

# I. NERBIO SISTEMA ZENTRALAREN FARMAOLOGIA

## 1. Nerbio sistema zentralaren farmakologiaren oinarriak

### Helburuak

Farmakoek NSZ ean eragindako efektuen ekintza mekanismoak ezagutzea. Eragin farmakologikoak eta eragin desiragaitzak ikasiko dira, erabilera terapeutikoa eta euren eraginkortasuna ezagutzeko.

- Gaixotasun psikiatriko eta neurologikoetan erabilitako farmakoen ekintza mekanismo molekularrak eta neurokimikoak ezagutzea. Horrela, farmakoen eraginak testuinguru neurobiologikoetan, neuropatologikotan ikasiko dira.
- Gaixotasun psikiatriko eta neurologikoetan farmako berriak garatzeko gaur egungo ikerlanak ezagutzea. Teoria biologiko guztiak farmakologiatik datoz. Farmako baten eragin ikusita teoriak aterako dira batez ere psikiatريان.

Ekintza mekanismoa: farmakoek maila molekularrean eragiten dutena. Fenomeno molekularra da ( hartzaile baten antagonismo, entzima baten inhibizioa ... ) . Honen ondorioA eragin biologikoa izango da.

Eragin farmakologikoa, ekintza mekanismo baten ondorioz ematen diren eragin biologiko guztiak izango dira. Batzuk interesgarriak gaixotasun bat tratatzeko, **eragin terapeutikoak**. Bestalde, **desiragaitzak** ere agertuko dira. Eragin biologikoak denak izango dira terapeutikoak eta desiragaitzak.

### NSZ aren gaixotasunak

- Gaixotasun psikiatrikoak: Antsietatea eta loaren asaldurak, Gogo aldartearen asaldura (depresio unipolarra eta asaldura bipolarra), Eskizofrenia, Farmakomenpeketasuna, Anorexia eta bulimia, Nortasunaren asaldurak
- Gaixotasun neurologikoak: Epilepsia, Endekapen gaixotasuna, Mina, Garun minbiziak, Adimen atzeratasuna ...

Nagusienak buruko mina, migraina, endekazpenezkoak, epilepsia, asaldura neuromuskularrak ... izango dira. Farmakoen garapena gaixotasun hauen aurka beharrezkoa da, ikerkuntzan bultzatu beharra dago.

## **Nerbio sistema zentralean eragiten duten farmakoak.**

NSZ an eragiten duten farmakoek ekintza mekanismo bat dute, farmako hauek sinapsi-transmisioa erregulatuko dute hartzaile espezifikoetan eraginez. Neuronen funtzionamendua aldatzen dute eta horretarako ekintza mekanismo zehatz bat dute. Horren ondorio nagusia, neurona horren funtzionamendua handitu edo gutxitzea izango da.

Neurona hau beste neuronekin kontaktuan egongo da sinapsi bidez, beraz honen funtzioa aldatzen bada komunikazioa ere aldatuko da eta beraz neurona sare baten funtzionamendua aldatuko da. Sare honen kokapenaren arabera eragin ezberdinak ikusiko ditugu.

Farmako hauek oso interesgarriak dira NSZ ren fisiologia aztertzeko. Psikiatrian farmakoei esker teoria biologiko asko garatu dira gainera.

Farmakoa behin eman ondoren, xurgatu egingo da hesteetan aho bidez ematen bada, ondoren banaketa, metabolismoa eta kanporaketa emango dira. Horren arabera, odol kontzentrazioak aldakorrak izango dira. Farmakoaren ezaugarri fisiko - kimikoen arabera banaketa ezberdina izango da. Horrela ehun ezberdinetara helduko da. Neurofarmakologian farmakoa garunera heldu behar da banaketa bidez. Farmakoa konposatu kimikoa da egitura kimiko zehatz bat izango du. Ekintza molekular bat izango dugu, hartzaile batean lotuko da .

Ondorioz hartzailearen kitzikapena edo inhibizioa emango da horrela neuronaren funtzioa aldatuko da. Neurona horren eragina bigarren neurona batean aldatu egingo da, kitzikatu egingo du edo ez. Ondorioz neurona sare baten funtzionamendua aldatuko da eta ondorioz portaeraren aldaketak ikus ditzakegu; kortexean, zerebeloan, ematen den lekuaren arabera eragina ezberdina izango da.

