek ch. dróg moczowych
 - ✓ ketoprofen, deksketoprofen, fenoprofen, fenbuten
- poch. kwasu fenamowego – kwas mefenamowy, meklofenamowy, niflumilowy
 - ✓ wsk.: ostre napady dny, bóle miesiączkowe i poekstrakcyjne
 - ✓ znaczna toksyczność
- poch. kwasów enolowych
 - ✓ oksikamy – piroksikam, izoksikam, tenoksikam, sudoksikam
 - # częste uszk. p. pok. i nerek (p/wsk. u osób starszych)
 - ✓ pirazolidynodiony – fenylbutazon, oksyfenbutazon – poch. fenylopirazolonu
- NLPZ II gen.
 - preferancyjnie hamujące COX2 (zbliżone powinowactwo do obu izomerów COX z niewielką przewagą hamowania aktywności COX2)

- etodolak – poch. kwasu piranokarboksylowego (indenooctowego) → dz. p/ból., urykozuryczne
 - ✓ b. silne wiązanie z białkami osocza; krążenie j-w; wydalany jako nieakt. met.
 - ✓ wsk. w ch. reumatycznych
- meloksikam – nal. do oksikamów (poch. kwasów enolowych I gen.)
 - ✓ dobrze penetruje do obszarów objętych proc. zap.
 - ✓ p/wsk. bezwzględnie przy uczuleniu na sulfonamidy
- nabumeton – poch. naftylobutanonu
 - ✓ prolek nie podlegający pułapce jonowej (rzadkie uszk. p .pok.) → met. do akt. 6-metoksynaftylooctanu (6-MNA) – nie podlega krążeniu w-j, niemal w całości sprzęgany (mała nefrotox.)
 - ✓ dz. p/ból. może wystąpić z opóźnieniem (początkowo skojarzenie z paracetamolem)
- nimesulid (p.o., p.r.)
→ silny inh. metaloproteaz (rozkład macierzy chrząstki stawowej w ChZS), słaby inh. COX, pośrednio inh. PLA₂, brak dz. p/płytkowego
p/wsk. bezwzgl. przy uczuleniu na sulfonamidy
- NLPZ III gen. – koksiby – sel. inh. COX2
- brak dz. p/płytkowego, niektóre (rofekoksib) mogą dz. proagregacyjnie (→ ↑ ryzyko zakrzepowo-zatorowe i MI)
- wsk.: ch. reumatyczne (RZS, ChZS) przy p/wsk. do klastycznych NLPZ (czynna lub przebyta ch. wrzodowa, NS, uczulenie lub nadwr. na NLPZ I/II)
- p/wsk. stos. doraźne jako LPB i LPG (wyj.: parekoksib – kolka nerkowa), leczenie ASA (brak korzyści III gen.), bezwzgl. p/wsk. przy uczuleniu na sulfonamidy i zw. zaw. S
- celekoksib – poch. diarylowa pirazolu, gr. sulfonamidowa
 - ✓ b. silne wiązanie z białkami osocza; leki zobojętniające → ↓ wchł.; met. (CYP2C9) do nieakt met. (↓ dawki przy niewyd. wątroby)
 - ✓ brak dz. proagregacyjnego (nie ↑ ryzyko MI)
 - ✓ p/wsk.: astma oskrzelowa, III trymestr ciąży (zamknięcie przewodu Botalla, NT płucne)
 - ✓ dz. niep.: uszk. p. pok. (~ jak ibuprofen; ↑ ← RZS, palenie, alkohol, zaaw. wiek, GKS, antykoagulanty, inne NLPZ), nefrotox. hepatotox. (↑ AT), astma aspirynopoch. (teoretycznie)
- rofekoksib – poch. diarylofuranonu, gr. sulfonamidowa
 - ✓ leki zobojętniające → ↓ wchł.; słabo met. przez CYP
 - ✓ wsk.: ch. reumatyczne, bolesne miesiączkowanie
 - ✓ dz. niep.: ryzyko powikłań zakrzepowo – zatorowych, alergię (skórne, bronchospazm)
 - ✓ interakcje:
 - # RMP → ↑ eliminacja
 - # → ↑ eliminacja midazolamu, ↑ tox. MTX, ↑ dz. poch. kumaryny
- parekoksib – prolek waldekoksibu; podawanie pozajelitowe; LPB (ból pooperacyjny, kolka nerkowa)
- waldekoksib – dz. niep.: ciężkie reakcje skórne (EM, zap. złuszczone, z. Lyella, z. S-J)
- leki modyfikujące przebieg ch. reumatycznych
- przedstawiciele:
 - ✓ klasyczne: zw. złota, penicylamina
 - ✓ tzw. wolno dz.
- koncepcje terapeutyczne
 - ✓ tradycyjna, zachowawcza: NLPZ → + mod. przebieg → + GKS
 - ✓ tzw. odwrócona piramida: GKS → + NLPZ → + mod. przebieg
- podstawowe leki imm.-supr.
- MTX (p.o., s.c.)
 - ✓ dz.: antymetabolit kwasu foliowego – inhibitor reduktazy DHF (DHF → THF) → hamowanie syntezy puryn i T, przemian Gly → Ser oraz homo-Cys → Met
 - ✓ złoty standard w leczeniu RZS: hamowanie reakcji nadwr. typu III (tw. IC odp. za ostry stan zap.); dz. ujawnia się po 4 – 6 tyg. stosowania; często w skojarzeniu z nowo wprowadzonymi lekami
 - ✓ ponadto stos. w łuszczycy i p/npl
 - ✓ dz. niep.: mielodepresja (→ eozynofilia, neutropenia), zab. wątroby (↑ AT), ŚZP, zwłóknienie płuc, ↓ odporność (→ ↑ zak. uczynnienie TBC), fotonadwr.
- leflunomid – poch. izoksazolu
 - ✓ dz.: inhibitor DHOA-DH → hamowanie syntezy de novo pirymidyn
 - ✓ wsk. gdy nie można stos. MTX; nieco bardziej tox. (gł. hepatotx., ↑ AT); prolek → M₁ (podlega krążeniu w-j); dz. ujawnia się po 4 tyg. stos.; często w skojarzeniu z poch. aminochinoliny, sulfasalazyną, GKS
 - ✓ p/wsk. bezwzgl. w ciąży (antykoncepcja, wypadkowo cholestyramina)
 - ✓ dz. niep.: ZZJ (nudności, wymioty, biegunki, bolesne skurcze jelit, zap. Ż i jelit, ↓ łaknienie), hepatotox. (↑ AT), mielodepresja (leukocytopenia, ↑ zak. gł. odd.), przejściowe wyłysienie, ↑ RR
- leki imm.-supr. w ciężkim RZS przy nieskuteczności w/w
- CsA (p.o.) → dz. p/zap.: ↓ IFN-γ, TNF-α, IL-1 (limf. T)
wsk.: AZS, łuszczycy, transplantologia (p/odrzuceniu)
dz. niep.: niewyd. nerek (↑ kreatynina), mielodepresja, ↑ urykemia

- AZA – poch. 6-MP – anymetabolity puryn – stos. w ostateczności
wsk.: transplantologia (p/odrzuceniu)
dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki), mielodepresja (neutro-, trombocytopenia, zak. płuca)
- leki alkilujące: CP (p.o., i.v.; + mesna) > CAB
- starsze leki imm.-supr.
- sulfasalazyna – sulfonamid sulfapirydiny + kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, mesalazyna)
→ dz. p/zap. i imm.-mod.: mod. limfocytów, NK, komórek nabłonkowych, mastocytów, ↓ akt. iNOS, ↓ synteza NO i IL-12 pod wpływem LPS i IFN- γ
 - ✓ mesalazyna nie dz. p/ZZSK (skuteczna sulfapirydina)
 - ✓ wsk.: z. Reitera, colitis ulcerosa
 - ✓ p/wsk.: nadwr. na salicylany i sulfonamidy, ciąża i laktacja
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ, wysypki skórne, mielodepresja (3), zab. wątroby (↑ AT)
- poch. aminochinoliny – [hydroksy]chlorochina
 - ✓ lepiej tolerowane niż zw. Au i penicylamina
 - ✓ wsk.: RZS o miarkowanym nasileniu, malaria, SLE
 - ✓ p/wsk.: łuszczycowe ZS (ryzyko zaostrzenia), ciąża i laktacja (hydroksychlorochina), niedobór G6PDH, porfiria, łuszczycyca, miastenia gravis, ciężka niewyd. wątroby i/lub nerek, zab. neurolog. zwł. padaczka
 - ✓ dz. niep.: uszk. wzroku zwł. nieodwr. zwyrodnienie siatkówki, objawy ośrodkowe, mielodepresja
- zw. Au – „sole złota”, zw. metaloorg. zaw. kowalencyjnie zw. Au – aurotiojabłecznan Na⁺, auranofina (p.o., i.m.)
 - ✓ poprawa po kilku miesiącach
 - ✓ p/wsk.: zab. nerek i/lub wątroby, ch. skóry, mielodepresja, ciąża, EM
 - ✓ dz. niep.: złuszczające zap. skóry (← świąd), zap. → owrzodzenie jamy ustnej (← metaliczny smak w ustach), zap. jelit, zap. rogówki, uszk. nerek, zab. hematolog., zap. nn. obwodowych
- penicylamina (p.o.)
 - ✓ wsk.: RZS, ch. Wilsona
 - ✓ p/wsk.: uczulenie na penicyliny, zab. hematolog., mięszkowe ch. nerek i/lub wątroby
 - ✓ dz. niep.: skórne reakcje alergiczne, ZŻJ (nudności, wymioty, ↓ łaknienie), zab. smaku, uszk. nerek, ↓ siła mm., zab. hematolog. (agranulocytoza, trombocytopenia)
- GKS
→ ↓ PLA₂ → COX, LX → mediator zap.
- wsk.: gorączka reumatyczna, kolagenozy, RZS
- drogi podania:
 - ✓ p.o.: prednizon, prednizolon, deksametazon
 - ✓ msc.
 - ✓ do/okolostawowo: metyloprednizolon, triamcynolon (acetonid), betametazon
 - # nie wsk. ze względu na niszczenie chrząstek stawowych
- nowe leki mod. przebieg ch. – oddz. na cytokiny
- etanercept
 - ✓ humanizowane chimeryczne ab, rozp. rec. TNF- α : fragment fuzyjny (Fe) rekombinowanej ludzkiej IgG₁ + dimeryczna sekwencja rec. p75 (dimeryczny fragment błonowy rec. dla TNF- α ; chomik)
 - ✓ powierzchniowe rec. dla TNF (α i β – p55 i p75) – zdolność odwr. dysocjacji jednej z podjednostek → rozp. cz. rec. → reg. akt. błonowych rec. dla TNF: przyłączenie ligandu uwarunkowane jest asocjacją wszystkich 3 podjednostek
 - ✓ etanercept
→ wiązanie z TNF- α → ↓ ilość dostępna do zw. z rec. p75 \ \ ↓ IL-1, 6
→ wiązanie z trimerycznym błonowym rec. dla TNF → zab. wiązania ligandu z rec. /
 - ✓ stos. pomocniczo w politerapii z MTX (zapobiega syntezie ab)
 - ✓ dz. niep.: odczyn w msc. wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, bóle głowy, ogólne rozbitcie, ułatwienie zak. aż do sepsy
- infliksimab (i.v.)
 - ✓ humanizowane chimeryczna mab p/TNF- α : rekombinowane ludzkie IgG₁ + ab mysie
 - ✓ dz.: ↓ obrzęk, bolesność, sztywność poranną, OB, CRP, amyloid A
 - ✓ wsk. w colitis ulcerosa; stos. pomocniczo w politerapii z MTX (zapobiega syntezie ab)
 - ✓ dz. niep.: objawy grypopodobne (bóle głowy, grączka, dreszcze), pokrzywka i wypryski skórne, świąd, z. toczniopodobny, ↑ zak. (bakt. zap. gardła, zak. odd., ZUM, uakt. TBC, uogólnione sepsy gronkowcowe)
- anakinra (s.c.)
 - ✓ antagonist rec. IL-1: rekombinowany nieglikozylowany analog IL-1 $_{\alpha/\beta}$ (dodatkowo Met na N-końcu)
 - ✓ stos. pomocniczo w politerapii z MTX (zapobiega syntezie ab)
 - ✓ dz. niep.: odczyn msc., bóle głowy, eozynofilia, neutropenia, zak. bakteryjne (ropnie, zak. kości i stawów, zap. płuc), kancerogenność (?)

leki stosowane w dnje

- dna – odkładanie kryształków kwas moczowego → ostre nawrotowe zap. stawów → postać przewlekła, deformacja stawów, guzki dnawe

- źródła moczanów: pokarm (ciemne mięsa), katabolizm DNA
 - ✓ pierwotne: wr. defekty gen. (↓ HGPR T-aza – z. Lescha-Nyhana, ↑ syntetaza PRPP)
 - ✓ kwasy org. (np. mleczan), salicylany, diuretyki
 - ✓ wtórne: nagły rozpad komórek – anemia hemolityczna, chemioterapia białaczek, chłoniaków i niektórych guzów litych (TLS – zwł. po ALL i NHL)
- krystalizacja
 - ← ↑ stężenie, ↓ temp. (kończyny dolne), słabe ukrwienie (chrząstki, ścięgna), ↓ pH (mocz)
 - fagocytoza → liza makrofagów → uwolnienie enzymów lizosomalnych i mediatorów zap. → ostry napad → silny ból
- najczęściej dna stawu śródstopno – paliczkowego palucha stopy = podagra
- leczenie: dieta, krioterapia, NLPZ (LPZ, LPB; bez salicylanów – leki z wyboru: naproksen, diklofenak, azapropazon, fenylbutazon), leki ↓ akt. oksydazy ksantynowej, urykozuryczne, ↓ proliferację makrofagów, GKS ogólnie (prednizolon)
- kolchicyna – alkaloid ziemowitu jesiennego – lek rezerwowy
 - zab. tw. wrzeczona kariokinetycznego → zablokowanie cytokinezy w metafazie → ↓ proliferacja leukocytów → ↓ fagocytoza kryształków przez leukocyty
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki, krwotoczne zap. jelit), zawrotu głowy, oszołomienie, neuromiopatie, mielodepresja (anemia aplastyczna, agranulocytoza), zab. spermatogenezy, zab. rytmu, niewyd. odd.
 - ✓ interakcje: CYP3A4 ↔ np. statyny
- allopurinol (p.o.) – izomer hipoksantyny
 - inhibicja oksydazy ksantynowej → ↓ synteza kwasu moczowego
 - ✓ p/wsk. w ostrym napadzie (może indukować i wydłużać napady), ciąża, dzieci do 3 r. ż.
 - ✓ początkowemu nasileniu napadów można zapobiec przez skojarzenie z kolchicyną
 - ✓ dz. niep.: ZŻJ (nudności, biegunki, ↓ łaknienie), bóle głowy, alergie skórne, hipertermia, uszk. wątroby
 - ✓ interakcje:
 - ↓ met. AZA, 6-MP, teofilia
 - ← (-) tiazidy
- leki urykozuryczne → ↓ reabsorpcja kanalikowa moczanów
 - ✓ dz. niep.: ryzyka kamicy nerkowej
 - ✓ stos. profilaktycznie, p/wsk. w ostrym napadzie (j. w.)
 - ✓ sulfinyprazon (p.o.) – poch. piazoliny → + słabe dz. p/ból. i p/agregacyjne
 - # p/wsk.: ch. wrzodowa, kamica nerkowa, zab. hematolog., uczulenie na poch. fenylopirazonu
 - # interakcje: p/zakrzepowe, p.o. p/cukrzycowe
 - ✓ benzbromazon (p.o.)
 - # p/wsk.: ciąża, kamica nerkowa, niewyd. nerek
 - # dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki)
 - ✓ probenecid (p.o.)
 - # wsk.: profilaktyka dny, skojarzenie z kosztownymi β-laktamami (↓ wyd. kanalikowe)
 - # p/wsk. w ostrym napadzie dny (j. w.)
 - # dz. niep.: ZŻJ, alergie skórne, uszk. nerek, wątroby, szpiku
- leki stos. w TLS – rasburikaza (i.v.) – rekombinowana oksydaza moczanowa
 - ✓ p/wsk.: niedobór G6PDH, ciąża i laktacja
 - ✓ dz. niep.: odczynny gorączkowe, ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki), bóle głowy, zap. żż. w msc. podania, reakcja alergiczne (wysypki skórne, bronchospazm, anemia hemolityczna)

LEKI SEDATYWNE I NASENNE

- leki uspokajające (sedativa) i nasenne (hypnotica) to wspólna grupa substancji nieswoiście osłabiających stan aktywacji OUN
 - ← hamowanie aktywności twor. siatkowatego i kory mózgowej
 - senność, znieczulenie, hamowanie nadmiernego pobudzenia, napięcia, niepokoju, ułatwienie i indukcja snu
 - EEG: hamowanie aktywacji wywołanej bodźcami eksteroceptywnymi (choć słabiej od neuroleptyków) oraz desynchronizacji wywołanej bezp. drażnieniem elektrycznym twor. siatkowatego
 - sen нефизиологичны, wymuszony tłumieniem ośrodków aktywacyjnych, stłumienie fazy REM (↑ NREM:REM)
- w porównaniu z anksjolitykami dz. uspokajające tej grupy występuje jako efekt ogólnego dz. depresyjnego na czynność mózgu i jest niejako wtórne do procesu hamowania stanu aktywacji
- twór siatkowaty – odbiornik bodźców z dróg czuciowych i innych obszarów mózgu, regulator stanu czuwania
- msc. sinawe – reg. akt. bioelektrycznej kory, a przez to uwagi, reagowania na bodźce i czuwania
- synchronizacja (↓f ↑A) – reg. przez 5-HT jądra szwu oraz wzgórzowy ośrodek rekrutacyjny
- proces aktywacji zw. jest z katecholaminami (NA, D), aa akt. (Glu, Asp) i niektórymi peptydami, natomiast hamowania i synchronizacji – z 5-HT, GABA, aa ham. i peptydami; faza REM reg. jest gł. przez ACh-erg. jądro olbrzymiomórkowe mostu (cholinolityki → synchronizacja)
- mech. dz. leków nasennych (gł. barbiturany):
 - zwiążanie z kompleksem rec. GABA-A/DBZ → otwarcie kanałów Cl⁻ → hiperpolaryzacja neuronu