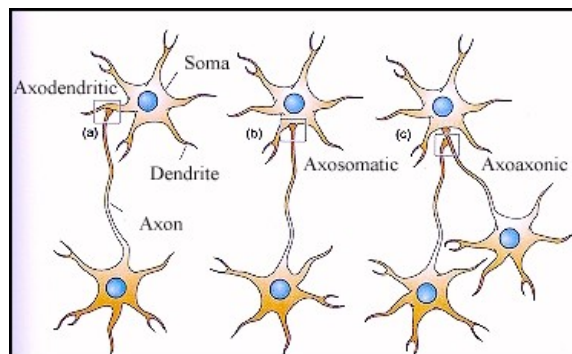
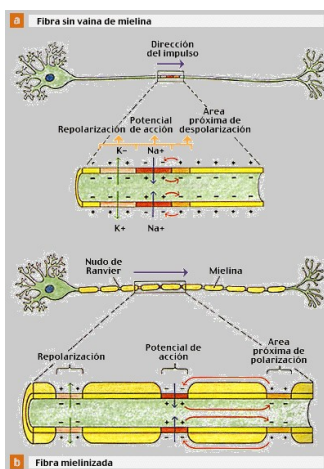
Neuronen kasuan garrantzitsuena ekintza potentzialaren sorkuntza da. Hau da sortzen den edo ez. Estekatzaileak hartzailearekin lotzen dira, hauek ionotropikoak (erreten ionikoak, aktibatzean ioiak mugituko dira) edo metabotropikoak izango dira (zelularen metabolismoa aldatzen da, zelularen seinalizazioa aldatzen da). Azken hauen barruan nagusienak G proteinei akoplaturiko hartzaileak, berezko aktibitate entzimatikoa dutenak (kinasa denez fosforilazioa (seinalizaio metabolikoak dira) emango da, kasu honetan mintzetan proteina izango dugu eta honen aktibitatea entzimatikoa da) eta hartzaile nuklearrak, zitoplasman kokatzen dira hartzaile hauek behin aktibatu ondoren nukleora joango dira eta bertan transkripzioa modulatu dute.

G proteinei lotutako hartzaileen barruan Gi/o, Gq11 eta Gs hartzaileak daude. Gi/o ren kasuan AMP ziklikoaren aktibitatea inhibitzen da. Gs aktibatzean AMPz ren ekintza handituko da. Gq11aktibatzean fosfolipasa C betaren aktibitatea handituko da. Azken honek fosfolipido baten hidrolisoa eragingo du. Honela inositol trifosfato eta diazilgrizeridoa eratuko da.

## Ekintza potentzialaren aldiak

- Atalase potentziala gainditu behar da despolarizazioa emateko. Hainbat seinale iritsiko dira neuronara eta hauek integratu egin behar dira. Azkenean mintz potentziala aldatu egingo da. Atalase potentziala, potentzial berezia da, hau ematen despolarizazioa emango da
- Despolarizazio azkarra: mintz potentziala positiboago egingo da, horretarako boltai menpeko sodio kanalak irekitzen dira. Ondorioz, sodio ioia zelula barrura sartuko da gradientearen alde.
- Birpolarizazioa: boltai menpeko sodio kanalak itxi eta boltai menpeko potasio erretenak zabaltzen dira. Potasioa gradientearen alde kanporantz aterako da ondorioz eta beraz birpolarizazioa emango da. Hau bukatzean hiperpolarizazioa lortzen dugu.
- Aldi errefraktarioa: ekintza potentziala aurrerantz joateko erabiliko da, modu honetan aurreko mintza soilik ahalko da despolarizatu eta ez atzekoa, modu honetan bide zehatz batean ematen da despolarizazioa.

Hasierako potentziala berreskuratu egiten dugu, aldi errefraktarioan egongo da, printzipioz egoera basalean egongo ginateke. Kasu honetan seinale bat helduko balitz sodioa barruan gehiago dagoenez kanalak zabalduz gero kanpora joango litzateke. Beraz kasu honetan ioi bakoitza dagokion tokian ezartzen da sodio potasio ATPasa ponparen bidez. Aldi errefraktarioa ioien banketa egokia lortzean amaituko da. Ondoren berriz kitzikatu ahalko da.



## Sinapsi motak

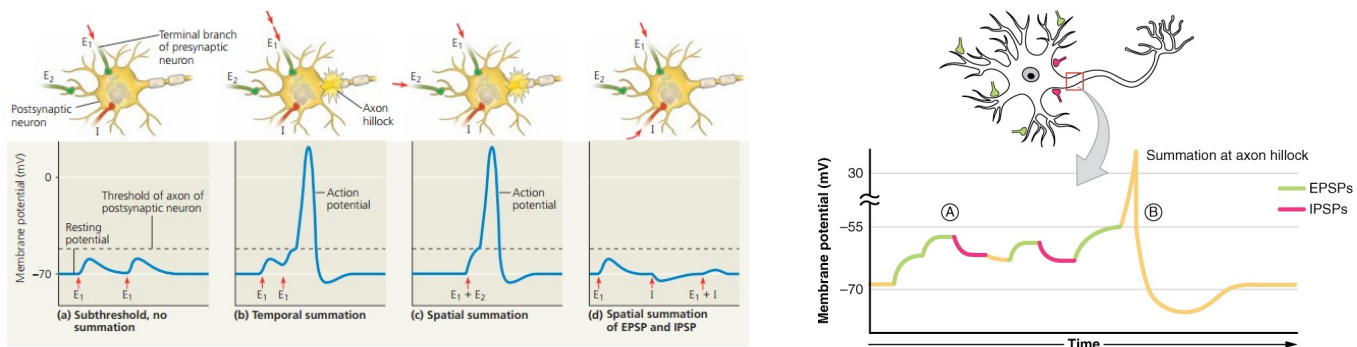
Neuronek hainbat motako sinapsiak jaso ditzazkete, eta neurona bakoitzak 1000-10000 sinapsi inguru jaso ditzazke aldi berean. Informazio guzti hori integratu egiten da eta emaitza finala aktibazio edo inhibizioa izango da.

Sinapsi mota ezberdinak daude egituraren arabera, maila anatomikoan:

- **Axodendritikoak:** lehenengo neuronako axoiak bigarrenaren dendritak inbatzen ditu.
- **Axosomatikoak:** lehenengo neuronako axoiak bigarrenaren soma inbatzen du.
- **Axoaxonikoak:** Bi axoien arteko sinapsia.

## Sinapsi ondoko potentzialak

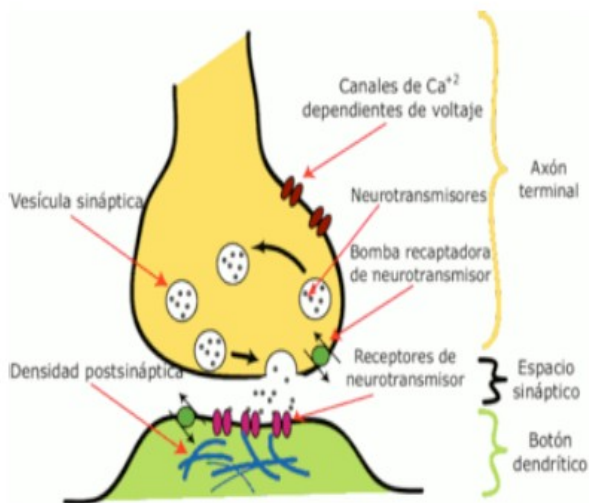
Sinapsi ondoko potentzialak ezberdinak dira: kitzikatzailak edo inhibitzailak. Beraz, neurona postsinaptikoaren aktibitatea aldatuko da presinaptikoaren arabera. Horretarako, lehenengo neuronan ekintza potentziala sortzen da soman ekintza guztia integratu ondoren, eta axoiaren lehenengo zatian (hilok?) sortzen da ekintza potentziala. Axoian zehar hedatu egiten da terminal axonikoan eta dendritetan exozitosi prozesu bat abiatzen da, non besikula auresinaptikoetan metatutako neurotransmisoreak askatzen diren tarte sinaptikora. Neurotransmisore horiek bigarren neuronan bere hartzaileetara lotu eta efektua eragingo du: kitzikapena edo inhibizioa. Ioi mugimendu bat eragingo du, mintz potentziala aldatuko da eta atalase potentziala gainditzen badu ekintza potentziala sortuko da, kitzikatzaila edo inhibitzaila.