- stabilizacja błon → ↑ próg pobudliwości
- wpływ met.: ↓ odd. kom., ↓ tw. ATP, ↓ NAD⁺:NADH; duże dawki: ↓ zużycie tlenu przez OUN
- leki uspokajające → łagodne dz. ↓ napięcie i pobudzenie psychoruchowe, lęk i niepokój, ułatwienie snu
 - ✓ obecnie zastąpione przez anksjolityki o bardziej wyb. dz. i mniejszej toksyczności
 - ✓ leki roślinne: kozłek lek. (izowalerianian borneolu, waleropotriaty) i mieszanki ziołowe, izowalerianian mentolu (Mentowal), passiflora, chmiel zwyczajny, miłej wiosenny
 - ✓ sole bromu (K⁺, Na⁺, NH₄⁺) → wypieranie Cl⁻ z komórek, gł. neuronów → zab. cz OUN
dz. niep.: ZZJ, zab. alerg., skórne; zatrucie – bromismus: objawy neurolog., psych. (miepokój, omamy), ogólne (wysypka trądzikopodobna)
- barbiturany – sole kwasu barbiturowego podstawione rodnikami aromatycznymi i alifatycznymi (metyl, etyl, allil, butyl, metylbutyl, izopentyl, metylopentynyl, fenyl, cykloheksyl, cykloheksenyl)
- dz.:
 - tłumienie neuronów tworzących siatkowatego i kory, skrócenie fazy REM
 - dz. p/drgawkowe (fenobarbital, metylofenylobarbital, metabarbital)
 - hamowanie ośrodka naczynioruchowego i odd.
 - nasilenie dz. p/ból. NLPZ
 - ↑ ADH, ↓ wchłanianie kanalikowe Glc i Na⁺
- klasyfikacja – na podstawie czasu dz.:
 - ✓ krótki i ultrakrótki: heksobarbital, metoheksital, tiamylal, tiopental
 - ✓ średni: allobarbital, amylobarbital, butobarbital, cyklobarbital, pentobarbital
 - ✓ długi: barbital, fenobarbital, metylofenylobarbital, metabarbital
- zależność psychofiz. połączona z rozwojem tolerancji; z. abst. → objawy neurolog. (drżenia i drgawki), psych. (niepokój, lęk, splątanie, omamy), wegetatywno-somatyczne (zab. krążenia, bóle brzucha, silne pocenie się)
- ostre zatrucie → utrata przytomności, zapaść krążeniowa, porażenie ośrodka odd.
 - ✓ komplikacje: niewyd. nerek, zap. płuc
 - ✓ leczenie: objawowe, diureza fors. alkalizowana
- przewlekłe zatrucie → zab. koordynacji (ataksja), mowy, drażliwość i agresja
- interakcje:
 - (+) CYP → tolerancja met., niezal. od funkcjonalnej (zmiany rec. w OUN)
 - (-) p/cukrzycowe, antykoagulanty (krwawienia po odstawieniu), DTA
 - ↓ T_{1/2} 1,25(OH)₂D₃ → ↓ wchl. Ca²⁺ → ↓ uwapnienie kości
 - ↑ synteza ALA → ujawnienie lub zaostrzenie porfirii
- barbiturany o krótkim i ultrakrótkim dz. – poch. tiobarbituranu i OH-N-metylobarbituranu
 - ✓ lipofilne → szybkie gromadzenie w OUN →→ redystrybucja (powrót z OUN do krwi i dalej do mm. i obwodowej tkanki tłuszczowej); całkowicie (choć powoli) met. w wątrobie
 - ✓ wsk.: wprowadzenie do znieczulenia podst. lub krótkotrwałe znieczulenie ogólne
 - ✓ dz. niep.: ↓↓ RR
- barbiturany o średnim czasie dz. (5-6h) – uspokajające i nasenne lipofilne, wiązanie z białkami osocza, szybko met. w wątrobie
- barbiturany o długim czasie dz. (8-10h) – uspokajające i nasenne, niektóre p/drgawkowe (wsk. w padaczkę)
 - ✓ słabo lipofilne → wolniejsze przeniknięcie do OUN
 - ✓ częściowo, w różnym stopniu met. w wątrobie
- niebarbituranowe leki sedatywne i nasenne
- karbaminiany – etinamat → dz. sedatywne i nasenne, krótki czas dz., uzależnienie psychofiz.
- poch. chinazolonu – metakwalon
 - ✓ dz. uspokajające i nasenne, p/kaszlowe, słabe p/H, znieczulające msc., spazmolityczne
 - ✓ interakcje:
 - (+) dz. p/ból. opioidów
 - dz. nasenne ← (+) p/H
 - ✓ dz. niep.: tokiomanie z objawami psychotycznymi (omamy)
- poch. karbinolu – metylopentynol, etchlorwinol (+ p/drgawkowe) – uzależnienie psychofiz.
- poch. tiazolu – klometiazol (i.v.) → dz. uspokajające, nasenne, p/drgawkowe
wsk.: ostre pobudzenie, majaczenie alk., stany drgawkowe, rzucawka porodowa
- BDZ i leki podobnie dz. (nasenne)
 - ✓ nitrazepam – nasenny, p/drgawkowy (napady padaczkowe akinetyczne, małe i miokloniczne)
dz. niep.: długotrwałe znużenie i senność
 - ✓ flunitrazepam – nie powoduje ociężałości fiz. i senności po obudzeniu, lepiej tolerowany
 - ✓ flurazepam, lorazepam, lormetazepam
 - ✓ triazolam, estazolam, midazolam (krótkotrwałe nasenne, wprowadzenie do znieczulenia)
 - ✓ zopiklon (poch. cyklopyrolonu), zolpidem (poch. imidazopirydyny; sel. agonista BDZ I)

ANKSJOLITYKI

- anksjolityki = leki p/lękowe – gł. poch. BDZ – najbezpieczniejsze leki psychotropowe, cechujące się wzgl. wysoką sel. dz. psychotrop., w porównaniu z barbituranami bardziej subtelnie ↑ procesy hamowania UN, w tym ukł. limbicznego; ponadto wykorzystuje się SSRI (ch. obsesyjno – kompulsywna = nerwica natręctw) i agonistów 5-HT_{1A} (lęk uogólniony)
- poch. BDZ
 - podział ze względu na budowę chem.:
 - ✓ poch. 1,4-BDZ: diazepam, klonazepam, klorazepat, lorazepam, oksazepam, temazepam, bromazepam, flurazepam, flunitrazepam, lormetazepam, kwazepam, prazepam, chlordiazepoksyd, midazolam
 - ✓ poch. 1,5-BDZ: klobazam
 - ✓ poch. TP BDZ = triazolo-BDZ: triazolam, alprazolam, loprazolam, adinazolam
 - podział ze względu na T_{1/2}:
 - ✓ b. krótki: midazolam, triazolam, brotizolam
 - ✓ krótki / średni: estazolam, lormetazepam, temazepam
 - ✓ długi: nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, medazolam, kwazepam
 - klasyfikacja klin.:
 - ✓ p/drgawkowe: diazepam, klonazepam
 - ✓ sedatywno – anksjolityczne: oksazepam, temazepam, chlordiazepoksyd
 - ✓ nasenne (lipofilne – szybko osiągają max stężenie w osoczu): triazolam, estazolam, midazolam
 - wsk.: ch. lękowe, symptomy lęku tow. ch. psych. i somat. oraz stresom opornym na psychoterapię, premedykacja, padaczka, zwiotczenie mm., bezsenność, depresja
 - mech. dz.:
 - ↓ akt. neuronów płata skroniowego → dz. amnestyczne, p/lękowe, p/drgawkowe
 - ↓ akt. neuronów rdzenia k. i mózdzku → dz. miorelaksacyjne
 - ↓ akt. neuronów tworzących siatkowatego → dz. nasenne
 - rec. GABA-A – wiąże GABA, BDZ, barbiturany, anestetyki, zw. drgawkotw. (pikrotoksyna), neurosteroidy; agoniści
 - ↑ częstotliwość otwarcia kanału, ↑ pow. GABA do rec. (dz. pośr., w przeciwieństwie do barbituranów)
 - ✓ GABA-A: penamer α (6) β (3) γ (3) δ (1) ρ (2); 60 – 70 % α₁β₂γ₂
BDZ1 = ω₁ = GABA-A1a: α₁β₂γ; sel.: zolpidem, zaleplon, kwazepam, abekarnil
BDZ2 = ω₂: α₂β₃γ₂
ω₃ – rec. obwodowy (błona mit. w gonadach i nadnerczach) → reg. transport cholesterolu, steroidogeneza, synteza neurosteroidów w OUN
α₁β₂γ₂ – kora mózgu, mózdzek, istota czarna
α₂β₂γ₂ – hipokamp, podwzgórze, zwoje podst., rdzeń k.
 - ✓ agoniści: poch. BDZ (diazepam), poch. imidazo-BDZ (bretazenil, imidazenil), poch. tiazolo-BDZ (triazolam, alprazolam), poch. imidazopirydiny (zolpidem, alpidem), poch. imidazopirimidiny (diwaplon), poch. pirazolopirimidiny (zaleplon), poch. cyklopirolonu (zopiklon, suriklon), poch. β-karboliny (abekarnil), anestetyki i sedatywne (etomidat, klometiazol, halotan), etanol
 - nowe leki o różnej sel. i sile dz. na rec.
 - ✓ wydajność (efficacy) – nasilenie odp. komórkowej, max efekt przy wysyceniu całej puli rec. lekiem
 - ✓ siła dz. (potency) ↔ powinowactwo (affinity) – dawka potrzebna do wywarcia efektu
 - ✓ pełny agonista (FAM) – max wydajność; duża skuteczność i siła wobec większości podtypów; → amnezja i ataksja przy małym / średnim wysyceniu
pełni, niesel.: diazepam, triazolam, alprazolam?
pełni, BDZ-1-sel.: zolpidem, zaleplon
 - ✓ częściowy agonista (PAM) – duża siła, mała skuteczność (akt. wewn.) wobec wielu podtypów rec.; → brak amnezji, ataksji, ↓ drgawek; dz. p/lękowe przy dużym wysyceniu; ↓ dz. sedatywne pełnych agonistów; ↓ potencjał uzależniający
częściowi, niesel.: bretazenil, imidazenil, abekarnil, diwaplon
częściowi, BDZ-1-sel.: alpidem
 - ✓ selektywny agonista (SAM) – duża skuteczność i siła wobec niektórych podtypów rec.
 - ✓ antagonist → ↓ skutki agonistów, brak własnego dz.; np. flumazenil
 - farmakokinetyka a dz. ośrodkowe – lipofilność (→ zw. z białkami, redystrybucja), metabolizm do akt. psychotrop. poch., % wiązania z białkami krwi, PMR (+), przenikają do pokarmu kobiecego, nie zmieniają akt. enzymów wątrobowych
 - ✓ utlenianie w wątrobie (do N-Met, OH; CYP2C19) → akt. poch. adinazolam, chlordiazepoksyd, klobazam, diazepam, flunitrazepam, midazolam
 - ✓ nie met., sprzęgane z GlcUA
lorazepam, lormetazepam, oksazepam, temazepam
 - ✓ efekt I. prześcia – intensywny met. zaraz po wchłonięciu
bratizolam, klotiazepam, midazolam (CYP3A3/4), triazolam
 - interakcje: CYP
- (-): cymetydyna, makrolidy, ketokonazol, itraconazol (CYP3A3/4), DTA

(+): karbamazepina, barbiturany (fenobarbital), fenytoina, INH, RMP, etanol, nikotyna
diazepam → (+) digoksylna, fenytoina

- dz. niep.:
 - ✓ senność, somnambulizm, iluzje, hamowanie fazy REM, spłylenie SEM (zwł. SEM₄; zolpidem → ↑ SEM₃₋₄), ↑ całk. czas snu, amnezja następcza (← silne hamowanie rytmu θ w hipokampie ← długotrwałe wzmocnienie synapt. (LTP)), koszmary senne, objawy psychotyczne, bezsenność z odbicia (↑ gęstość fazy REM ↔ ↓ próg drgawkowy)
 - ✓ splątanie, paradoksalnie ↑ agresywność i drażliwość
 - ✓ zab. koordynacji ruchowej, zab. refleksu, ataksja
 - ✓ uzależnienie psych. > fiz., potencjał euforyzujący (odhamowanie)
 - ✓ z. abst. → zab. nastroju, bezsenność, męczliwość, pocenie, ZŻJ, objawy depersonalizacji, omamy, depresja, zab. koordynacji, skurcze mm., delirium, napady lęku panicznego
- agoniści 5-HT_{1A} – buspiron, ipsapiron, gepiron, flezinoxan (poch. pirymidynylopiiperazyny)
- rec. 5-HT_{1A} → hiperpolaryzacja → ↓ cz. bioelektryczna → dz. p/emocjonalne
 - ✓ autorec. somatodendrytyczny – neurony jądra szwu (emocje)
 - ✓ postsyn. – neurony piramidowe i interneurony w ukł. limbicznym (hipokamp) – płat skronowy – jądro migdałowe
 - ✓ 5-HT układ kary – odp. za negatywne odczuwanie bodźców
- zalety agonistów 5-HT_{1A}: długi czas dz., brak interakcji z etanolem, dz. p/depresyjne, wąski zakres dz. psychotrop. – nie dz. p/psychotycznie ani nasennie, nie ma potencjału uzależniającego ani sedatywnego, nie upośledza procesów kognitywnych, nie daje z. abst.
- interakcje:
 - (+) dz. SSRI w z. obsesyjno – kompulsywnych (→ z. serotoniny)
- SSRI – fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, sertralina, paroksetyna
- dz.:
 - (+) autorec. somatodendrytyczne 5-HT_{1A} → desensytyzacja, odamowanie czynności 5-HT-erg. OUN, gł. układu limbicznego i kory mózgowej
 - hipokamp, jądro migdałowe → (+) postsyn. 5-HT_{1A} → hamowanie neuronów piramidowych i interneuronów
- wsk.: różne zab. nerwicowe: depresje, fobie społeczne, lęk napadowy, zab. obsesyjno – kompulsywne
- zalety: brak dz. sedatywnego, uzależniającego, kardiotoksycznego (w przec. do TLPD), ↓ sprawności psychofiz., interakcji z etanolem, dobrze tolerowane
- dz. niep.: ZŻJ, ↓ libido, sedacja, senność / bezsenność, niepokój, akatyzja, dyskinezy
 - ✓ z. serotoniny ← SSRI + MAO-I/TLPD/ag. 5-HT_{1A}
→ zab. świadomości, hipertonia, drgawki, hipertermia
 - ✓ z. abst. → oszołomienie, bóle głowy, nudności, dysforia, zab. koordynacji ruchowej
- interakcje:
 - fluoksetyna, paroksetyna → (-) CYP2D6
 - fluwoksamina → (-) CYP1A2

NEUROLEPTYKI

- schizofrenia
- teoria D-erg.: ↑ akt. układu D-erg., ↑ gęstość D₂, D₄, 5-HT₂ w OUN
- ↑↑ pobudzenie fazy neuronów D-erg. w układzie limbicznym → objawy „pozytywne” (wytwórcze: urojenia, omamy, objawy katatoniczne)
- zab. funkcji kory czołowej → zab. przekąźnictwa w niektórych neuronach D-erg. → objawy „negatywne” (zubożenie emocjonalne, objawy zubożenia, formalne zab. myślenia)
- neuroleptyki = leki p/psychotyczne, tzw. duże trunkwilizatory (w przec. do anksjolityków) – antagoniści D, NA, M (ACh), H:
 - ↓ przekąźnictwo katecholaminerg. (antagonizm gł. α_1 – gł. poch. tioksantenu (klopentiksol, chlorprotiksen), klozapina, klotiapina, rizperidon):
 - # gł. terapia schizofrenii paranoidalnej: neurony msc. sinawego → aktywacja, uwaga, mech. habituacji; ↑↑ → zab. selekcji bodźców i osłabienie habituacji
 - hamowanie napędu ruchowego, ↓ pobudzenie ruchowe po zw. ↑ przekąźnictwo D i NA (amfetamina)
 - hamowanie proc. kojarzeniowych → osłabienie nabywania odruchów war.: obronnych – unikania, pokarmowych, innych (← również dz. cholinolityczne)
 - dz. uspokajające i hipotensyjne (↓ RR)
 - wzmocnienie dz. p/D-erg.
 - ↓ próg drgawkowy (poch. fenotiazyny) (ostrożnie przy podejrzeniu padaczki i w z. abst.)
 - dz. cholinolityczne (antagonizm M – gł. poch. fenotiazyny):
 - obwodowe dz. atropinowe: suchość w jamie ustnej, zaparcia, tachykardia
 - ↓ parkinsonizm
 - dz. psychotropowe: splątanie, stany majaczeniowe, zab. pamięci

- antagonizm 5-HT₂ (risperidon, kwetiapina, serokwel, olanzapina) → słaba aktywacja neuronów D-erg.; zmiany adaptacyjne →
- ↓ objawy negatywne schizofrenii
 - ↓ dz. pozapiramidowe (gł. neuroleptyki atypowe)
 - dz. depresyjne na nastrój (wyj.: obojętne: poch. tioksantenu, tioridazyna, lewomepromazyna, cyjamemazyna, alimemazyna; p/depresyjne: flupentiksol, lewomepromazyna)
- ↓ przekąźnictwo D – antagonizm wł. rec. oraz autorec. hamujących → kompensacyjne pob. neuronów (↑ akt. bioelektryczna), ↑ met. i uwalnianie D → → → blok depol. neuronów D → ↓ met. i uwalnianie D
- neuroleptyki klasyczne: blokada ≥ 80 % rec. D; atypowe: blokada 20 – 60 % rec. D
- antagonizm D₂ w strukturach limbicznych (układ mezokortykałny i mezolimbiczny) → ↓ objawy „pozytywne”, -/↑ objawy „negatywne”
 - antagonizm D₂ o obszarze chemorec. opuszki → dz. p/wymiotne, znoszenie dz. wymiotnego D-mimetyków (apomorfiny, alkaloidy sporyszu)
 - antagonizm autorec. D_{2,3}, agoantagonizm D₁ (tergurid, roksindol, pramipeksol), antagonizm 5-HT_{1A}
 - ↓ objawy „negatywne”
 - dz. endokryne: ↑ PRL → mlekokot; ↓ FSH, LH → zab. miesiączkowania; ↓ GH, ACTH (zwł. CPZ)
 - zmiany adaptacyjne rec., antagonizm D₂ w prążkowie (układ nigrostrialny) → zab. pozapiramidowe:
 - # parkinsonizm polekowy – zahamowanie akt. ruchowej, spowolnienie, sztywność i drżenie mm.
 - ← gł. poch. fenotiazyny butyrofenonu i difenylobutylopiperydyny (dz. neuroleptyczne i pozapiramidowe próbuje się rozdzielić przez ↑ pow. do struktur limbicznych)
 - # katalepsja – bezruch i niemożność inicjowania ruchów dowolnych; jest odp. parkinsonizmu wyst. u zwierząt; u ludzi wyst. po przedawkowaniu neuroleptyków bądź w katatonicznej postaci schizofrenii;
 - ← gł. antagonizm D₂ w prążkowie ← gł. poch. fenotiazyny i butyrofenonu (nie: klozapina ani poch. beznamidu)
 - # dyskinezy – przymusowe ruchy dot. często mm. głowy, np. żwaczy; późne dyskinezy – zab. ruchowe o typie płasawicznym (gł. mm. twarzy, szyi i kończyn) ← ↑ liczba i wr. rec. D₂
 - # dystonie – ruchy mimowolne powodujące skręcanie i wyginanie różnych cz. ciała, przez co człowiek przybiera często nienaturalną postawę
 - # akatyzja – niepokój i pobudzenie ruchowe → przymus ciągłego bycia w ruchu i zmiany pozycji, lęk, rozdrażnienie, niepokój; przeciwieństwo akinezji
 - dz. na GABA-erg.: haloperidol → ↓ w prążkowie; klozapina → ↑ w prążkowie i istocie czarnej
 - antagonizm H₁ → dz. uspokajające (poch. fenotiazyny i tioksantenu; wyj.: flufenazyna i flupentiksol dz. aktywująco)
 - haloperidol, remoksypid → rec. σ
 - pimozyd → antagonistą kanałów Ca²⁺ → ↓ wyw. dyskinez
 - poprawa łaknienia w anorexia nervosa (gł. CPZ → ↑ łaknienie; haloperidol, pimozyd → hamowanie ośrodka sytości)
 - dz. p/bólowe – własne (np. lewomepromazyna) oraz potęgowanie dz. opioidów (np. poch. fenotiazyny)
 - zab. ośrodka termoregulacji → hipotermia (gł. poch. fenotiazyny)
- klasyfikacja neuroleptyków:
 - trójpierścieniowe:
 - ✓ poch. fenotiazyny – 3 gr. zal. od budowy łańcucha bocznego
 - ✓ poch. tioksantenu
 - ✓ poch. azafenotiazyny
 - ✓ poch. dibenzodiazepiny i dibenzotriazepiny
 - wielopierścieniowe:
 - ✓ poch. butyrofenonu
 - ✓ poch. difenylobutylopiperydyny
 - ✓ poch. benzamidu
 - poch. fenotiazyny z gr. alifatyczną – CPZ
 - ↓ objawy wytwórcze i zab. myślenia (myślenie paralogiczne, rozkojarzenie) psychoz schizofrenicznych
 - ↓ zab. uczuciowości i objawy odniecenia
 - dz. anksjolityczne (tioridazyna, chlorprotiksen)
 - dz. p/wymiotne
 - wsk.: schizofrenia, stany maniakalne, psychoza okresowa, niektóre zag. organiczne
 - p/wsk.: ciąża (dz. teratogenne, dz. na UN płodu)
 - dz. niep.:
 - ✓ obwodowe: dz. cholinolityczne i adrenolityczne → ↓ RR, hipotensja ortostatyczna, zab. przewodnictwa w miokardium
 - ✓ antagonizm D₂ prążkowie → parkinsonizm, objawy hiperkinetyczne i dyskinetyczne (dyskinezy późne), akatyzja
 - ✓ ↓ przekąźnictwo NA i D
 - negatywne (depresyjne) dz. na nastrój → → nasilenie lub indukcja stanów depresyjnych (poch. tioksantenu dz. p/depresyjne)
 - ↓ próg drgawkowy, uczynienie ognisk padaczkowych → indukcja napadów padaczkowych
 - ✓ zab. endokryne:
 - ↑ PRL → mlekokot
 - ↓ FSH, LH → zab. miesiączkowania, ↓ potencja
 - ↓ ADH → poliuria