**▲ Figure 48.17 Summation of postsynaptic potentials.** These graphs trace changes in the membrane potential at a postsynaptic neuron's axon hillock. The arrows indicate times when postsynaptic potentials occur at two excitatory synapses ( $E_1$  and  $E_2$ , green in the diagrams above the graphs) and at one inhibitory synapse ( $I$ , red). Like most EPSPs, those produced at  $E_1$  or  $E_2$  do not reach the threshold at the axon hillock without summation.

## Ekintza farmakologikorako lekuak

Sinapsiaren hainbat lekutan farmakoak erabiliz ekintza modulatu daiteke:

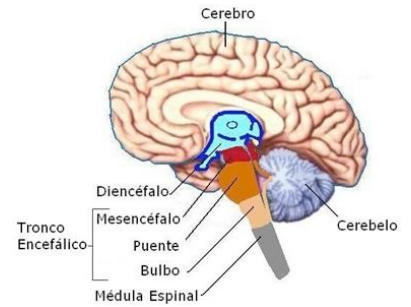
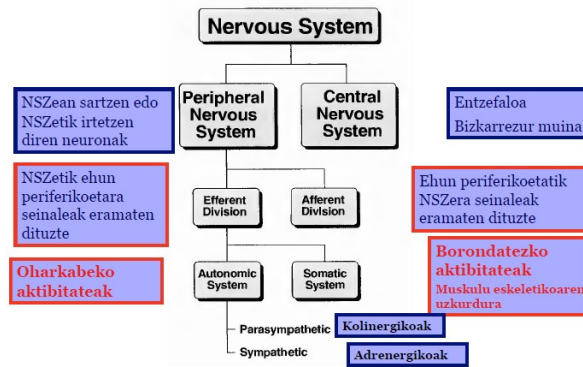
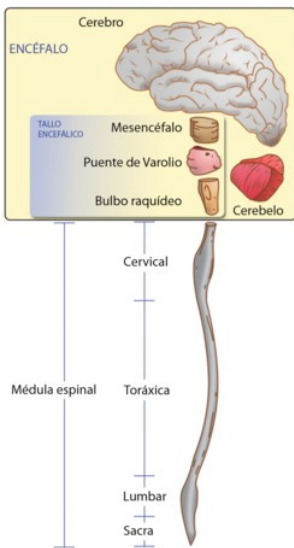


- 1) Aurre sinapsiaren ekintza potentziala
- 2) Neurotransmisorearen sintesia
- 3) Neurotransmisorearen biltegiatzea
- 4) NT-aren metabolismoa
- 5) NT-aren askapena
- 6) NT-aren birxurgapena
- 7) NT-aren degradazioa
- 8) NT-aren hartzaileak
- 9) Hartzaileak eragindako konduktantziaren modulazioa
- 10) Atzerantzako seinaleak

## NERBIO SISTEMA ZENTRALA

Nerbio sistema bi ataletan sailkatzen da: nerbio sistema zentrala eta periferikoa. NS zentralean entzefaltoa eta bizkarrezur muina eta NS periferikoan NSZera sartu (aferenteak) edo irtetzen (eferenteak) diren nerbio eta neuronak daude. Neurona eferentean NS autonomoa (oharkabeko aktibitatea, hainbat neuronek hartzen dute parte) eta somatikoa (borondatezko mugimenduak, neurona bakarrak hartzen du parte) daude. NS autonomoan sinpatikoa eta parasinpatikoa daude. Parasinpatikoan neurotransmisorea azetilkolina da eta sinpatikoan noradrenalina, baina leheneko neuronak beti erabiltzen du azetilkolina bi kasuetan.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (humano)



Ikuspuntu anatomikorik NSZ-a 7 ataletan sailkatu daiteke: Garuneko hemisferioak, dientzefaltoa, zerebeloa, mesentzefaltoa, zubi tronkoentzefalikoa (protuberanzia), muin oblongatua (bulbo errakideoa) eta bizkarrezur muina.