- ✓ powiększenie i bolesność wątroby, żółtaczką zastoinową w mech. uczuleniowym; uszk. nerek
- ✓ + zak. bakteryjne → ↓ wentylacja → ↓ wydolność odd.
- ✓ leukopenia (poch. fenotiazyny > butyrofenonu i tioksantenu), agranulocytoza
- ✓ ZŻJ (uporczywe zaparcia, nudności, wymioty)
 - ↑ wydż. Ż, ↓ bariera śluzówkowa →→ ch. wrzodowa
 - ↓ perystaltyka, wtórne niedokrwienie ściany jelita → martwicze zap. j. grubego
- ✓ zakrzepowe zap. żż., szczeg. w kończynach dolnych
- ✓ uczulenia skórne: swędząc wysypki plamiste lub grudkowe, hiperpigmentacja skóry twarzy, szyi i rąk, odkładanie pigmentu w rogówce i siatkówce
- toksyczność (ostre zatrucie):
 - ✓ → OUN (zab. świadomości, silne zab. pozapiramidowe), CVS (↓ RR, zab. rytmu), hipertermia
 - ✓ leczenie: opróżnienie Ż, podtrzymanie oddechu i krążenia, NA i.v., leki p/arytmiczne, leki p/parkinsonowe w małych dawkach
- interakcje – niekorzystne nasilenie dz. wiele grup leków:
 - ✓ leki nasenne i etanol → (+) dz. depresyjne na OUN i CVS
 - ✓ opioidy → (+) dz. p/bólowe i depresyjne na OUN, zwł. ósrodek odd.
 - ✓ TLPD i MAO-I → (+) dz. kardiotox. i drgawkotwórcze
 - ✓ zw. Li → dz. hipoglikemizujące
 - ✓ cholinolityki → stany majaczeniowe
 - ✓ sympatykolityki → (+) ↓ RR
 - ✓ NLPZ → (+) mielodepresja
 - ✓ suksametonium → (+) dz. zwiotczające
- inne poch. fenotiazyny
- z gr. alifatyczną
 - ✓ lewomepromazyna → dz. p/bólowe, α-adrenolityczne, słabsze dz. p/psychotyczne, silniejsze dz. uspokajające i p/depresyjne
 - wsk.: schizofrenia z objawami pobudzenia i ↓ nastroju, opanowanie podniecenia
 - p/wsk.: hipotensja, zab. krążenia, zaaw. wiek
 - ✓ triflupromazyna → wyraźne dz. uspokajające i p/bólowe
 - ✓ promazyna → łagodne dz. neuroleptyczne, silne uspokajające, p/wymiotne; stos. u osób starszych
 - ✓ cyamemazyna → wyraźne dz. uspokajające, p/depresyjne; stos. w psychozach wieku podeszłego
- z pierścieniem piperidynowym
 - ✓ tioridazyna → słabe dz. neuroleptyczne, p/depresyjne, uspokajające, słabe dz. pozapiramidowe, wzgl. silne cholinolityczne
 - wsk.: psychozy, zab. nerwicowe z objawami somatycznymi
 - dz. niep.: kardiotoksyczność, retinopatie
 - ✓ pipotiazyna → silne dz. neuroleptyczne i aktywizujące
- z pierścieniem piperazynowym
 - ✓ flufenazyna → silne dz. neuroleptyczne i aktywizujące; wsk. w przewlekłym pozaszpitalnym leczeniu psychoz
 - ✓ perazyna → wzgl. silne dz. cholinolityczne; wsk. w przewlekłym leczeniu podtrzymującym
 - ✓ perfenazyna → silne dz. neuroleptyczne, słabe uspokajające
 - ✓ tioproperazyna → b. silne dz. p/psychotyczne, wyraźne dz. uspokajające; wsk. w stanach maniakalnych
 - ✓ trifluoperazyna → b. silne dz. p/psychotyczne, wyraźne dz. uspokajające
- poch. tioksantenu
- wykazują chem. izomerię Z-E (silniej dz. forma cis)
- bezpieczniejsze od poch. fenotiazyny, słabsze objawy pozapiramidowe (← antagonizm D_{1,2}), nie wpływają na depresję lub dz. p/depresyjnie
- chlorprotiksen → słabe dz. neuroleptyczne, silne uspokajające i anksjolityczne
 - wsk. pobudzenie, lęk, depresja, zab. nerwicowe, zab. osobowości, majaczenie alk.
- flupentiksol → wyraźne dz. aktywizujące, dz. p/lękowe i p/depresyjne
- klopentiksol → silne dz. neuroleptyczne i uspokajające, nieznaczne p/depresyjne
- tiotiksen → silne dz. neuroleptyczne, słabe aktywizujące
- poch. butyrofenonu
- brak antagonizmu M i H₁, słabe dz. adrenolityczne
- wzgl. silny antagonizm D₂ → silne dz. pozapiramidowe; ponadto depresjogenne i uspokajające
- haloperidol → wyraźne dz. uspokajające; wsk. w schizofrenii, stanie podniecenia maniakalnego, delirium tremens
- spiperon, pimaperon → słabe dz.
- trifluperidol → silne dz. p/psychotyczne i uspokajające; wsk. w opornej schizofrenii
- droperidol → silne dz. uspokajające i hipotensyjne; wsk. w pobudzeniu psychoruchowym; stos. w anestezjologii (droperidol + fentanyl → NLA)
- benperidol, metyloperidol, spiroperidol
- poch. difenylobutylopiperydyny – pimozyd, penfluridol, fluspirilen (atypowy)
- duże pow. do D₂, b. słabe do α₁, brak do M i H₁
- wyraźne dz. aktywizujące, p/psychotyczne, pozapiramidowe

- wsk. gł. w schizofrenii z zahamowaniem ruchowym
- poch. benzamidu
- dz. aktywizujące (sulpiryd) lub hamujące (sultoprid)
- niemal D₂-sel. → sel dz. na układ mezolimbiczny → słabe objawy pozapiramidowe
- tiaprid → gł. opanowywanie zab. pozapir. typu płasawiczego
- metoklopramid → znikome dz. neuroleptyczne, gł. prokinetyczne i p/wymiotne
- amisulprid (atypowy)
- poch. indolu – molindon, oksypertyna, ziprazidon (atypowy) → dz. aktywizujące, słabe dz. pozapir.

- neuroleptyki atypowe
- dz. na układ limbiczny >> nigrostrialny
 - słabsze objawy pozapir. i zab. endokrynne, lepiej tolerowane i akceptowane
 - aktywacja genu c-fos (składnik cz. transkrypcyjnego AP-1) wyłącznie w strukturach limbicznych
- ↓ objawy „pozytywne” (jak typowe)
- aktywacja c-fos w korze przedczołowej (klozapina, olanzapina) → ↓ objawy „negatywne” (zwykle odporne na typowe), wpływ na procesy pamięciowe i poznawcze
- różnice w sile antagonizmu → blokowanie znacznie mniejszej cz. rec. D₂ (20 – 60 %); ↓ powinowactwo i dysocjacja
- ↓ hamowanie dostępu endogennej D do rec.
- korzystny antagonizm 5-HT₂ (interakcja z D-erg.) (nie stanowi to jednak kryterium atypowości)
- klozapina (poch. dibenzepiny; prototyp), olanzapina (poch. tienobenzodiazepiny), kwetiapina
- silne dz. antagonistyczne na D₂ i 5-HT_{2A}, wzgl. słabsza blokada D₂ w porównaniu do klasycznych
- antagonizm α_{1,2}, H₁, M
- silne dz. uspokajające, p/psychotyczne, p/autystyczne, anksjolityczne
- brak objawów pozapir., ↓ dyskinezy wywołane klasycznymi
 - ✓ dz. niep.: leukopenia, agranulocytoza, ↑ ryzyko napadu padaczkowego, ślinotok, ↓ RR (→ hipotensja ortostatyczna, odruchowa tachykardia – czasem wymaga β-blokerów), ↑ masa ciała, hipertermia
- poch. benzamidu – amisulprid >> sulpiryd
 - silne dz. uspokajające i p/psychotyczne; brak dz. na 5-HT₂ i D₄
- risperidon – poch. benzoksazolu → dz. na 5-HT_{2A}, D₂, α_{1,2}, H₁, b. słabe na M
- ziprazidon – poch. indolu
- dz. na 5-HT_{2A}, D₂, słabe na α₁, b. słabe na H₁ i M; agonizm 5-HT_{1A}; ↓ wychwyt NA i 5-HT (jak TLPD)
 - ✓ może wywoływać senność
- zatepina – poch. dibenzotiepiny → ↓ wychwyt NA i 5-HT (jak TLPD)
- aripirazol → dz. agoantagonistyczne na D₂ i 5-HT_{1A}, słabo antagonistycznie na 5-HT₂
- inne: klotiapina, loksapina, fluspirilen, serokwel, sertindol

LEKI P/DEPRESYJNE

- depresja endogenna – ch. afektywna, w której podst. zab. jest obniżenie nastroju, a często także napędu oraz uszk. mech. snu i różnych rytmów biol.
- ch. afektywne mogą przebiegać 1-fazowo (depresja) lub 2-fazowo (mania / depresja)
- depresja psychogenne i reaktywne ← określone bodźce zewn. i sytuacje stresowe, np. ciężkie przeżycia osobiste czy długotrwała izolacja; stres, szereg. długotrwały, również w okresie dzieciństwa → ↑ ryzyko ch. afektywnych i lękowych
- aspekty neurofizj. i neurochem. ch. afektywnych
- osłabienie czynności neuronów NA- i 5-HT-erg.; zab. w met. 5-HT i katecholamin
 - ↓ metabolity katecholamin, gł. MOPEG = MAPG, HVA
 - ↓ 5-HT w mózgu, 5-HIAA w PMR, brak ↑ po probenecidzie (→ ↓ transport przez neurony)
- niedocz. neuronów NA-erg. docierających do podwzgórza → ↑ wydz. kortyzolu i inne zab. endokrynne (↓ GH pod wpływem adrenomimetyków, TRH → ↑ T_{3/4}, PRL)
- ↓ neurony monoaminerg. pęczka środkowego przodomózgowia, subst. okołokomorowej i innych →
 - zmiany w układzie wzmacnień pozytywnych (nagrody) zw. z neurnami katecholaminerg. pnia
- bodźce stresowe → ↑ CRH, ADH → ↑ ACTH → kortyzol (oś podwzgórze-przysadka-nadnercza = HPA)
- depresja ↔ nadczynność układu HPA: ↑ kortyzol, masa nadnerczy, ↓ wydz. ACTH pod wpływem CRH, zniesienie / osłabienie wyniku testu hamowania z deksametazonem (oporność na (-) sprzężenie zwrotne), test z CRH (brak / ↓ wzrost wydz. ACTH przy ↑ kortyzolu), ↑ CRH w PMR oraz ekspresja mRNA CRH w podwzgórzu
- CRH → reg. akt. hydroksylazy Tyr
- zmiany neurodegeneracyjne w stresie i depresji
 - stres zwł. przewlekły, PTSD, ↑ GKS, ch. Cushinga → ↑ układ 5-HT, reg. w dół transportera 5-HT, ↓ BDNF (mózgowo-poch. cz. neurotroficzny, neurotrofina → obrót NA i 5-HT), interakcje z aa pob. (NMDA) →→ uszk. i atrofia (skrótowanie wypustek dendrytycznych) neuronów hipokampa (gł. CA3)
- depresja a układ imm.: ↑ IL-1β, 6, IFN-γ, TNF-α

- mech. dz. LPD na neuroprzeźnaczność – gł. ↑ przeźnaczność NA i 5-HT, ~ D, GABA, aa pob. (NMDA)
- klasy leków:
 - ✓ TLPD → ↓ wychwyt neuronalny gł. NA i 5-HT (SNRI – wył.)
 - ✓ SSRI → ↓ wychwyt neuronalny 5-HT
 - ✓ leki ↓ wychwyt neuronalny NA (antagoniści i inh.)
 - ✓ leki ↑ doneuronalny transport 5-HT, np. tianeptyna
 - ✓ MAO-I (niesel. << MAO-A sel.)
 - ✓ sel. agoniści postsynapt. heterorec. 5-HT_{1A}, np. flesinoksan
 - ✓ leki dz. na układ endokryny (ketokonazol, inh. CRH, w przyszłości antagoniści i inhibitory GKS)
 - ✓ α₂-adrenolityki
- dz. kliniczne LPD rozwijają się powoli i wyst. wyraźnie dopiero po 10 – 21 dniach stosowania:
 - ✓ dawki poj. → efekty pierwotne: powolna adaptacja rec. i układów wewnątrzkom. → → długotrwałe podawanie → → zmiany adaptacyjne i kompensacyjne – przestrojenie neuroprzeźnaczności → → właściwe efekty wtórne
 - ✓ zmiany początkowe:
 - wiązanie z transporterami → ↓ wychwyt neuronalny monoamin: NA (↑ nastrój, ↑ napęd), 5-HT (↑ nastrój, ↓ napęd), ~ D
 - ↓ akt. MAO → ↓ katabolizm 5-HT, NA, D → ↑ przeźnaczność
 - antagonizm niektórych rec. m. in.: α_{1,2} (↓ α₂ → ↑ NA i 5-HT), M, H₁ (gł. dz. niep.)
 - ✓ zmiany docelowe:
 - ❖ NA-erg.: ↓ gęstość i wr. rec. β (prakt. bez znaczenia), ↑ gęstość i wr. rec. α₁ (gł. TLPD; → ↑ procesy aktywacji), ↓ gęstość i wr. rec. α₂ (gł. MAO-I; → ↑ przeźnaczność NA-erg.)
 - ❖ 5-HT-erg.: desensytyzacja autorec. 5-HT_{1A}, 1D (gł. SSRI, MAO-I; → ↑ przeźnaczność D-erg.), ↑ funkcje heterorec. 5-HT_{1A} gł. neuronów hipokampa (gł. TLPD), ↓ funkcja 5-HT₂ (TLPD, SSRI, MAO-I)
- klasyfikacja LPD
- leki dz. gł. na wychwyt neuronalny
 - ✓ inh. niesel. + dz. rec.: amitriptylina, imipramina, dezipramina, klomipramina
 - ✓ sel. hamujące wychwyt NA i 5-HT: wenlafaksyna, milnacipram
 - ✓ SSRI: fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram
 - ✓ SSRI + antagonizm 5-HT_{2A}: nefazodon
 - ✓ sel. inh. wychwytu NA: reboksetyna, maprotylina
 - ✓ inh. wychwytu D: nomifenzyna, amineptyna
- inh. MAO
 - ✓ I gen. – niesel., nieodwr., np. iproniazyd, fenelzyna, tranilcypromina (poch. nie hydrazynowa)
 - ✓ II gen. – sel., nieodwr.: MAO-A: klogilina; MAO-B: selegilina
 - ✓ III gen. – sel., odwr.:
 - MAO-A: moklobemid, lazabemid, toloksaton, cimoksaton, amiflamina
 - MAO-B: lazabemid, karoksazon
- gł. antagoniści α₂: mitrazapina, mianseryna
- leki o innym dz.: tianeptyna
- TLPD
- dawki poj. → ↓ wychwyt NA i 5-HT → → zmiany rec.
 - III-rz. (imipramina, amitriptylina, klomipramina) → wychwyt gł. 5-HT
 - II-rz. (demetyloimipramina, nortriptylina) → wychwyt gł. NA
- antagonizm M, H₁ i α₁
- klasyfikacja chem.:
 - ✓ poch. dibenzozepiny: imipramina, dezipramina, klomipramina, opipramol
 - ✓ poch. dibenzocykloheptadienu: amitriptylina, nortriptylina, protriptylina, doksepina
- poszczególne leki różnią się między sobą siłą dz. pobudzającego napęd, zał. od pob. mech. A-erg.; pobudzająco dz. również niektóre N-demetylowane met. (w przec. do neuroleptyków, których met. są nieakt.)
- interakcje:
 - ✓ + sympatykolytyki, klonidyna, metyldopa, guanetidyna → ↓ dz. hipotensyjne
 - ✓ + barbiturany, wodzian chloralu, BDZ, etanol → ↑ dz. uspokajające i nasenne
 - ✓ + neuroleptyki poch. fenotiazyny → ↑ kardiotox.
 - ✓ + opioidy (morfina, petidyna) → ↑ T_{1/2}, tox., depresja odd.
 - ✓ + aminy sympatykomimetyczne → ↑ dz. obwodowe i ośrodkowe
 - ✓ + cholinolityki → ↑ dz., majaczenie
 - ✓ + NLPZ, p/zakrzepowe → ↑ dz.
 - ✓ + L-DOPA → ↑↑ dz. pobudzające
- imipramina, amitriptylina
 - dz. słabo pob. napęd psychoruchowy (w większych dawkach hamowanie)
 - dz. uspokajające
 - ✓ p/wsk.: jaskra, przerost prostaty, zab. rytmu
 - ✓ dz. niep.:

- ❖ ośrodkowe: możliwość ↑ objawów lękowych – niepokój, pobudzenie ruchowe, drżenie, ataksja, ujawnienie lub nasilenie objawów psychotropowych (urojenia, omamy), indukcja stanów [sub]maniakalnych
- ❖ obwodowe: gł. uszk. CVS – kardiotox.: zab. rytmu (wielogniskowe, typy rozrusznika wędrującego, blok AV), ↓ RR → hipotensja ortostatyczna, odruchowa tachykardia
- ❖ dz. cholinolityczne (M): suchość w jamie ustnej, tachykardia, zaparcia, mydriaza, zab. widzenia (↓ akomodacja), zab. procesów pamięci
- ❖ nadwrażliwość → uszk. wątroby, szpiku (agranulocytoza), wykwity skórne
- ❖ uszk. kom. β trzustki ← poch. dibenzoazepiny; ↑ masa ciała, ↓ próg drgawkowy

✓ ostre zatrucie

→ śpiączka, drgawki, ↓ RR, zab. odd. – krążeniowe (do VF)

leczenie: p/drgawkowe (BDZ, barbiturany, suksametanium), cholinomimetyki (np. neostygmina)

✓ interakcje: leki hipotensyjne

➤ dezipramina – akt. met. imipraminy

✓ wsk.: depresja z wyraźnym zahamowaniem napędu

✓ dz. niep.: pobudzenie napędu → stany podniecenia

➤ omipramol – słaby LPD (raczej anksjolityk)

➤ wenlafaksyna – poch. cykloheksanolu; brak dz. rec. (w tym cholinolitycznego) → mniej dz. niep.

• MAO-I

→ ↓ katabolizm monoamin → ↑ przekąźnictwo → wtórne adaptacyjne zmiany rec.

→ ↑ dz. α_1 , ↓ dz. hamujących autorec. α_2 oraz 5-HT_{1A}

→ poprawa procesów pamięci po uszk. hiosejamina; moklobemid – dz. neuroprotekcyjne

➤ wady niesel. (poch. hydrazyny – INH, iproniazyd):

✓ hepatotox.

✓ liczne interakcje, m. in. z: opioidami, anestetykami og., hipotensyjnymi

✓ ↓ met. amin hipertensyjnych (np. tyramina) → przełomy nadciśnieniowe

z. tyraminowy – po spożyciu pokarmów zaw. katecholaminy i indolaminy: sery żółte i fermentowane, wina

Chianti, piklingi, cytrusy, ciasta drożdżowe, wątróbka drobiowa, ślimaki

➤ zalety sel. i odw.: krótkotrwały efekt, ↓ hepatotox., słabsze zab. snu, ↓ spadek masy ciała, słabsze interakcje z lekami i tyraminą (nie jest konieczna zmiana diety)

➤ izoenzymy MAO:

✓ MAO-A: met. A, NA, 5-HT, metoksy-NA, oktopamina, [tyramina, D]; płuca

✓ MAO-B: met. D, 2-fenyletyloamina, tyramina, 3-metoksytyramina, [benzylamina]; mózg, PLT, wątroba, nerki

➤ dz. niep.:

✓ I gen. (niesel.) – hepatotox., hipotensja ortostatyczna, interakcje z tyraminą i lekami

✓ III gen. (sel., odw.) – nieznaczna hipotensja ortostatyczna

➤ interakcje:

✓ + rezerpina i podobne (tetrabenazyne) → silne pob., potencjalne odwrócenie dz. hipotencyjnego → ↑↑ RR

✓ + klonidyna, metyldopa, guanetidyna → ↓ dz. hipotensyjne

✓ + barbiturany, wodzian chloralu, BDZ → ↑ dz. uspokajające

✓ + opioidy (morfina) → hipertermia

➤ III gen. MAO-A-I:

✓ moklobemid – poch. benzamidu – cimoksaton, toloksaton, amiflamina

✓ poch. morfolinowe – bazinapryna, minopryna

• SSRI – chlorimipramina = klomipramina, fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna

→ ↓ wychwyt 5-HT → 2-4tyg. → desensytyzacja autorec. 5-HT-erg. → ↑ przekąźnictwo 5-HT-erg.

→ akt. autorec. 5-HT_{1A} → ↓ układ 5-HT → desensytyzacja autorec. → ↑ przekąźnictwo

→ ↑ mRNA BDNF

→ ↓ IL-6, TNF- α

➤ największa grupa atypowych LPD

➤ dz. niep.: ZŻJ (nudności, wymioty, biegunki), zab. snu, niepokój, lęk, bóle i zawroty głowy, drżenia mm., zab. ruchowe o typie akatyzy i dystonii

➤ interakcje:

→ (+) dz. innych LPD

+ zw. pob. ukł. 5-HT → z. serotoninowy

• nowe LPD

➤ agoniści i antagoniści 5-HT_{1A}

✓ antagoniści autorec. somatodendrytycznych 5-HT_{1A}, np. cyjanopindolol

→ zapobieganie ↓ czynności układu 5-HT → ↑ dz. SSRI

✓ agoniści heterorec. postsynapt. 5-HT_{1A}, np. flesinoksan

➤ zł. dz. p/depresyjne – modulacja przekąźnictwa 5-HT w kierunku preferencyjnego dz. na postsynapt. rec. 5-HT_{1A}

✓ SSRI o dod. dz. antagonistycznym na postsyn. rec. 5-HT (gł. 5-HT₂), np. nefazodon

✓ antagoniści presynapt. autorec. α_2 oraz postsynapt. 5-HT₂ na neuronach 5-HT-erg., np. mirtazapina, mianseryna

➤ sel. inh. wychwyty NA i 5-HT (SNRI), np. wenlafaksyna, duloksetyna

- agoniści 5-HT (gł. 5-HT_{2,1A}) → CRH → ACTH
- atypowy – tianeptyna
- paradoksalnie ↑ wychwyty 5-HT
- antagonizm 5-HT₂ (zwł. 5-HT_{2A}), agonizm postsynapt. 5-HT_{1A} → ↓ skutki stresu i niedotlenienia w neuronach hipokampa (dz. neuroprotektoryjne) → aktywacja neuronów hipokampa
- dz. endokryne: hamowanie ↑ ACTH i GKS
- profilaktyka ch. afektywnych
- zw. Li
- naśladowanie i zastępowanie Na⁺ > K⁺ w cz. komórek pobudliwych → b. szybka depolaryzacja, brak usuwania z komórki przez Na⁺/K⁺-ATPazę
- ↓ układ IP₃/DAG (← α₁)
- ↑ gęstość rec. GABA-B
- ↓ rozwój nadwr. rec. D
- ↑ uwalnianie 5-HT w hipokampie
 - ✓ wsk.: ch. afektywne, zwł. profilaktyka ch. 2-fazowej, depresja, zab. ruchowe spowodowane nadakt. układu D-erg. (np. HD)
 - ✓ dz. niep.: zab. ruchowe (drżenie, niezdolność ruchowa), zab. tarczycy (gł. niedoczynność), uszk. nerek i szpiku
- karbamazepina → słabe ↓ wychwyty NA, ↓ rozwój nadwr. rec. D, ↑ gęstość rec. GABA-B
- walproinian

LEKI P/PADACZKOWE

- dz. p/padaczkowe wykazują m. in.: poch. hydantoiny, iminostylbenu, walproinianu, bursztynianu, BDZ, fenytoina, jak również barbiturany i GABA; dz. one poprzez wpływ na kanały jonowe (Na, Ca – T, L, N, P, O) oraz układy GABA- i Glu-erg.

	Na	Ca T	Ca L, N, P, O	GABA	Glu		Na	Ca T	Ca L, N, P, O	GABA	Glu
fenytoina	+++		+	+		lamotrigina	+++		+		
karbamazepina	+++			+		wigabatryna				+++	
fenobarbital	++		+	++	++	tiagabina				+++	
walproinian	++	+			+	gabapentyna	+			++	
etosuksimid		+++				felbamat	+		+	+	++
diazepam	+		+	+++							

	fenytoina	karbamazepina	fenobarbital	primidon	walproinian	lamotrigina	wigabatryna	klonazepam	klonazepam	acetazolamid	etosuksimid	GKS
napady częściowe ± wtórne uogólnienie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
napady pierwotne uog.	+	+	+	+	+	+	+					
nietypowe napady nieświadomości, napady atoniczne i toniczne	+				+			+		+	+	+
napady miokloniczne				+	+			+			+	

poch. hydantoiny

- fenytoina (p.o., i.v.; i.m. nie wsk.)
- stabilizacja błon komórkowych, szczeg. silna w neurocytach:
- ↓ spoczynkowa przep. błony dla Na⁺ oraz prąd Na⁺ w czasie potencjały czynnościowego (↓ Na_i)
- wpływ na Na⁺ → ↑ refrakcja, ↓ wyładowania neuronalne
- ↓ prąd Ca w czasie depolaryzacji; ↓ fosforylacja Ca²⁺/kalmodulina
- wsk.:
 - ✓ gł. napady częściowe i uogólnione tonicznie – kloniczne
 - ✓ neuralgia n. V
 - ✓ zab. rytmu spowodowane przedawkowaniem glikozydów naparstnicy
- dz. niep.:

- ✓ i.v. → ↓ RR, zab. rytmu, objawy neurotoksyczne
- ✓ alergia (wysypka > z. Stevensa – Johnsona, z. przypominający liszaj rumieniowaty)
- ✓ zmiana met. kolagenu → przerost chrząstek (najczęstsze dz. niep. u osób młodych)
- ✓ objawy neurolog.: oczopląs, ataksja, zab. widzenia, zachowania, agresja, senność, ↓ pamięć, omamy)
- ✓ mielodepresja → anemia megaloblastyczna
- ✓ ŻŻJ; odwapnienie kości; hipertrichoza kończyn dolnych i pleców; pogrubienie rysów twarzy
- silne wiązanie z białkami osocza, met. w wątrobie (CYP)
- interakcje:
CYP ↔ sulfonamidy, fenylbutazon, chloramfenikol, dikumarol, disulfiram, karbamazepina
→ (-) karbamazepina, dikumarol, GKS, DTA
p/wsk. preparat zł. fenytoiny i fenobarbitalu
- fosfenytoina (akt. metabolit w/w) – bezpieczniejsza i lepiej tolerowana, wsk. w leczeniu padaczki
- mefenytoina – bardziej toksyczna, wsk. przy braku możliwości bezpieczniejszej terapii

poch. iminostylbenu

- karbamazepina (p.o.)
→ ↓ przewodnictwo Na^+ → ↓ pobudliwość błony neurocytu, ↓ wyładowania neuronalne
→ dz. p/depresyjne i p/diuretyczne
- wsk.:
 - ✓ napady ruchowe proste i uogólnione oraz tonicznie – kloniczne
 - ✓ neuralgia n. V
 - ✓ ch. afektywna oporna na sole Li
- p/wsk.: nadwr. na TLDP
- dz. niep.: ŻŻJ, bóle i zawroty głowy, senność, ataksja, zab. świadomości, pobudzenie, podwójne widzenie, leukopenia, anemia, żółtaczką zastoinową, niewyd. nerek, łysienie, ↑ węzły, obrzęki, ↓ Na^+ , uczulenia
- ostre zatrucie → osłupienie, śpiączka, depresja odd.
- interakcje: CYP
← (-): fenytoina, fenobarbital; (+): erytromycyna
→ (-): DTA, fenytoina, walproinian, primidon
- okskarbazepina (p.o.)
→ blokowanie kanałów Na^+ zal. od potencjału (OUN)
- wsk.: napady częściowe i wtórnice uogólnione
- p/wsk.: nadwr. na TLPD, blok AV
- dz. niep.: zmęczenie, senność, bóle i zawroty głowy, drżenie, zab. pamięci, snu, widzenia, parestezje (mrowienie i drętwienie kończyn), wysypki skórne, leukopenia, trombocytopenia, ↑ masa ciała, obrzęki, ↓ Na^+ , ↓ libido, zab. miesiączkowania, ŻŻJ, objawy alergiczne (do z. S-J – rzadko)
- interakcje: (indukuje CYP słabiej niż w/w)
→ (-): DTA; (+): fenytoina, walproinian
p/wsk. łączenie z: MAO-I, diuretykami i NLPZ (↓ Na^+), alkoholem (↑ depresja OUN)
- barbiturany
→ mod. przewodnictwo Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}
→ ↑ hamowanie pre- i postsynaptyczne
→ dz. na układ GABA-erg.
- fenobarbital
→ wiązanie z GABA-A → ↑ dz. GABA, przedłużone otwarcie kanałów Cl^-
- ✓ wsk.: napady częściowe oraz uogólnione tonicznie – kloniczne
- ✓ dz. niep.: senność, zab. pamięci, trudności w nauce, rozdrażnienie, agresja, bezsenność, zab. ruchowe (dzieci / starsi), rzadko: objawy alergiczne, hematologiczne, neurologiczne
- ✓ interakcje: → (+) CYP → (-): antybiotyki, GKS, DTA
- primidon → fenobarbital + fenyloetylomalonamid (PEMA)
- ✓ wsk.: napady częściowe oraz tonicznie – klonicznie odporne na inne leki
- ✓ dz. niep.: jak fenobarbital + zawroty głowy, nudności, wymioty, uczucie zubożenia
- ✓ interakcje: ← (-): INH
- metylofenobarbital
- benzobarbital – dz. niep.: spowolnienie, niestrawność, oczopląs
- poch. walproinianu
➤ walproinian = 2-propylo-walerianian = 2-propylo-pentoinian – kwas, sól Na^+ , Mg^{2+} , amid (p.o., i.v.)
→ mod. przewodnictwo Na^+ , opóźnienie reaktywacji kanałów Na^+ → ↓ pobudliwość błony neurocytu, ↓ wyładowania neuronalne
→ ↓ katabolizm i wychwyt GABA
→ mod. przewodnictwo Ca^{2+}
- wsk.: napady pierwotnie uogólnione i napady nieświadomości, młodzieńcza padaczka miokloniczna

- dz. niep.: ZZZ (nudności, wymioty), ↑ masa ciała, wypadanie włosów, drżenie rąk, niezborność, obrzęki, trombocytopenia, ↓ agregacja, uszk. / niewyd. wątroby
- interakcje:
 - ✓ → (-) CYP → (+) fenobarbital
 - ✓ → wypieranie i ↑ met. → (-) fenytoina
 - ✓ nie wpływa na met. DTA
- poch. BDZ (p.o.)
- klonazepam
 - wpływ na układ GABA-erg.
 - ↓ tonus
 - hamowanie akt. ogniska padaczkorodnego, zapobieganie uogólnieniu napadu
 - ✓ wsk.: napady miokloniczne, stan padaczkowy, inne postaci padaczki
 - ✓ p/wsk. łączenie z innymi lekami dz. na OUN
 - ✓ dz. niep.: senność, zmęczenie, zawroty głowy, spowolnienie, zab. koordynacji, ślinienie, pobudzenie, paradoksalna agresywność (dzieci), rzadko zab. hematologiczne i uszk. wątroby
- diazepam
 - ↓ rozprzestrzenianie pat. pobudzeń w OUN, hamowanie polisynapt. odruchów rdzeniowych
 - ✓ wsk.: stan padaczkowy, zapobiegawczo w drgawkach gorączkowych, pomocniczo w innych postaciach padaczki
 - ✓ dz. niep.: senność, hipotonia, alergie (rzadko); i.v. → zab. krążenia, zapaść, depresja odd.
 - ✓ interakcje: nie wpływa na met. DTA
- klobazam
 - ✓ mniejsza senność niż po w/w
 - ✓ wsk.: wspomagająco w prewencji napadów seryjnych i w okresie ↑ ryzyka (miesiączka)
- lorazepam – pomocniczo w różnych postaciach padaczki (słabe dz. p/drgawkowe)
- nitrazepam – pomocniczo m. in. u dzieci w opornych napadach nieświadomości i mioklonicznych
- poch. bursztynianu – etosuksimid (p.o.)
 - ↓ prąd Ca^{2+} przez kanały T, zwł. w neuronach wzgórza
 - wsk.: lek z wyboru w typowych napadach nieświadomości, napady miokloniczne i nietypowe napady nieświadomości, chętnie stos. u dzieci
- wigabatryna = γ -winylo-GABA
 - odwr. hamowanie transaminacji GABA → ↑ GABA → hamowanie napędów
 - wsk.: padaczka z napadami częściowymi zł. ± uog., przypadki oporne na inne leki p/drgawkowe
 - p/wsk.: ciąża i laktacja
 - dz. niep.: senność, zmęczenie, zawroty głowy, rozdrażnienie, pobudzenie, agresywność, zab. pamięci, podwójne widzenie, ↑ masa ciała, zab. hemopoezy
 - interakcje: → (-) fenytoina (nieznacznie); nie wpływa na met. DTA
- lamotrygina – poch. fenylotriazyny
 - mod. przewodnictwo Na^{+} , opóźnienie reaktywacji kanałów Na^{+} → ↓ pobudliwość błony neuronu, ↓ wyładowania neuronalne
 - wsk.: napady częściowe i uog., tonicznie – kloniczne, oporne na podst. leczenie
 - p/wsk.: dzieci do 12 r. ż. i osoby starsze
 - dz. niep.: zab. akomodacji, ataksja, zawroty głowy, senność, wysypka, gorączka, ZZZ
 - interakcje:
 - ← (-): fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, primidon
 - (+) toksyczność karbamazepiny
 - bez wpływu na met. DTA
- gabapentyna
 - ↑ uwalnianie GABA i dz. agonistyczne
 - PMR(+)
 - wsk.: napady cz. proste ± wtórnie uogólnienie u dorosłych i dzieci > 12 r. ż.
 - dz. niep.: senność, zawroty głowy, zab. zachowania, drżenia, nudności, wymioty
 - interakcje: nie wpływa na met. innych leków p/padaczkowych ani DTA
- felbamat
 - dz. aa pob. (NMDA?)
 - ↑ dz. GABA
 - mod. przewodnictwo Na^{+} i Ca^{2+}
 - wsk.: napady cz. ± wtórnie uog. oporne, z. Lennox – Gastraut u dzieci
 - dz. niep.: bóle głowy, anoreksja, podwójne widzenie, wymioty, zab. zachowania idiosynkrazja → hepatotox., anemia aplastyczna

- interakcje:
 - ✓ → (+): fenytoina, walproinian
 - ✓ → (-): karbamazepina
 - ✓ może mod. met. DTA
- acetazolamid
 - inh. CA → mod. gosp. k-z
- wsk. w napadach nieświadomości opornych
- topiramata
 - mod. układu GABA-erg., gosp. k-z, aa pob., przewodnictwo Na⁺
 - wsk.: napady cz. lub wtórnie uogólnione napady toniczno – kloniczne
 - dz. niep.: zmęczenie, ataksja, senność, zab. koncentracji, ↓ masa ciała, kamica nerkowa
 - interakcje:
 - ✓ ← (-) CYP ← (+) ...
 - ✓ p/wsk. łączenie z innymi lekami
 - ✓ ↑ met. DTA
- tiagabina
 - ↓ wychwyt GABA
 - wsk.: leczenie skojarzone napadów cz. ± wtórnie uog., opornych
 - dz. niep.: zawroty głowy, zmęczenie, senność, zab. koncentracji, zmiany nastroju, biegunka, wybroczyny
- lewetyracetam – poch. pirolidonu
 - wsk.: leczenie skojarzone napadów cz. ± wtórnie uog.
 - p/wsk.: dzieci i młodzież < 16 r. ż., ciąża i laktacja
 - dz. niep.: senność, astenia, bóle i zawroty głowy, anoreksja, biegunka, depresja, zab. emocjonalne, bezsenność, nerwowość, drżenie, podwójne widzenie, wysypki
 - interakcje: nie mod. met. innych leków p/padaczkowych ani DTA
- zonisamid
 - ↓ przewodnictwo Na⁺ i Ca²⁺
 - ↓ uwalnianie neurotransmiterów
 - dz. antyoksydacyjne (neuroprotektoryjne)
 - wsk.: pomocniczo w terapii napadów cz. u dorosłych
 - dz. niep.: bóle i zawroty głowy, ataksja, zab. mowy, drażliwość, drżenia, anoreksja, ↓ masa ciała
- wybrane problemy terapeutyczne
 - drgawki gorączkowe – najczęstsza przyczyna napadów u dzieci < 5 r. ż.
 - ✓ postępowanie p/gorączkowe – ochładzanie, paracetamol
 - ✓ diazepam p.o., p.r. / klonazepam / fenobarbital
 - ✓ profilaktyczne długie podawanie np. fenobarbitalu
 - stan padaczkowy z napadami toniczno – klonicznymi
 - ✓ w domu: diazepam / klonazepam i.v. + fenytoina i.v.
 - ✓ w szpitalu: Glc 40 % i.v., wit. B₁ i.v., tlenoterapia, ew. diazepam / klonazepam + fenytoina (i.v.)
 - ✓ przedłużenie >30 min.: diazepam i.v. / klometiazol i.v. / paraldehyd i.v.
 - ✓ OIOM: fenobarbital i.v., lidokaina i.v., anestezja og. (tiopental / halotan)
 - kobiety w ciąży
 - ✓ podczas ciąży nie należy przerywać terapii p/padaczkowej
 - ✓ leczenie → ↑ ryzyko wad wr. u płodu, zwł. w I trymestrze
 - ✓ ogólną zasadą jest stosowanie monoterapii przy możliwie min., podzielonych dawkach
 - ✓ należy szczególnie unikać preparatów walproinianu
 - ✓ dodatkowo: wyrównywanie niedoborów THF