### Garuna eta garuneko hemisferioak

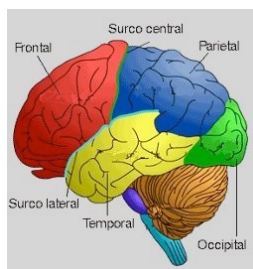
Garuneko eskuin eta ezker hemisferioak gorputz kailukarak batzen ditu. Atalak: kortex zerebrala, azpiko substantzia zuria eta nukleo basalak.

#### Kortex

- Lobulu frontala, temporal, parietala eta okzipitala
- Sentitze-pertzepzioa, funtzio kognitiboak, pentsamendu abstraktua, hizkuntza, eta funtzio motorren antolaketa eta planifikazioa.
- Barbiturikoak eta bentzodiazepinak neurotransmisio inhibitzailea handituko dute kortexean, farmako lasaigarri eta hipnotikoak dira.
- Anestesiko orokorrek kortexean eragiten dute

#### Substanzia zuria (gorputz kailukara barne)

Kortexeko eremu dezberdinen arteko komunikazioa, eta hemisferioen artekoa. Axi mielinizatuak (mielina zorroak).



## Nukleo basalak

Kaudatua eta putamena (neostriatuma) eta globo palidoa dira. Erantzun kortikalak hasi eta kontrolatzen dituzte: Borondatezko mugimenduak, portaera eta kognizioa. Parkinson: oharkabeko dardarak eta murrizte afektiboak. Levodopa da tratamendua.

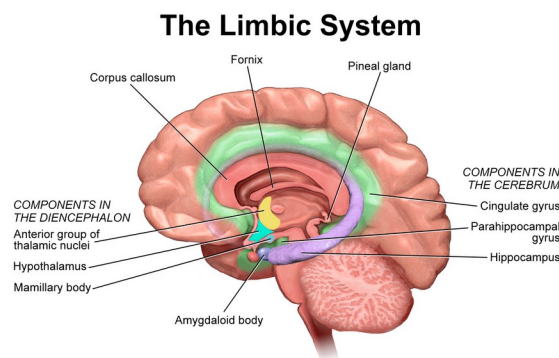
## **Sistema linbikoa**

Garuneko gune ezberdinek osatzen dute, nagusiki hipokanpoa eta amigdalak. Emozioaren erregulazioan daude inplikaturik. Emozio-estimuluen aurrean erantzun fisiologikoak antolatzen dituzte. Kortexaren eta diencefaloaren egiturek osatzen dute.

Emozioak, gizarte portaera, NS autonomoaren kontrola, minaren pertzepzioa, eta oroimenak

Alzheimer gaixotasunean hipokanpoaren endekapena gertatzen da

*Nukleo accumbens* eta bere proiektzioak sistema linbikorantz (droga menpekotasuna)



## **Deintzefaloo: talamooa eta hipotalamooa**

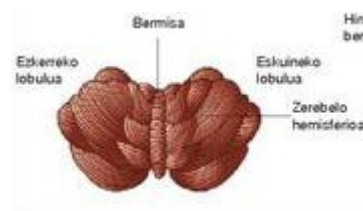
Talamooa: Zentzumen informazioa modulatu du. Pertzepzio kognizientera heltzen diren seinaleak hautatzen ditu

Hipotalamooa: NS-autonomoaren kontrola eta Hipofisiaren kontrola. Ardatz hipotalmo-hipofisarioa (kontrol Neuroendokrino)

## **Zerebelooa**

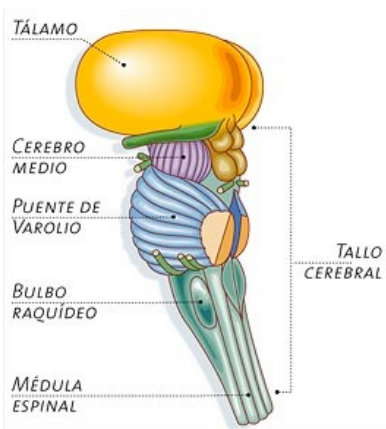
Neurona-konexio patroiak ondo definituta daude. Iturri dezberdinetatik seinaleak jasotzen ditu, eta talamooan zehar kortexaren gune motorretara seinaleak bidaltzen ditu. Borondatezko mugimenduak koordinatzen ditu. Ikaste-motorrean eta funtzio kognitiboetan inplikaturik.