UKŁAD POZAPIRAMIDOWY I CH. PARKINSONA

- układ pozapiramidowy:
 - budowa: prążkowie (jądro ogoniaste, skorupa), istota czarna, gałka biała, jądro niskowzgórzowe, wzgórze
 - funkcja: reg. czynności ruchowych i napędu ruchowego
 - mech. dz.:
 - istota czarna cz. zbity → szlak nigrostrialny (D) → prążkowie (→ I (+) D₁, II (-) D₂)
 - prążkowie I → GABA → (-) gałka biała cz. wewn. → GABA → (-) wzgórze VA VL → Glu → (+) kora
 - prążkowie II → GABA → (-) gałka biała cz. zewn. → GABA → jądro niskowzgórzowe → Glu → (+) gałka biała cz. zewn. (+) istota czarna cz. siatkowata (→ GABA → (-) wzgórze VA VL)
 - ch. układu pozapir.
 - ✓ zab. typu parkinsonowskiego – z. hipertoniczno–akinetyczne – dominuje hipertonia, drżenia i spowolnienie ruchowe
 - # objawowe z. parkinsonowskie ← tox. (np. z. neuroleptyczny), zap., naczyniopoch.
 - ✓ zab. płasawicze – z. hiperkinetyczne – obecne różnego rodzaju ruchy niekontrolowane

- ch. Parkinsona
- objawy: ↓ akt. ruchowa, sztywność mm., twarz maskowata, spoczynkowe i ruchowe drżenia mm., zab. chodu, bradyfrenia (spowolnienie proc. psych.), zab. wegetatywne (ślinienie, łzawienie, pocenie, łojotok)
- patomechanizm:
 - ✓ postępujące zwyrodnienie neuronów D-erg. układu nigrostrialnego, rozszerzające się wraz z postępem ch. na inne szlaki D-erg. (układ mezolimbiczny i mezokortkalny), NA-erg. (jądro msc. sinawego) i 5-HT-erg. (jądro szwu)
 - ✓ uszk. neuronów NA-erg. → ↑ dysfunkcja układu D-erg., zab. procesów poznawczych, upośledzenie mech. aktywacyjnych
 - ✓ uszk. neuronów D-erg. ←
 - ← toksyczność D (→ chinony / semichinony, H₂O₂, RFT)
 - ← ekscytotox. aa pob. (Glu)
 - ← zw. z α-synukleina (4q23)
 - ← Fe²⁺ → reakcja Fentona → RFT → ↓ GSH, ↑ dialdehyd malonowy
 - ← NO, zab. cz. mitochondriów ← nadreaktywność mikrogleju
 - ← zab. oddychania tkankowego ← blok przenoszenia e⁻ z NADH-DH na CoQ ← m. in. neurotoksyna MPTP (produkt uboczny syntezy poch. heroiny, MPTP → MAO-B → MPP⁺)
 - ✓ mech. neuronalny: uszk. cz. zbitej istoty czarnej (dysfunkcja neuronów D-erg. szlaku nigrostrialnego) → zniesienie oddz. D na neurony GABA-erg. łączące prążkowie z gałką bladą → zniesienie hamującego cz. zewn. gałki bladej a jądro niskowzgórzowe, które silnie pobudza cz. wewn. gałki bladej oraz cz. siatkowatą istoty czarnej, a także osłabienie hamowania tej pierwszej przez prążkowie → znaczne nasilenie hamowania wzgórza i drogi wzgórzowo – korowej
 - ✓ odnerwienie receptorowe → adaptacyjnie ↑ wr. postsynapt. rec. D-erg. → terapeutyczny z. on-off – silna reakcja w postaci dyskinezy: hiperkineza bezp. po podaniu leku, przechodząca w stan silnego zahamowania ruchowego i sztywności mm. (hipokineza)
- farmakoterapia ch. Parkinsona – leczenie ma na celu reaktywację cz. szk. neuronów D-erg, dz. cholinolityczne, p/H, zwiotczenie mm. szkieletowych (anksjolityki); leki te zmniejszają sztywność i napięcie, ale słabo ↓ drżenie mm.
- cholinolityki (antagoniści M)
- dawniej: atropina, hioscyna (skopolamina)
- obecnie: benzatropina, triheksyfenicyl, cykrymina, procyklidyna, profenamina, etopropazyna, biperiden, dietazyna, metiksen
- oprócz dz. cholinolitycznego wykazują: p/H, adrenolityczne (etopropazyna), msc. znieczulające
- dz. niep.:
 - ✓ objawy atropinowe – suchość w jamie ustnej, suchość skóry, mydriaza, zab. akomodacji, tachykardia, zaparcia
 - ✓ objawy ośrodkowe: pobudzenie, podniecenie, zab. orientacji, przymglenie świadomości, zab. pamięci, splątanie i majaczenie, ↑ temp., zawroty głowy, ataksja, senność, zab. łaknienia, ogólne osłabienie
 - ✓ nefrotox., agranulocytoza, objawy uczuleniowe
- L-DOPA = lewodopa
- wchłonięta L-DOPA gromadzi się w neuronach D-, NA- i 5-HT-erg. → pod wpływem dekarboksylazy DOPA (wł. dekarboksylazy aa aromatycznych) przekształcana jest do D → ↑ poziom D >> A w OUN → uzupełnienie deficytu endogennej D i ↑ akt. układu katecholaminerg. → ↓ gł. sztywność i hipertonia, słabo ↓ drżenie
- dekarboksylaza w tkankach obwodowych (jelita, nerki, wątroba, obw. neurony A-erg.) rozkłada większość podanej dawki; dekarboksylaza znajduje się również w ścianie włosniczek OUN, z wyj. strefy chemorec. w polu najdalszym – tu pobudzenie neuronów D-erg. indukuje odruch wymiotny; z tego względu (silne dz. niep.) nie podaje się samej L-DOPA bez karboksylazy
- dz. niep.:
 - ✓ objawy ośrodkowe: ↑ akt. ruchowa, bezsenność, podniecenie, dyskinezy i ruchy przymusowe o char. pląsawicznym (dot. mm. głowy i kończyn > brzucha i tułowia), zab. nastroju – stany [sub]maniakalne, reakcje euforyczne, nudności i wymioty, brak łaknienia
 - ✓ objaw obwodowe (gł. CVS): tachykardia, zab. rytmu (ekstrasystolie), wazodylatacja niektórych łożysk naczyniowych → ↓ RR → hipotensja ortostatyczna, ↑ GFR, pob. ośrodka krążeniowego, pocenie, ŻŻJ
 - ✓ zab. endokrynne → ↑ GH, ↓ PRL
 - ← zab. reg. wydz. statyn i liberyn ← pob. neuronów D- i NA-erg. w podwzgórzu
 - ✓ p/wsk.: psychozy i zab. psychonerwicowe (ryzyko zaostrzenia), uszk. wątroby, nerek, serca, ch. wrzodowa, astma oskrzelowa, rozedma płuc, jaskra z szerokim kątem przesączania
- interakcje:
 - ✓ wchłanianie przyspieszone przez jednoczesne podawanie zw. neutralizujących treść żołądkową
 - ✓ pirydoksyna → ↑ obwodowa dekarboksylacja aa → (-) dz. ośr. L-DOPA
 - ✓ p/wsk.: MAO-I, adrenolityki, TLPD (dz. cholinolityczne → (+) dyskinezy; ↓ wychwyty → ↓ dz. L-DOPA)
 - ✓ → (+) dz. hipotensyjne (→ ↓ dawki)
 - ✓ ← (-): cholinomimetyki, neuroleptyki, rezerpina
- inh. dekarboksylazy DOPA – karbidopa, benserazid
- ↓ katabolizm D w tkankach obwodowych i w naczyniach OUN (→ ↑ pula mózgowa D; → ↓ dawki)

- ↓ odwodowe dz. niep., dz. wymiotne
- agoniści rec. D ($D_2 > D_{3,1}$), zw. ↑ uwalnianie / ↓ wychwyty endogennej D
dz. niep. D-mimetyków: ↓ RR, pob. psychoruchowe, objawy psychotyczne
 - amantadyna → ↑ uwalnianie D > NA z neuronów
dz. niep.: pob. psychoruch., bezsenność, ryzyko zaostrzenia psychoz, nudności, wymioty, ↓ łaknienie, hipotensja ortostatyczna
 - apomorfina → pob. pre- i postsynapt. rec. D-erg.
dz. niep.: stereotypie (przymusowe z. ruchowe), agresywność (← agonizm D w układzie limbicznym), wymioty
 - nomifenzyna → ↓ wychwyty D > NA; stos. pomocniczo
 - piribedil – poch. piperazyny; → agonizm rec. D; lepiej tolerowany od apomorfiny; stos. pomocniczo
 - zw. ergolinowe – pergolid (antyoksydant, neuroprotektor), lizurid, tergurid → dz. agonistyczne / agoantagonistyczne (tegurid) na rec. D_2
 - bromokryptyna → agonizm D_2 ; wsk.: hiperprolaktynemia, akromegalia, ch. Parkinsona
 - rapinirol → agonizm $D_{2,3}$; wsk. we wczesnych stadiach ch.
 - pramipeksol, talipeksol – agoantagoniści D
 - MAO-B-I – selegilina, rasagilina, lazabemid
 - inhibitory COMT – entekapon, nitekapon, tolkapon (wycofany)
COMT metabolizuje L-DOPA do 3-O-metyldopa (3-OMD) oraz D do 3-metoksytyraminy (3-MT); wyst. w mózgu, jelitach, nerkach, wątrobie; 3-OMD kumuluje się i konkuruje z L-DOPA o wychwyty neuronalny; zahamowanie akt. COMT przez jej inhibitory ↑ mózgową pulę D i pozwala ↓ dawki
 - z. pozapiramidowe hiperkinetyczne – płasawice i atetozy
← terapia L-DOPA, późne dyskiinezy w przebiegu przewlekłej terapii neuroleptykami (nadwr. rec. przez farmakologiczne odnerwienie, nasilona jednoczesnym podawaniem cholinolityków
→ przymusowe ruchy mm. twarzy, języka i innych, mimowolne ruchy kończyn, chód taneczny
 - neuroleptyki (haloperidol, klozapina) → ↓ wpływ neuronów D-erg.
 - cholinomimetyki
 - leki ↑ przewodnictwo GABA-erg.
 - rezerpina
 - antagoniści kanałów Ca^{2+}
 - ch. Wilsona = zwyrodnienie wątrobowo – soczewkowe
- ↓ CER → odkładanie Cu^{2+} w nerkach, wątrobie, soczewce, układzie pozapir.
- leki wiążące Cu^{2+} i ↑ wydalanie z moczem: penicylamina, trietylenotetramina
 - $ZnSO_4$ → ↓ wchł. Cu^{2+} , wiązanie się z Cu^{2+} w nietox. kompleksy

LEKI NOOTROPOWE I PROKOGNITYWNE, CH. ALZHEIMERA

- leki nootropowe i prokognitywne to leki poprawiające funkcje poznawcze (pamięć, uczenie się i myślenie), aktywność umysłową pozwalającą na świadomość własnej osoby i otoczenia, postrzeganie, rozumowanie, ocenę sytuacji, zdolność rozwiązywania problemów; poprawiają inteligencję rozumianą jako zdolność wyciągania wniosków z doświadczeń życiowych, używania języka w celu efektywnego rozwiązywania problemów, zdolność adaptacji do zmian w otoczeniu
- pamięć to funkcja OUN pozwalająca mu na takie zmiany pod wpływem bodźców i przeżyć, że modyfikuje on swoje reakcje na nowe bodźce; pozwala na zachowanie własnej osobowości oraz skuteczne poruszanie się po otaczającym świecie; obecna jest nawet u bardzo prymitywnych zwierząt, jednak pamięć człowieka przewyższa swą złożonością pamięć innych gatunków, m. in. dzięki zdolności mowy artykułowanej i pisma; duża pojemność ludzkiej pamięci zw. jest również z jego funkcjonowaniem jako gatunku społecznego, rozwojem cywilizacji i przedłużeniem średniego czasu życia
- już pod koniec 4. dekady życia mogą pojawiać się minimalne uszkodzenia poznawcze (MCI), będące prodromem ch. otępiennej typu alzheimerowskiego
- ch. neurodegeneracyjne – drastyczny ↑ wraz ze ↑ przeciętnego czasu życia, zwł. otępienia typu alzheimerowskiego oraz naczyńpoch. (→ z czasem utrata autonomii funkcjonalnej i osobowości)
- sytuacje zapotrzebowania wspomaganie pamięci: nadmiar informacji do zmagazynowania i przywołania, zw. z wiekiem trudności w przywoływaniu zgromadzonych zasobów, zanik neuronów odp. za tworzenie, przechowywanie i odnajdywanie śladów pamięciowych
- metody usprawniania pamięci: technik zapamiętywania (mnemotechnika), unikanie czynników niszczących neurony (niedotlenienie, np. palenie tytoniu), dieta p/miażdżycowa, farmakoterapia
- podstawy neurobiol.:
 - ✓ pamięć zaczyna się od tworzenia śladów pamięciowych zwanych engramami, reprezentujących nasze spostrzeżenia i przeżycia, składowanych i wydobywanych w celu porównania z nowymi engramami; wyróżniamy engram pamięci natychmiastowej (impulsy w zamkniętych obwodach neuronalnych), który może zostać zamieniony w engram pamięci krótkotrwałej (przejściowa zmiana synaps ułatwiająca przewodnictwo), a ten z kolei – w engram pamięci długotrwałej (o ile poza Glu zaangażowane zostaną NA lub 5-HT; trwała przebudowa synaps zw. z syntezą nowych białek, np. rec.)

- ✓ istotną rolę w procesach uczenia się i pamięci odgrywają układ Glu- (tworzenie engramu) i ACh-erg.; tworzenie engramu warunkowane jest dz. Glu → NMDA = kanał Ca^{2+} → silna reakcja na następne bodźce – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP) w wyniku mod. ekspresji genów i syntezy nowych białek (rec., białka przebudowujące synapsę); układ ACh-erg. przodomózgowia odp. za zarządzanie engramami (projekcje dokorowe gł. z jądra podst. wielkokomórkowego = Meynerta i istoty nienazwanej) oraz wzmocnienie proc. zw. z uwagą – na poziomie kom. nasila przetwarzania bodźców sensorycznych, a na korowym pełni rolę w ich wykrywaniu, wyborze, odróżnianiu i przetwarzaniu, ponadto odgrywa rolę w przywoływaniu engramów pamięci przestrzennej (map pamięciowych); uszk. przekazywania ACh-erg. → deficyty pamięci aż do uszk. proc. poznawczych (w AD wyst. zwyrodnienie neuronów ACh-erg. dokorowych, gł. jądra Meynerta; cholinolityki lub gen. uwarunkowana nadekspresja AChE osłabiają zdolność uczenia się i powodują zab. świadomości)
- ✓ efekt Kamina – zjawisko przejściowego zmniejszenia się opanowania pamięciowego materiału – należy zatem albo uczyć się do samego końca (pamięć krótkotrwała) albo zapewnić odp. okres przerwy na konsolidację (pamięć długotrwała)
- leki wspomagające uczenie się
 - celem jest ułatwienie tworzenia śladów pamięci krótkotrwałej, a następnie ich konsolidacja
 - najbezpieczniejsze są substancje akt. proc. met. w neurocytach i glejocytach oraz poprawiające procesy błonowe karnityna (maślan β -hydroksylo- γ -trimetyloaminy) – słaby cholinomimetyk, ↑ akt. CPT, karnityna i jej ester Ac nasładują dz. ACh
 - wsk.: niedotlenienie serca, wyczerpanie fiz., poprawa defektów poznawczych, spowolnienie AD, ↓ zmiany strukturalne mitochondriów spowodowane RFT, ↓ łąknienie, ↑ budowa tk. mm., ↓ zmęczenie, ↑ poziom koncentracji
 - tauryna (2-aminometylosulfonian) – słaby D-lityk, aktywacja met. glejocytów, ↑ ogólna sprawność neurocytów
 - amfetamina → ↑ uwalnianie + ↓ wychwyt NA, D, 5-HT → pob. ukł. A-erg. (↑ poziom czuwania) i D-erg. (↑ uczucie przyjemności → potencjał uzależniający)
 - poch. i zw. pokrewne: metylofenidat, pemalina, fenozolon
 - zw. pob. ukł. Glu-erg. – aa pob.: Glu → ↑ doznania smakowe, Asp / AcAsp → ułatwienie uczenia się, ↑ koncentracja, poprawa samopoczucia, dz. anaboliczne ↔ przysadka, brak dz. euforyzującego; stos. w sytuacjach wymagających intensywnej pracy umysłowej, w stanach przemęczenia, przy zab. pamięci, w okresie rekonwalescencji
- leki wspomagające osłabioną pamięć w podeszłym wieku (gł. problemy z przywoływaniem śladów pamięciowych)
 - degradacja neuronów ACh-erg. ← neurotoksyny, stres oksydacyjny (RFT → peroksydacja lipidów i kw. nukleinowych → uszk. mitochondriów → zab. energetyczne)
 - celem jest usprawnienie układu ACh-erg., poprawa met. neuronów i p/dz. deficytom ukrwienia OUN
 - wzmocnienie układu ACh-erg. ←
 - ✓ prekursorzy ACh: cholina (żółtka jaj, mózgi, podroby), lecytyna (soja) → ↓ cholesterol → p/dz. zmianom miażdżycowym i tw. płytek starczych
 - ✓ fosfatydyloseryna (soja, mózgi wołowe) → poprawa funkcji poznawczych, ↑ proc. neuronalne zw. z kodowaniem i konsolidacją nowych informacji w pamięci dzięki aktywacji PKC
 - leki nootropowe (cerebroenergizery) → usprawnienie met. neurocytów
 - # wsk.: stany po urazach czaszki, wylewach, terapia demencji starczej i innych zab. degenerac. OUN
 - ✓ piraceam (Nootropil), aniracetam → dodatkowo ↓ lepkość krwi → poprawa ukrwienia
 - ✓ GABA
 - ✓ bimanol – prekursor ACh
 - ✓ enerbol – również p/dnie
 - ✓ meklofenosat – dz. energizujące, ↓ złogi lipofuscyny (płytki starcze)
 - leki poprawiające ukrwienie OUN
 - ✓ cinnaryzyna – antagonistka kanałów Ca^{2+} → wazodylatacja OUN
 - ✓ zred. alkaloidy sporyszu.zwł. hydergina (2H-ergotoksyna i 2H-ergotamina) i ich synt. poch. (nicergolina) → antagonizm α_1 → wazodylatacja, ↓ β -amyloid
 - ✓ alkaloidy barwinka – winkamina, winpocetyna → dz. promnestyczne
 - ✓ preparaty miłorzębu – bilobalidy, ginkgolidy (Tanaktan) → dz. naczyniowe, energizujące, inh. AChE (→ ↑ ACh)
- farmakoterapia otępień, gł. AD
 - otępienie (demencja) – stan głębokiego upośledzenie funkcji poznawczych o różnej etiologii, rozpoczynający się poważnymi i pogłębiającymi się deficytami pamięci; celem terapii jest spowolnienie postępu ch. i przedłużenie okresu autonomii funkcjonalnej chorego; wiele postaci demencji postępuje nieodwracalnie – całkowicie i skutecznie zwalczać można jedynie otępienia zw. z infekcjami mózgu, guzami, hipowitaminozami i wyst. po epizodach niedotlenienia oraz współistniejące z otępieniami ch. psychiczne (apatia / podniecenie, depresja, lęki, omamy, drażliwość, odhamowania, agresja)
 - ✓ pierwotne ← procesy neurodegeneracyjne
 - ✓ wtórne ← uszk. neuronów przez: deficyty ukrwienia (otępienia naczyniopoch.), niedotlenienie, zatrucia, infekcje, zab. metaboliczne
 - ch. Alzheimerera (AD)
 - ✓ APP → sekretaza $\alpha/\beta/\gamma$ → β -amyloid (42aa) → odkładanie zewnątrznerwowe płytek → → depozycja we włóscinkach → ↓ ukrwienie
 - inicjacja zap., ↑ RFT, ↓ funkcja układ ACh-erg., BChE → ↓ ACh, ↓ rec. N

→ nerobioza neuronów ACh-erg. przodomózgowia, gł. jądra Meynerta →→→ pełna utrata funkcji poznawczych
→→†

- ✓ wewnątrzneuronowa depozycja białka τ
- terapia AD
- rola \uparrow ACh w prewencji progresji: ACh \rightarrow M₁ \rightarrow PKC \rightarrow α -sekretraza \rightarrow \downarrow β -amyloid
korzystny wpływ akt. umysłowej na przebieg procesu starzenia: zadania poznawcze \rightarrow \uparrow komunikacja neuronów \rightarrow \uparrow ACh \rightarrow promocja fizjologicznego szlaku proteolizy APP
- celem jest \uparrow ACh w OUN w stopniu podtrzymującym sprawność układu ACh-erg.; praktycznie jedyną strategią jest inhibicja ChE: AChE (zw. z neuronami) i BChE (pozaneuronalna, zw. z płytkami starczymi)
- takryna (wycofana – hepatotox.), donepezil, riwastygmina, galantamina, metrifonat, eptastygmina, fizostygmina
 - ✓ wsk.: łagodna i średnio zaaw. AD (umiarkowana poprawa funkcji poznawczych, \uparrow aktywność, poprawa nastroju i zachowania), ośpienia naczyniopoch., ośpienie z ciałkami Lewiego; nieskuteczne w FTD = ch. Picka
 - ✓ donepezil – gł. inh. AChE, niewiele dz. niep., wzgl. szybki rozwój tolerancji
 - ✓ galantamina (cebulki irysa i przebiśniegu) – dodatkowo allosteryczny aktywator rec. N: wiąże się z rec. w innym msc. niż ACh \rightarrow \uparrow częstość otwierania kanału, \downarrow obniżenie akt. przy dłuższej ekspozycji na duże stężenie przekaźnika \rightarrow \uparrow dz. ACh; podobne wł. posiadają: fizostygmina, kodeina, 5-HT
 - ✓ riwastygmina – inh. AChE i BChE (\uparrow skuteczność w późnych stadiach AD), nie met. w wątrobie, brak rozwoju tolerancji
- wit. E – antyoksydant fazy lipidowej (dz. neuroprotektoryjne)
- terapia hipolipemizująca – statyny (zwł. PMR(-), np. atorwastatyna), probukol
- p/zab. psych. – LPD z gr. SSRI, zwł. citalopram i sertralina
nadwr. ukl. A-erg. \rightarrow psychozy, agresja \rightarrow wsk. neuroleptyki atypowe – antagoniści α : risperidon, olanzapina
- próby leczenia przyczynowego i inne metody hamowania progresji AD
- wzmacnianie neuronów – alkaloid imidazolokarbazolowy poch. bakteryjnego
- zab. tw. β -amyloidu – \uparrow akt. α -sekretrazy (nicergolina), \downarrow akt. β/γ -sekretrazy
- rozbijanie złogów – peptydy analogiczne do β -amyloidu nie wchodzące w skład struktury β -kartki – „betałamacze”, np. peptyd iA₅
- zapobieganie tw. płytek starczych – chelatory Cu²⁺ i Zn²⁺, np. klio chinol
- terapia estrogenowa (♀); wit. E (antyoksydant); selegilina (inh. MAO-B-I)
- NLPZ \rightarrow \downarrow reakcja zap. mikrogleju otaczającego złogi; kalostrychnina \rightarrow wł. p/zap.
- perspektywy farmakoterapii ch. neurodegeneracyjnych
- procesy neurodegeneracyjne – polegają na wybiórczej, postępującej z czasem dysfunkcji oraz zaniku neurocytów lub ich struktur; \rightarrow ośpienie (demencja), zab. psychiczne i ruchowe; ch. neurodeg. są najprawdopodobniej indukowane kaskadą procesów, których początek stanowią niewielkie mod. biochem., często o podłożu gen., zaś również od czynników środowiskowych (cz. ryzyka); początkowo przebiegają bezobjawowo; mogą rozwijać się kilka lat (np. stwardnienie zanikowe boczne = ALS) lub nawet 20 (ch. Parkinsona, AD, HD, CJD)
- defekty gen. na chromosomach somatycznych jako podstawa klasyfikacji:
 - ✓ zmiany poliglutaminowe – niepr. powielanie sekwencji nukleotydowej kodującej Glu (CAG) \rightarrow mod. funkcji białka i możliwości proteolizy; np. HD
 - ✓ α -synukleinopatie \rightarrow ciała Lewiego; np. ch. Parkinsona, niektóre postaci AD i ch. prionowych, ośpienie z ciałkami Lewiego
 - ✓ tauopatie – mutacje białka τ , stanowiącego element neurofilamentów \rightarrow zwyrodnienie neurofibrylarne; np. AD, FTD z parkinsonizmem, ch. Guam, niektóre postaci ch. prionowych
- CJD \rightarrow postępujące demencja, zab. widzenia, psych., drgawki, \downarrow zdolność ruchowa, wyniszczenie, †; PrPc \rightarrow zmiany konformacyjne \rightarrow PrPSc \rightarrow autodestrukcja neuronu \rightarrow wędrówka PrPSc do sąsiednich komórek \rightarrow indukcja zmian konformacyjnych kolejnych prawidłowych białek; inkubacja 2 – 30 lat; może mieć etiologię zak., dziedziczną lub wyst. sporadycznie
- patomechanizm – synergistyczne dz.: ekscytotox., deficyt energetyczny, stres oksydacyjny, procesy zap. i odp. imm.
- ekscytotoksyczność – zjawisko indukowane nadmiernym pob. rec. jonotropowych dla Glu – fizjologicznie gł. aa pob. ($\uparrow\uparrow$ \rightarrow niekontrolowany prąd Ca²⁺ i Na⁺ \rightarrow kaskada zmian bioch. i biofiz., akt. proc. proteolitycznych); ma udział w uszk. powstałych w wyniku udaru niedokrwienego, w przebiegu przewlekłych ch. neurodegeneracyjnych (MS, ALS, AD, HD, ch. Parkinsona) oraz zmian neurolog. tow. AIDS; dotyczy również gleju, zwł. oligodendrocytów \rightarrow np. demielinizacja aksonalna w MS; próby leczenia – antagoniści rec. jonotropowych dla Glu, np. NMDA – dizocilpina, memantyna, amantadyna; rec. jonotropowe dla Glu (kanały kationowe – Ca²⁺, Na⁺, K⁺):
 - ✓ NMDA (N-Met-D-Asp) – dobrze przep. Ca²⁺, wyst. wyłącznie w neuronach
 - ✓ AMPA (α -amino-3-OH-4-Met-izoksazolopropionian) oraz KA – kainowy (kwas kainowy) – na ogół nie przep. Ca²⁺, wyst. zarówno w neuronach, jak i w gleju
- dysfunkcja mitochondriów i stres oksydacyjny:
stres oksydacyjny \leftarrow RFT \leftarrow uszk. i niewyd. mitochondriów \leftarrow
 \leftarrow defekty gen. materiału jądrowego (ataksja Friedreicha, ch. Wilsona, HD) lub mitochondrialnego (ALS, AD, ch. Parkinsona)
 \leftarrow zak. HIV: replikacja w makrofagach i mikrogleju \rightarrow \uparrow proc. zap. \rightarrow NO \rightarrow ONOO- \rightarrow dezintegracja neurofilamentów, zab. bariery krew-mózg
 - ✓ terapia: antyoksydanty (wit. E, C, CoQ₁₀), leki energizujące (kreatyna), inhibitory kaspaz (\rightarrow \downarrow apoptoza)

- reakcja zap. i odp. imm. → ↑ przep. bariery krew-mózg
 - ✓ proces autoimm. p/białkom strukturalnym, białkom błony kom., kanałom jon., rec., enzymom kom. i innym; np. MS- ab p/mielinie i białkom oligodendrocytów → wieloogniskowa demielinizacja zap. → utrata aksonów
 - ✓ terapia: NLPZ, np. indometacyna
- śmierć neuronów – chaotyczna (nekroza) lub programowana (apoptoza)
- leczenie regeneracyjne (próby)
- neurotrofiny – grupa białek reg. wzrost, różnicowanie i przeżywalność kom. UN, większość dz. sel. na pewne typy kom.; PMR(-) → wymuszenie podawania bezp. do OUN (dokomorowo, lokalnie do msc. uszkodzenia), ew. próby sprzęgania z wektorem stanowiącym ligand dla rec. w barierze krew-mózg (metoda BBB-RMT)
- leczenie transplanacyjne → przywrócenie biosyntezy neurotransmitera, odbudowanie brakujących ogniw → ↑ sprawność UN, ↑ skuteczność farmakoterapii; próby wykorzystania kom. macierzystych
- proponowane interwencje terapeutyczne:
 - AD – memantyna (↓ ekscytotoks.), selegilina i estrogeny (↓ stres oksydacyjny), indometacyna i celekoksib (dz. p/zap.), lateprininim (agonista NGF), inhibitory γ -sekreazy, betablock (szczepionka) → immunizacja → ↓ tw. płytek starczych
 - ch. Parkinsona – rilutek (↓ uwalnianie Glu), cefalon (↓ apoptoza)
 - ALS – riluzol (↓ uwalnianie Glu)
 - MS – antrengen → inhibicja α_4 -integryny → ↓ migracja limfocytów → ↓ zap.; IFN- $\beta_{1\alpha/1\beta}$, octan gliatirameru → dz. immunomod.

LEKI NEUROPROTEKCYJNE

lek	grupa / gł. działanie
fosfenytoina	ant. k. Na ⁺
nimodypina, flunaryzyna	ant. k. Ca ²⁺
selfotel, cerestat, eliprodil	ant. NMDA
klometizol	stymulacja u. GABA
lubeluzol	↓ NO
tirilazol, ebselen	antyoksydanty
citicholina	↑ płynność błon
piracetam	↑ AMP, poprawa błon
enlimomab	↓ cz. adhezyjne
moklobemid	MAO-A-I III
tianeptyna	LPD
pergolid, bromokryptyna	agoniści D ₂
wit. E	antyoksydant
zonisamid	p/padaczkowy

TOKSYKOLOGIA, OSTRE ZATRUCIA LEKAMI

- postępowanie w ostrym zatruciu:
 - usunięcie zagrożenia, dekontaminacja – usunięcie nie wchłoniętych resztek trucizny:
 - ✓ skóra – ciepła woda z mydłem
 - ✓ oczy – strumień wody z kranu
 - ✓ GOPP – płukanie \bar{Z} , wymuszone wymioty
 - # p/wsk.: niewielka dawka, niegroźna trucizna, > 3 min. od spożycia subst. żrącej
 - # nafta, benzyna – tylko po wcześniejszej intubacji
 - ocena parametrów życiowych (oddech, krążenie, temp., przytomność i świadomość) i bólu
 - ✓ podobieństwo: cukrzyca, ch. naczyniowe OUN, urazy czaszki, ONN, ONK (MIC, arytmia)
 - ✓ poparzenie warg i jamy ustnej → środki żrące
 - ✓ głębokie zab. świadomości → alkohol, rozpuszczalniki, psychotropy
 - ✓ ślinienie i duszność → środki ochrony roślin (fosforoorg., karbaminiany), gazy bojowe
 - świadomość (śpiączka): skala Edynburg (4 stopnie), GCS (3 – 15 pkt.)
 - oddech
 - ✓ ocena: subiektywna (10 – 30/min, odp. głęboki), sinica, gazometria, pulsoksymetria
 - ✓ → odp. ułożenie, rurka, intubacja, tracheotomia, odsysanie wydzw., wspomaganie oddechu, tlenoterapia (~ pod ↑ p)
 - krążenie:
 - ✓ ocena: tętno na dużych tt. 36 – 140/min, kontrola pracy serca (EKG, RR, kardiomonitor); zatrzymanie akcji serca → max mydriaza
 - ✓ → wyrównanie wolemii (PAWP, OCŻ), sympatykomimetyki, (+) inotropowe, diuretyki pętlowe
 - utrzymanie diurezy 2 l/d (nawodnienie/ forsowana diureza), kontrola elektrolitów, cewnik, leczenie ZUM
 - kontrola perystaltyki, zgłębnik – odsysanie, żywienie, gastroskopia (środki żrące), żywienie (p.o., dojelitowe, pozaelitowe)

- pielęgnacja skóry, zapobieganie odleżynom, leczenie nadżerek i owrzodzeń, pielęgnacja gałek ocznych
- toksykologia
- przyczyny zatruc: zatrucia przypadkowe zamierzone (samobójcze / zabójcze)
- wchłanianie – gł. w jelicie cienkim
 - ✓ ↓ wchłanianie ← ↓ kinetyka ←
 - ← stały pokarm w Ż, ↓ pH, ↑ osmolalność treści
 - ← ostry brzuch, kwasica ketonowa, mocznica, bóle trzewne, migrena, niedrożność porażenna
 - ← cholinolityki, ganglioplegiki, narkotyki, zw. Al, INH
 - ✓ ↑ wchłanianie:
 - ← duża ilość płynów w Ż, stan po resekcji
 - ← leki prokinetyczne (metoklopramid, erytromycyna, rezerpina, AChE-I, alkalia)
- dystrybucja
 - ✓ kompartment ośrodkowy (centralny) i obwodowy
 - ✓ efekt 1. przejścia
 - ✓ faza wodna → dostęp do rec.; zw. z białkami → brak efektu tox.
 - ✓ objętość dystrybucji (V_d) – objętość w jakiej musiałaby się rozp. substancja, gdyby jej stężenie miało być w całej objętości takie jak we krwi
 - # subst. równomiernie rozmieszczona w całym organizmie → $V_d = V_{organizmu}$
 - # skupienie w pewnym przedziale → $V_d \gg V_{organizmu}$ → p/wsk. do technik oczyszczania krwi
- metabolizm: gł. hydroliza, hydroksylacja, redukcja, cyklizacja → koniugacja → ~ ew. dalsze przemiany
- wydalanie: przez płuca, wątrobę, nerki:
 - ✓ słabe kwasy (ASA, barbiturany) – lepsze wydalanie z moczem zasadowym
 - ✓ słabe zasady (chinidyna, fencyklidyna) – lepsze wydalanie z moczem kwaśnym
- odtrutki
- pestycydy fosforoorg. i karbaminiany → atropina; fosforoorg. → obidoksym (i.v.)
- paracetamol → NAcCys (p.o., i.v.)
- opioidy i podobne (pentazocyna) → nalokson (i.v.)
- glikozydy naparstnicy → Digibind, Digitalis Antidot BM, Fab-Fragments (i.v.)
- b. ciężkie zatrucia TLPD, ew. cholinolitykami → fizostygmina (i.v.)
- b. ciężkie zatrucia BDZ, rozp. ex iuvante → flumazenil (i.v.)
- met-HGB → błękit metylenowy (i.m., i.v.)
- cyjanki, HCN → azotan amylu (wziewnie), NaNO_2 (i.v.), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (i.v.), kelocyjanor (i.v.), hydroksykobalamina (B_{12})
- metale ciężkie → penicylamina (p.o.), EDTA- Na_2Ca (wersenian Na-Ca)
- As, Pb, Hg → dimerkaprol (BAL) (i.m.)
- Fe → desferioksamina
- metanol, glikol → etanol, fomizol (4-metylopirazol) (i.v.)
- metody przyspieszenia eliminacji
- wsk: możliwość odzysku trucizny, duży klirens w danej metodzie (niezbyt duża V_d , niewielkie wiązanie z białkami)
- forsowana diureza (wielomocz wymuszony) – ↑↑ nawodnienie + diuretyk pętłowy / osmotyczny
- hemodializa, dializa otrzewnowa – płukanie krwi w płynie dializacyjnym
- hemoperfuzja – poddawanie krwi dz. pochłaniaczy w krążeniu pozoustrójowym
- transfuzja wymienna, plazmafereza – wymiana jedynie osocza
- poszczególne trucizny
- paracetamol
 - ✓ > 10 g → ciężkie uszk. wątroby z martwicą mięszu, czasem martwica kanalików nerkowych
 - ✓ leczenie: płukanie Ż (spożycie < 1 h), AcCys (i.v.) / Met (p.o.)
 - ✓ tox. ← (+) CYP ← (+) barbiturany, fenytoina, karbamazepina, RMP, etanol
 - ✓ ostrożnie w astmie; dz. niep.: alerg. (osutka, anafilaksja)
- metanol, glikol
 - destrukcja OUN, śpiączka, nefrotox. (ONN/PNN), uszk. n. II → zab. widzenia, ślepotą
 - ciężka kwasica (tachypnoe, głęboki odd., śpiączka, ↓ HCO_3^- , ↑ LA)
 - ✓ leczenie: etanol (dożołądkowo), hemodializa (normalizacja kwasicy, usunięcie trucizny; z powodu niewyd. nerek)
- metyloksantyny
 - nudności, wymioty, dezorientacja, splątanie, pobudzenie, drżenie rąk, mydriaza, tachykardia, drgawki, śpiączka, ↓ K^+ , hiperglikemia, kwasica
 - ✓ leczenie: opróżnienie Ż + węgiel aktywowany, wyrównanie K^+ , diazepam (drgawki), propranolol (i.v.), w ciężkich przypadkach hemoperfuzja; diureza fors. nieskuteczna
- TLPD
 - suchość w jamie ustnej, mydriaza, anuria, zab. świadomości (→ śpiączka), ↓ RR, ↓ temp., ↑ odruchy ścięgniste, drgawki, zab. odd., zab. rytmu, omamy, splątanie, pobudzenie
 - ✓ leczenie: płukanie Ż + węgiel aktywowany; metody eliminacji nieskuteczne

- baklofen
 - pobudzenie, niepokój, zab. koordynacji ruchowej i równowagi, senność, śpiączka, ↓ RR, zab. odd., drgawki, hipotermia, bradykardia
 - ✓ leczenie: płukanie \dot{Z} + węgiel aktywowany, wyrównanie RR (płyny, aminy), atropina (bradykardia), diureza fors.; hemoperfuzja i dializa nieskuteczne
- barbiturany
 - zab. świadomości (senność → śpiączka), hipotonia, brak odruchów
 - ✓ leczenie: zachowawcze, płukanie \dot{Z} , intubacja i oddech kontrolowany, zacewnikowanie, diureza fors, alkalizacja (HCO_3^-), hemodializa ± hemoperfuzja przez kolumnę węglową
- poch. BDZ
 - zab. świadomości (senność → śpiączka)
 - ✓ leczenie: ogólne i jak barbiturany, flumazenil (i.v.) → wybudzenie nawet w b. ciężkim zatruciu
- β -blokery ← (+) tox.: NS, zab. rytmu
 - ↓ RR i bradykardia → zawroty głowy i omdlenia, zab. świadomości (propranolol), ew. tachykardia i torsada (sotalol)
 - ✓ leczenie: atropina (< 45/min, < 90 mmHg), ew. glukagon / izoprenalina
- antagoniści kanałów Ca^{2+}
 - ↓ RR, bradykardia, zab. rytmu, zab. odd., drgawki
 - ✓ leczenie: wyrównanie RR (płyny, aminy), glukonian Ca^{2+} (i.v.)
- cyjanki, nitryle
 - bóle głowy, lek, pobudzenie, duszność, różowa skóra, tachykardia, ↓ RR, zab. odd., bezdech, mydriaza, drżenie mm., drgawki, utrata przytomności, †; czasem wyczuwalny zapach gorzkich migdałów
 - ✓ często w trakcie pożaru, zatrucia zawodowe (galwanizernie), pestki owoców (małe dzieci)
 - ✓ leczenie: azotan amylu + NaNO_2 (i.v.) + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (i.v.), EDTA- Co_2 + glukoza (i.v.) (→ ↓ RR, tachykardia, wymioty), płukanie \dot{Z} H_2O_2 , hydroksykobalamina (B_{12})
- CO i inne toksyczne gazy
 - bóle i zawroty głowy, zab. równowagi, nudności, wymioty, sinica, zab. świadomości (→ śpiączka), drgawki, cechy niedokrwienia (EKG), tachykardia, zab. rytmu, obrzęk mózgu, ↑ HB-CO
 - ✓ leczenie: tlenoterapia (najlepiej komora hiperbaryczna), furosemid (obrzęk mózgu)
- glikozydy naparstnicy
 - nudności, wymioty, biegunka, bradikardia i przedwczesne pob. komorowe
 - ✓ leczenie: wyrównanie K^+ , atropina, elektroda endokawitalna (bloki dystalne), hemoperfuzja na kolumnie żywicznej XAD, mab; diureza fors. i hemodializa nieskuteczne
- karbamazepina
 - nudności, wymioty, zawroty głowy, zab. równowagi, ataksja, atetoza, ↑ odruchy, gotowość drgawkowa, pobudzenie → zab. świadomości (senność → śpiączka)
 - zab. odd., ↓ RR, hipotonia, bradykardia i ekstrasystolie komorowe
 - ✓ leczenie: płukanie \dot{Z} + węgiel aktywowany, diazepam (drgawki); metody eliminacji nie zal.
- kokaina
 - pobudzenie, mydriaza, tachykardia, ↑ RR, omamy, hipertonia, hiperrefleksja
 - drgawki, śpiączka, kwasica
 - ✓ leczenie: diazepam, propranolol
- sole Li ← (+) tox.: odwodnienie, zak., interakcje
 - nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, zab. równowagi, mowy, świadomości (→ śpiączka), hipertonia, hiperrefleksja, drżenie mm., choreoatetoza, drgawki
 - ✓ leczenie: płukanie \dot{Z} bez węgla, wyrównanie elektrolitów (Na^+ , K^+), diazepam (drgawki), diureza fors. (ostrożnie), hemodializa
- opioidy i pokrewne
 - mioza, zab. świadomości (senność → śpiączka), zab. odd., mowy, splątanie, zab. równowagi i koordynacji ruchowej, hipotonia, bradykardia, niedrożność porażenna jelit, anuria
 - ✓ leczenie: nalokson (i.v.), kontrola odd.
- salicylany
 - szum i dzwonięcie w uszach, zab. słuchu, hiperwenylacja, zaczerwienienie skóry, potliwość
 - śpiączka
 - ✓ leczenie: diurez fors. alkalizowana, hemodializa
- sole Fe
 - nudności, wymioty, biegunka czasem krwista, bóle brzucha (~ perforacja), senność, splątanie, śpiączka, drgawki, hipotonia, wstrząs, kwasica, hipoglikemia, †
 - ✓ leczenie: płukanie \dot{Z} , desferioksamina (i.m., i.v.; nie stos. z prochlorperazyną; → ból w msc. wstrzyknięcia, ↓ RR, anafilaksja), normalizacja w-e, diazepam (drgawki)

LEKI PSYCHOSTYMULUJĄCE I PSYCHODYSLEPTYCZNE

leki psychostymulujące (psychopobudzające)

- dz.:
 - niespecyficzne wzbudzenie funkcji psych., nasilenie stanu czuwania, hamowanie senności, poprawa nastroju, uzależnienie psych.
 - ← cholinolityki, MAO-I, steroidy, psychoenergizery (piracetam), używki (kawa, nikotyna), halucynogeny (LSD)
- klasyfikacja
 - poch. fenyletylominy – D-amfetamina, metamfetamina i poch.: deksamfetamina, efedryna, metylenodioksymetamfetamina (MDMA = ekstazy), chlorfentermina, fenfluramina, deksfenfluramina, fenmetrazyna, metylfenidat, tranilcypromina, selegilina, feniprazyna, propylheksedryna
 - inna budowa: mazindol (poch. imidazoliny), kokaina (ester kwasu benzoowego)
 - fencyklidyna – niekomp. antagonistą rec. NMDA → ↑ gęstość rec. DA₁ w korze przedczołowej, ↑ uwalnianie D w prążkowie (jądro ogoniaste), korze czołowej, innych strukturach układu mezolimbicznego (jądro półleżące przegrody, jądro migdałowe, jądra brzuszne nakrywki)
 - metyloksantyny; nikotyna

amfetamina

- dz.:
 - wpływ na neuroprzewodność – amfetamina jest aminą sympatykomim. o dz. pośrednim – ↑ uwalnianie i ↓ wychwyt monoamin, dz. MAO-I:
- D:
 - jądra podstawne → pob. psychoruch. (aktywacja), zachowana stereotypowo – kompulsywne (stereotypia ruchowa)
 - jądra limbiczne → dz. euforyzujące i uzależniające
- D + NA:
 - układ nigrostrialny → reg. akt. motorycznej, tonus
 - układ limbiczny, kora czołowa → proc. emocjonalne i kojarzeniowe
 - twór siatkowaty → stan aktywacji OUN: desynchronizacja korowego EEG, pob. psychiczne, przyspieszenie reakcji na bodźce, ↓ zmęczenie, ↑ koncentracja, bezsenność, spłycenie i redukcja SEM_{3,4} i REM
- 5-HT:
 - cz. L podwzgórza, stymulacja ośrodka sytości → dz. anoreksyjogenne
- tolerancja i sensytyzacja dz. ośrodkowych
 - ✓ stopniowy rozwój tolerancji na dz. euforyzujące, anorektyczne i hipertermiczne oraz ↓ dz. na OUN
 - ✓ po długim zażywaniu zab. psychiczne o typie schizofrenii paranoidalnej
 - ✓ rozwój sensytyzacji – model narastania zab. psych. w schizofrenii
 - ← kumulacja met. psychozomimetycznych, np. α-metylotyraminy
 - ← ↓ wr. somatodendrytycznych autorec. D-erg. (D₂?) w istocie czarnej i brzusznej cz. nakrywki (A9, A10) → zab. autoreg. → kolejne dawki uwalniają coraz mniej neurotransmitera
 - ← zmiany gęstości i powinowactwa D₂ w jądrze półleżącym przegrody;
 - ← ↑ gęstość DA₁ w korze przedczołowej
- mech. zab. psychicznych – układ D-erg. a schizofrenia
 - ✓ układ D-erg. (hamujący; istota czarna) i Glu-erg. (pobudzający; kora) reg. interneurony GABA-erg. (prążkowie, wzgórze) kontrolujące (↑) filtr wzgórzowy, odp. za przesiewanie dokorowych aferentnych informacji sensorycznych (czuciowych) biegnących drogami wstęgowymi i pozawstęgowymi oraz ich integrację
 - ✓ ↑↑ otwarcie filtra wzgórzowego → przeładowanie informatyczne kory czołowej → objawy wytwórcze schizofrenii
 - # antagoniści NMDA (fencyklidyna) (→ ↑ gęstość DA₁ w korze przedczołowej), poch. amfetaminy (→ (+) układ D-erg) → ↓ funkcja filtra wzgórzowego → dz. psychozotwórcze
 - # antagoniści D (neuroleptyki) → dz. p/psychotyczne
- inne dz. ośrodkowe:
 - (+) ośrodek odd. → ↓ dz. anestetyków og., np. barbituranów
 - ↑ próg bólowy → (+) dz. anestetyczna morfiny i ASA
 - spłycenie snu
 - hipertermia
- dz. anorektyczne – metamfetamina, fenfluramina, deksfenfluramina, fenmetrazyna, fentermina, chlorfentermina, sibutramina
 - # brak zab. snu i dz. na CVS (dz. ogólnie uspokajające →→ splątanie, senność, ↑ depresja psych.); słabszy potencjał uzależniający niż inne poch. amfetaminy
 - # dz. niep.: neurotox. (degeneracja neuronów 5-HT w wielu strukturach mózgu), NT płucne, uzależnienie, uszk. zastawek serca (5-HT₂)
 - # stymulacja ośrodka sytości ←
 - ← antagonizm rec. 5-HT
 - ← ↑ zużycie Glc w OUN

← ↑ 5-HT w OUN ← ↑ dostępność Trp ← wzgl. stężenie Trp (Trp : Tyr+Phe+Leu+Ile+Val) – współzawodniczenie w transporcie przez barierę krew-mózg ← ↑ synteza białek (wbudowywanie aa do mm.) ← ↑ insulina ← pokarmy węglowodanowe

- metabolizm i dz. obwodowe
 - ✓ met. – wątroba:
 - # oksydacyjna dezaminacja (MAO) → α-metylotyramina → OUN → α-metylooktopamina, p-metoksyamfetamina → dz. psychozomimeyczne (halucynogenne)
 - # hydroksylacja pierścienia aromatycznego
 - ✓ ↑ $T_{1/2}$ ← ↑ pH moczu (↓ pH → ↑ eliminacja)
 - ✓ obwodowe ↑ przeżywalności NA-erg.:
 - wazokonstrykcja → ↑ RR, (+) chrono, ↑ zab. rytmu i MIC, krwotoki do OUN
 - ↑ napięcie m. zwieracza pęcherza
- wsk.:
 - nadwaga / otyłość BMI > 30 lub > 27 + NT, DM, hiperlipidemia
 - wyjątkowo oporna narkolepsja
 - uciążliwe i odporne moczenie nocne
 - + barbiturany → pewne postaci padaczki (↓ atakcyjne i depresyjne dz. barbituranów), hamowanie depresji OUN np. po barbituranach
 - z. nadakt. u dzieci z zab. selektywnej uwagi (metylfenidat, mazindol → ↓ unerwienie katecholamierg. OUN)
 - wazokonstrykcja śluzówki nosa, objawy astmy, narkolepsja, ch. Parkinsona
- p/wsk.: NT, hipertyreoz, MIC, ch. psychiczne
- dz. niep.:
 - ostre zatrucie: objawy psychotyczne, zab. weg., ↑ NS, MIC, niepokój, oszołomienie, drżenie mm., drażliwość i napięcie psych., bezsenność, gorączka, omamy i delirium, ↑ agresywność i libido, napady paniki, tendencje samobójcze, krwotoki do OUN, śpiączka, bóle głowy, zab. rytmu, potliwość, suchość ust, nudności i wymioty, ↑ RR, zapaść krążeniowa
 - # leczenie: D-lityki (neuroleptyki), hipotensyjne, ↓ pH moczu
 - przewlekłe zatrucie: podobne choć słabiej nasilone objawy, z przewagą zab. psych. (paranoidalne) nad krążeniowymi; ponadto ↓ masa ciała i ogólne wyczerpanie
 - z. abst. psych. >> fiz.: złe samopoczucie, drażliwość, niepokój, stany lękowe, zab. wegetatywne (CVS, GIT), ↓ nastrój, dysforia, zab. snu
- interakcje:
 - + MAO-I → przełomy hipertensyjne, ↑↑ napęd psychoruch.
 - + etanol, barbiturany → ↑↑ euforia, ↓ niepokój
 - → ↓ dz. depresyjne OUN innych subst.

środki psychodysleptyczne

- znaczenie toksykologiczne i poznawcze – halucynogeny, psychodeliki, psychomimetyki, zw. psychozotwórcze – ok. 100 substancji poch. roślinnego, większość zawiera pierścień indolowy (jak 5-HT); najstraszniejsza – grzyb Amanita muscaria (Syberia)
 - objawy psychoz, słabe uzależnienie psych., przewyciężnia zahamowań i kompleksów, uwalnianie podświadomości
 - zmiany percepcji, myślenia (sen na jawie) i nastroju bez wyraźnego wpływu na AUN, depresji OUN, zab. met. i akt. psychoruch.
 - dz. psychozotwórcze (indukcja objawów psychotycznych a nie typowych psychoz) – omamy, depersonalizacja, zab. poczucie czasu, hiperestezja, parestezja, synestezja, euforia
 - zab. magazynowania i analizy informacji sensorycznych
 - ↑ dopływ bodźców aferentnych do twor. siatkowatego (reg. aktywności i integracja czynności mózgu), dz. to hamują neuroleptyki
- klasyfikacja i przedstawiciele:
 - podobne do 5-HT (LSD, psylocybina) i katecholamin (meskalina)
 - # LSD-25 – dietyloamid kwasu lizergowego, lizergid – poch. alkaloidów sporyszu
 - # meskalina, psylocybina – z kaktusa meksykańskiego i grzybów
 - mod. ośrodkowego układu 5-HT: ↓ akt. 5-HT-erg. jąder szwu przez pob. autorec., ↓ hamujący wpływ 5-HT na przodomózgowie (odhamowanie → omamy wzrokowe > słuchowe)
 - mod. akt. układu D- i NA-erg.
 - ↑ tonus, ataksja, mydriaza, nudności, wymioty
 - brak z. abst.
 - zab. psychopatologiczne, objawy psychotyczne, napady paniki, paniczny lęk, dysforia, urojenia, objawy paranoiczne, zachowania agresywne
 - niepodobne do neurotransmiterów
 - ✓ fencyklidyna → niekomp. antagonist NMDA (?) → ↑ D w ukł. mezo limbicznym → dz. halucynogenne: dezorientacja, omamy, psychoza podobna do schizofrenii; oryginalnie szybko dz. analgetyk i anestetyk i.v. (obecnie stos. poch. – ketamina)

- ✓ kanabinole – przetwory konopii indyjskiej (marihuana, haszysz) – kanabinol, THC, anandamid, poch.: nabilon, dronabilon
- rec. CB₁ → białka G → ↓ AC → ↓ cAMP; wpływa na kanały Ca²⁺
 - hipokamp: zab. pamięci
 - mózdzek i istota czarna: ↓ koordynacja i sprawność ruchowa
 - jądra mezolimbiczne: wzmocnienie pozytywne → słabe uzależnienie fiz.
- relaksacja psych., stan dobrego samopoczucia, ↑ percepcja wzrokowa i słuchowa, spowolnienie poczucia upływu czasu, ↑ łaknienie, ↓ pamięć
- dz. analgetyczne i p/wymiotne (dronabilon)
- tachykardia, wazodylatacja skórna (→zaczerwienienie twarzy), ↓ IOP, bronchodylatacja
- rec. w ukł. chłonnym → ↓ funkcje imm.
- dz. mutagenne i teratogenne, ↓ testosteron, oligospermia
- z. abst.: nudności, bezsenność, dysforia, drażliwość, potliwość, tachykardia
- przedawkowanie → sedacja i senność bez depresji krążeniowo – odd.

UZALEŻNIENIA LEKOWE I STRATEGIE FARMAKOTERAPII

- uzależnienie od substancji psychoakt. to przewlekły i nawracający z. zab. psych. i somatycznych, cechujący się niekontrolowanym poszukiwaniem i pobieraniem narkotyku pomimo świadomości płynących z tego szkód, patologia zachowań popędowych i mech. sterujących tymi zachowaniami (motywacja)
 - uzal. psychiczne – utrata kontroli nad zachowaniem, głód narkotyku
 - uzal. fizyczne (somatyczne) – rozwój tolerancji i wystąpienie z. abst. po odstawieniu
 - # tolerancja – ↓ wr. organizmu na kolejne dawki subst. uzależniającej z powodu indukcji mech. adaptacyjnych
 - detoksykacja – usunięcie narkotyku z organizmu i łagodzenie z abst.
 - substancja uzależniająca → wzmocnienie pozytywne → warunkowanie instrumentalne – wzmocnienie zachowań umożliwiających ponowny kontakt z bodźcem, skojarzenie zachowania z jego konsekwencjami → popęd (motywacja) wyzwalający poszukiwanie ponownego kontaktu z bodźcem
 - paradoks uzależnienia – ciągle nasilenie, aż do przymusu, zażywania substancji, której dz. nagradzające jest coraz słabsze z powodu adaptacji i tolerancji
 - warunkowanie pawłowskie – kojarzenie bodźca bezwarunkowego (narkotyku) z początkowo neutralnymi bodźcami warunkowymi; bodźce war. → wyzwalanie odruchowego głodu narkotykowego i mech. nawrotu
- podstawy neuroanatomiczne – inicjacja i utrwalenie pobierania narkotyku zw. jest z układem limbicznym:
 - jądro półleżące (brzuszna cz. prążkowiec) – stacja przekaźnikowa między układami determinującymi emocjonalne (kora orbitofrontalna, ciało migdałowate, hipokamp) i motoryczna (gałka biała, grzbietowa cz. prążkowiec) aspekty zachowań popędowych; jej funkcja zw. jest z utrwalaniem zachowań (warunkowaniem instrumentalnym) – ma znaczenie gł. przy 1. kontakcie z narkotykiem
 - ciało migdałowate – zw. z wytwarzaniem skojarzenia dz. nagradzającego z określonym środowiskiem (warunkowanie klasyczne) – ma znaczenie gł. przy długotrwałym nadużywaniu narkotyku
 - kora orbitofrontalna – integracja informacji zw. z nabywaniem, utrwalaniem i nawrotem zachowań przyjmowania narkotyku; jej dysfunkcja jest zjawiskiem wspólnym dla wszystkich rodzajów uzależnień
- podłoże neurochem.
 - wstępujące szlaki D-erg. z pola brzusznej nakrywki (A10) do jądra półleżącego przegrody (szlak mezolimbiczny) i kory orbitofrontalnej (szlak mezokortyczny); obszar A10 sąsiaduje z A9 (istota czarna) – ciała komórek D-erg. dających układ nigrostrialny; substancje uzależniające → ↑ uwalnianie D z neuronów obszarów A10 > A9 → procesy uczenia się zw. z inicjacją zażywania
 - destrukcja neuronów D-erg. śródmózgowia / antagonizm rec. D → ↓ nabywanie zachowań prowadzących do kontaktu z narkotykiem (war. instrumentalne)
 - wstępujące szlaki 5-HT-erg. z jąder szwu (śródmózgowie) do układu limbicznego
 - # alkohol, nikotyna, psychostymulanty → zab. w/w → utrata kontroli nad zachowaniem, ↑ zachowania impulsive i agresja
 - wstępujące szlaki NA-erg. z jądra msc. sinawego do przodomózgowia
 - # ↑ akt. → dz. psychostymulujące (amfetamina, kokaina, nikotyna), również z. abst. (alkohol, nikotyna, opioidy)
 - # ↑↑ akt. → napięcie, niepokój, lęk
- podłoże molekularne
 - białka Fos + produkty genów jun → kompleksy AP-1 (cz. transkrypcyjne)
 - # środki uzależniające → kumulacja wariantów FosB (Δ) → mod. transkrypcji → trwałe zmiany funkcjonalne OUN
 - długotrwały agonizm D₁, akt. cAMP/PKA → (+) CREB → ↑ ekspresja genów → reg. w górę rec. κ → awersyjna komponenta z. abst. (apatia, anhedonia, ↓ nastrój)
- podstawowe substancje uzależniające
 - opioidy → (+) rec. μ > δ (→ dz. nagradzające), κ (patrz wyżej)
 - amfetamina i poch., kokaina → (+) przekaźnictwo D (gł.), NA, 5-HT
 - nikotyna → akt. neuronalnych rec. N (gł. α₄β₂ na neuronach D- i 5-HT-erg.), również mech. opioidowe
 - etanol → antagonizm NMDA, agonizm GABA-A → mod. szlaków monoaminerg.
 - fencyklidyna i poch. → antagonizm NMDA, ↓ wychwytywanie D

- kanabinoły → (+) CB₁ (OUN), CB₂ (obwód); endogenne ligandy – anandamid (poch. arachidonianu)
- halucynogeny → (+) 5-HT_{2A} (np. LSD – cz. agonista)
- strategie farmakoterapii
- substytucyjna – podstawienie środka słabiej uzależniającego i toksycznego, np. nikotyna, opioidy
- antagonistyczna – substancja blokująca dz. środka uzależniającego (blokada rec., transmitera, kanału itp.), np. alkohol ↔ naltrekson
- sel. wpływ na podst. mech. uzależnienia (utrata kontroli, głód, nawroty), np. bupropion ↔ nikotyna, akamprozat ↔ etanol

ETANOL I INNE ALKOHOLE, FARMAKOTERAPIA UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

- ogólna charakterystyka
- med.: środek odkażający (30 – 70 %), rozpuszczalnik, odtrutka, → przekrwienie skóry, trwałe znieczulenie (np. wstrzyknięcie do zwoju n. V)
- łatwe wchłanianie p.o. → równomierne rozmieszczenie w ICF i ECF → metabolizm: ALDH (70 %, gł. wątroba), MEOS (25 %, wątroba), CT (1 %), wydalanie niezmet. przez płuca i z moczem
met. ← (+) fruktoza, insulina, T₄, GKS, wit. C, B₆
- → zmiany w fosfolipidach błonowych (↓ nasycenie, ↓ cholesterol : fosfolipidy) → ↑ płynność błon → dz. na OUN podobne jak leki nasenne i anestetyki ogólne
- uzależnienie psychiczne – wynik dz. nagradzającego substancji (wzmocnienie pozytywne)
- tolerancja i zależność fiz.
 - ✓ zw. z procesami adaptacyjnymi, gł. w obrębie błon; komórkowe mech. adaptacyjne:
 - ❖ reg. w górę kanałów Ca²⁺ → ↑ Ca_i → mod. neuroprzekazywania
 - ❖ ↑ wątrobowa synteza cholesterolu → ↑ wbudowywanie cholesterolu do błon i stopień nasycenia ich KT → ↑ stabilność błon → oporność na upłynniające dz. etanolu
 - ❖ procesy adaptacyjne zachodzą szczególnie szybko w OUN, z powodu możliwości szybkiej mod. składu lipidowego błon
 - ✓ tolerancja to reakcje adaptacyjne p/działające wpływowi danej substancji, które mogą z czasem ulec utrwaleniu; zmiany readaptacyjne zachodzą o wiele wolniej, a ponadto tow. im z. abst., będący wyrazem uzależnienia fizycznego; szybkość rozwoju tolerancji zal. od wieku i cz. gen.; w przypadku etanolu tolerancja pojawia się już przy 1. dawce (tzw. ostra tolerancja)
- z. abst. – z. burzliwych objawów tow. obecności utrwalonych zmian adaptacyjnych, nie kompensowanych już dalszym dz. środka uzależniającego; nasilenie z. abst. zal. odwrotnie proporcjonalnie od szybkości rozwoju tolerancji → długotrwałe podawanie etanolu i powolny rozwój tolerancji skutkują silnym z. abst.; wynik zab. równowagi i proc. ustrojowych, wywołany podawaniem środka uzależniającego i powstaniem komórkowych mech. kompensacyjnych (gł. ↑ gęstość kanałów Ca²⁺ i rec. NMDA → ↓ próg drgawkowy, pob. psychoruch.)
- mech. dz. etanolu
- ↑ płynność błon (patrz wyżej); adaptacja → ↓ płynność
- rec. NMDA i GABA-A
 - ✓ ostre
 - słaby antagonizm NMDA i kanałów Ca²⁺ bramkowanych potencjałem (zwl. L – ↓ czas otwarcia) → ↓ akt. Glu-erg. i kanałów Ca²⁺
 - ↑ rec. hamujące np. Gly-α₁, GABA-A-γL / → tłumienie podstawowych czynności OUN
 - ✓ przewlekłe
 - ↑ akt. NMDA, ↑ gęstość w hipokampie (uczenie się, pamięć, emocje, z. abst)
 - # ↑ mRNA podjednostki NR2B (→ długotrwała reakcja synaptyczna, przetrwała pob. komórki)
 - w/w + ↑ gęstość i funkcja kanałów Ca²⁺ L → ↑ pob. OUN po odstawieniu, ↑ uwalnianie neurotransmiterów
 - ↓ funkcja niektórych podtypów rec. GABA-A → ↓ hamowanie → ↑ pob. OUN, ↓ próg drgawkowy, z. abst.
- rec. N i 5-HT₃:
 - ↑ prądy jonowe rec. N → ↑ uwalnianie 5-HT w układzie limbicznym, ↑ akt. jonotrop. rec. 5-HT₃
- inne: → ↑ somatostatyna, β-END
- aspekty molekularne
 - ✓ tolerancja na hamujące dz. etanolu na NMDA ↔ fosforylacja podjedn. przez kinazę Tyr Fyn
 - ✓ ↑↑ akt. układu cAMP / PKA / CREB
- aldehyd octowy
 - wazodylatacja → ↓ RR, zaczerwienienie twarzy i kończyn, ↑ utrata ciepła
 - nudności, wymioty, duszność, zab. rytmu
 - dz. ośrodkowe promujące spontaniczne picie, zab. uczenia się i pamięci świeżej, dz. p/lękowe i sedatywno-nasenne
 - kondensacja z bioaminami → zw. podobne do półproduktów syntezy opioidów i wyk. podobne do nich dz. (np. salsalinol – poch. tetrahydroizocholiny, poch. β-karboliny)
- metabolizm
 - ✓ ♂ 100 mg/kg/h ♀ 85 mg/kg/h; 1 g etanolu → 30 kJ energii (70 % PPM)
 - ✓ ALDH-1 (↑) / 2 (↓ pow. do aldehydu; gł. rasa żółta)
 - ✓ → ↑ uwalnianie G (odźwiernik, wpust) → ↑ wydz. Ż →→ zaostrenie ch. wrzodowej

- ✓ → ↓ wydź. ADH → ↑ diureza
- ostre zatrucie
- efekt zal. od dawki:
 - ✓ 0,5 ‰ → ↓ dokładność proc. myślowych, ↑ czas reakcji na bodźce
 - ✓ 1-2 ‰ → „odhamowanie”: pobudzenie, euforia, podniecenie psychoruch.
 - ✓ 3 ‰ → zab. równowagi, chwiejny chód, podwójne widzenie
 - ✓ 4 ‰ → hipotonia, sen
 - ✓ 5 – 6 ‰ → ↑ ryzyko depresji odd., osłabienie, utrata odruchów, ↓↓ RR, ↓ cz. serca, hipotermia, śpiączka alkoholowa
- leczenie: płukanie Ż, drożność dróg odd., utrzymanie temp., alkalizacja moczu (NaHCO₃), glukoza i.v. (hipoglikemia), antagoniści opioidowi (nalokson, naltrekson)
- powikłania ze strony UN
 - ✓ psychozy alk. – zab. psych. zw. z długotrwałym nadużywaniem
 - # majaczenie alk. (drżenne – delirium tremens) jako składnik z. abst.: lęk, niepokój, podniecenie, iluzje, omamy wzrokowe, urojenia
 - # przewlekła halucynozja alk. (Wernickego) – gł. omamy słuchowe i urojenia prześladowcze
 - # paranoja alk. (z. urojeń niewierności małżeńskiej)
 - # psychoza Korsakowa (alk. z. amnestyczny Wernickego – Korsakowa) – zab. pamięci, konfabulacje, polineuropatia
 - ✓ powikłania somatyczne i neurologiczne: zw. z deficytami składników pokarmowych, z. złego wchłaniania, deficyt wit. gr. B (B₆), THF → zwyrodnienie UN: zanik gł. kory czołowej i kory mózdzku
 - # encefalopatia Wernickego – rzadka ale b. ciężka
- interakcje etanolu z lekami
- metabolizm: CYP2E1 (paracetamol, INH, kofeina, enflurazyna) > 2C9
 - # ↑ mRNA CYP → ↑ produkty addukcji → ab → ↑ hepatotok.
 - # → (+) CYP → → → uszk. wątroby (↓ CYP)
- ↓ ALDH, nadwr. na etanol ← ↓ NADH : NAD⁺ ←
 - ← fenylbutazon, aminofenazon, metronidazol, kwas etakrynowy, nitrofurantoina, poch. sulfonilomocznika (zwł. chlorpropamid i tolbutamid)
 - # zablokowanie ALDH ← disulfiram (disiarczek tetrametylotiuranu; → CS₂), cyjanamid Ca²⁺, chloramfenikol, grizeofulwina, cefalosporyny (cefamandol, latamoksef, cefsulodyna)
- → zmiana wchłaniania, dystrybucji i wiązania z białkami osocza
- → ↑ CYP, ↓ GSH → ↑ NAPQI → tox. paracetamolu (martwica hepatocytów)
- TLPD, anksjolityki, neuroleptyki, p/H (chlorocyklizyna), barbiturany, nasenne → (+) dz. depresyjne na OUN, tox. CVS
- → ↓ dz. fenytoiny
- → ↑ dz. hipotensyjne guanetydyny
- → ↑ gastrotox. ASA i poch. (NLPZ)
- + p.o. p/cukrzycowe → ↑ ryzyko hipoglikemii i kwasicy met.
- uzależnienie od etanolu
- alkohol wywiera dz. wzmacniające pozytywnie (pozytywne uczucia subiektywne, wzmacnia i nasila reakcje poszukiwania nagrody) oraz negatywnie (↓ lek i niepokój)
- uzależnienie od alkohol ma komponentę psych. (utrata kontroli nad zachowaniami apentycyjnymi – poszukiwania bodźca) oraz fizyczną (tolerancja, adaptacja i z. abst.)
- zab. procesów motywacyjnych – narastanie dążenia do kontaktu z substancją i jej zdobycia, z czasem bardziej istotne niż dz. samej nagrody → głód narkotykowy
- → agonizm rec. N, 5-HT₃, ↑ akt. układu opioidowego (↑ β-END) → ↑ uwalnianie D i akt. D-erg. układu mezolimbicznego (zw. z układem nagrody, motywacją i uzależnieniami)
- farmakoterapia uzależnienia
- z. abst.
 - zab. wegetatywne: tachykardia, zab. RR, wymioty, biegunki, potliwość
 - zab. neurolog. i psych.: drżenia mm., niepokój, dysforia, lęk, zab. snu, majaczenie alk., drgawki (← ↑ przewodność Gł i akt. kanałów Ca²⁺)
 - ✓ BDZ → dz. sedatywne, anksjolityczne, p/drgawkowe
 - ❖ wzgl. bezpieczne, niewielka tox.
 - ❖ gł. długi T_{1/2} (diazepam, chlordiazepoksyd); krótki T_{1/2} wymaga ↑ dawek i może powodować zab. proc. pamięci (lorazepam – bezpieczny przy uszk. wątroby)
 - ❖ inne: alprazolam, klobazam, oksazepam
 - ✓ klometiazol (p.o., i.v.) → dz. sedatywne i p/drgawkowe
 - # dz. niep.: alerg. – podrażnienie górnych dróg odd., ↑ wydź. śluzu w oskrzelach
 - ✓ karbamazepina → dz. p/drgawkowe, brak dz. sedatywno-nasennego
 - ✓ neuroleptyki – wsk. w majaczeniu alk. i psychozach alk., szczeg. ciężkich i opornych
 - # dz. niep.: ↓ próg drgawkowy, interakcje z etanolem, ↑ depresja, objawy pozapiramidowe
 - ✓ tiaprid – agoantagonista D

- ✓ klonidyna – α_2 -mimetyk → ↓ akt. neuronów NA-erg.
- ✓ antagoniści kanałów Ca^{2+}
- leki ↓ picie przez dz. awersyjne (uczulające) – disulfiram → inh. ALDH, ↓ dz. euforyzujące alkoholu
 - ✓ dz. niep.: ↑ reakcje depresyjne, psychozy, drgawki, neuropatia, zab. świadomości, uszk. wątroby
 - ✓ możliwość ↑ kondensacji aldehydu octowego z aminami i ich metabolitami
- leki ↓ głód alkoholowy i nawrotu picia
 - ✓ naltrekon, nalmefen → antagonizm opioidowy → ↓ przeobrażenie D-erg., ↓ dz. euforyzujące
 - ✓ akamprozat (N-Ac-homotaurynian Ca^{2+}) → słaby antagonizm NMDA, ↑ przeobrażenie GABA-erg.
 - ✓ SSRI – fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, sertralina, paroksetyna
 - ✓ tianeptyna → ↑ wychwyty 5-HT, dz. p/stresowe
 - ✓ tiaprid
- terminologia
- ryzykowne picie alkoholu (♀ 1 – 2 / ♂ 3 – 4 porcje dziennie) – może prowadzić do szkód zdrowotnych i społecznych
- picie szkodliwe – prowadzi do wystąpienia lub pogorszenia konkretnych szkód zdrowotnych u osób jeszcze nie uzależnionych
- uzależnienie od alkoholu – z. zjawisk behawioralnych, poznawczych i fizjolog. w wyniku powtarzającego się spożycia alkoholu; 3 z 7 kryteriów: głód picia, upośledzenie kontroli nad piciem, zmiana tolerancji alkoholu, wystąpienie z. abst. lub przyjmowanie substancji celem zapobiegnięcia jego wystąpieniu, ↑ czas na zdobycie, spożycie i powrót do siebie kosztem innych czynności, picie pomimo wiedzy o jego szkodliwości
- parametry ↓ picia: liczba dni picia : liczba dni abst., średnia ilość w dniach picia, akt. AT (~ alk. uszk. wątroby)
- klasyfikacja po wzgl. skuteczności
- leki o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie – wspomagające psychoterapię
 - ✓ akamprozat → rec. NMDA i GABA-A → ↓ głód alk.
 - # p/wsk.: nadwr. na lek, niewyd. nerek
 - # dz. niep.: dolegliwości p. pok. i skórne (niegroźne i przemijające)
 - ✓ naltrekson, nalmefen → antagonizm opioidowy → ↓ euforia po spożyciu → przerwanie mech. wzmocnienia pozytywnego
 - # p/wsk.: nadwr. na lek, zaaw. uszk. wątroby
- leki o prawdopodobnej, lecz nie udowodnionej skuteczności, ze względu na dz. niep. wsk. w niskich subpopulacjach osób uzależnionych – disulfiram (p.o., implanty s.c. / podpowięziowe / między-mm.)
→ ↓↓ ALDH → zatrucie aldehydem octowym: zab. krążenia, duszność, czerwone plamy na skórze, lek i strach przed śmiercią → dz. awersyjne (warunkowanie negatywne)
dz. niep.: dz. depresyjne, ↑ produkty kondensacji
- leki o niewystarczająco udowodnionej skuteczności
 - ✓ SSRI – gł. leczenie uzależnienia ze współistniejącą depresją, alkoholizm typu I (↓ 5-HT), ♀
→ korekcja osłabionej akt. układu 5-HT
→ leczenie stanów depresyjnych, natręctw, upośledzenia kontroli impulsów
→ dz. anorektyczne, ↓ łaknienia alkoholu
→ poprawa funkcji poznawczych, a przez to wyników psychoterapii
 - ✓ tianeptyna → dz. p/depresyjne, anksjolityczne
 - ✓ TLPD – gł. dezipramina i noksyptylina; wiele jest nieużytecznych z powodu złej subiektywnej tolerancji
 - ✓ buspiron → agonizm 5-HT_{1A}
 - ✓ ondansetron → antagonizm 5-HT_3
 - ✓ tiaprid – atypowy neuroleptyk → ↓ dz. D-erg. w układzie nigrostrialnym
 - ✓ GHB – poch. GABA
 - ✓ p/drgawkowe → stabilizacja pob. OUN, ↓ drażliwość
- p/wsk.: Li_2CO_3 (brak lub b. mała skuteczność), lizurid (pogorszenie przebiegu uzależnienia)
- inne alkohole
- metanol = spirytus drzewny
→ ↑↑ dz. toksyczne, narkotyczne, depresja odd.
→ częściowo met. do aldehydu mrówkowego (→ wiązanie z białkami → zwyrodnienie n. II) i kwasu mrówkowego (znaczna kwasica met.)
 - ✓ ostre zatrucie → silne ból głowy, brzucha, zab. wzrokowe, utrata przytomności, sinica, ↓ odd., zapaść, hipotermia
 - ✓ leczenie: alkalizacja (NaHCO_3 , mleczan sodu), etanol i.v., insulina, glukoza, błękit metylenowy
- alkohol propylowy, amylowy i izoamylowy
 - ✓ składniki oleju fuzjowego (produkcja spirytusu); bardziej toksyczne od etanolu
 - ✓ → nudności, wymioty, zab. CVS
- glikol etylenowy (składnik płynu chłodniczego)
 - ✓ met. do szczawianu → nefrotok.
 - ✓ leczenie: etanol i.v., glukonian Ca^{2+} (→ nierozp. szczawian Ca^{2+}), dializa, wyrównywanie kwasicy i mocznicy