Alkohola eta antiepileptiko batzuk zerebeloan eragin toxikoak izango dituzte, batez ere bermisean, non oreka kontrolatzen den.



## Garun enborra

Egitura honek bizkarrezu-muina eta garuna lotzen ditu. Bizi-funtzioak kontrolotzen dituen zentroak kokatzen dira hemen (Arnasketa, bihotz maiztasuna ...)

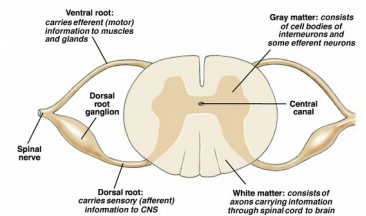


- Garezur-bikote gehienak hemendik irtetzen dira
- Bizkarrezur muina, zerebeloa, talamoa, nukleo basalak eta garun kortexa elkartzen dituzten substantzia zurizko bideek egitura hau zeharkatzen dute.
- Mesentzefaloan, Substantzia grisa periakueduktaleko neuronek Beherantzko proiektzioak bidaltzen dituzte bizkarrezur muinera (minaren pertzepzioaren modulazioa)
- Neurona aglomerazio batzuk (nukleoak), neurotransmisore dezberdinak erabiltzen dituztenak. Sistema erretikularra: loa eta kontzientziaren erregulazioa

## Bizkarrezur muina

Substantzia Zuria: bizkarrezur muinatik NSZ-era doazen axoiak

Substantzia Grisa: Interneuronen somak eta neurona eferenteen somak







## 2. Farmako antsiolitikoak

Antsiolitikoak, antsietatearen kontrako farmakoak dira. Antsietatea koadro kliniko bat da, ondorengo sintomak dituena: emozio negatiboak, erreflexu autonomoak, alerta-egoera, babes-portaera eta kortikoideen jarioa. Hau da, estresaren ardatza aktibatzen da. Berez ez da egoera patologiko bat, estres egoera bati aurre egiteko martxan jartzen den mekanismo multzoa da, baina arazoa gertatzen da eguneroko bizitzan beharrezkoak ez direnean aktibatzen direnean erantzun horiek, eta bizimodu normala oztokatzen du. Orduan, gaixotasun psikiatriko bati dagokio.

Antsietatea: inguruko esrimulu arruntak norberegana mehatxua edo egoera arriskutsuak izango balira bezala jasatean datza. Beldurra eta larritasun sakona, kontzentrazio ahalmena galtzerainoko suminkortasuna, eta erantzun somatikoak (izerditzea, bihotz taupadak, loezina, presio prekordiala, liseri aparatuko asaldurak...) dira sintomak. Oinarri genetikoak eta aurretik bizitzako esperientziek eragin handia dute.

### Antsietate asaldurak

Psikiatريان hainbat antsietate mota agertzen dira:

- **Antsietate orokortua:** gehiegizko antsietatea, ez du arrazoi batekin erlaziorik.
- **Ikara asaldura:** gehiegizko beldurraren krisia, sintoma somatikoekin (takikardia, izerditzea, dardarak, ito sentsazioa...). Uste da garapen genetikoa izan dezakeela, baina ez da ezagutzen benetako arrazoa.
- **Asaldura fobikoak:** gauza edo egoera espezifiko beldurra, iturria ezaguna da (espazio itxiak, armiarmak...).
- **Trauma ondorengo estres asaldura:** aurreko esperientzia estresante bat gogoratzeagatik agertzen da, adibidez, senide baten heriotza.
- **Asaldura obsesibo-konpulsiboa:** portaera konpulsiboa antsietate irrazionalaren ondorioz.

### **Antsietatearen neurobiologia**

Prozesu emozionalaren osagaiak:

- **Ebaluazioa:** estimulu baten ebaluazioa eta bere korrelazioa aurrko esperientziekin.
- **Adieraztea:** arriskua gertatu denean, erantzun bat aktibatzen da, erantzun endokrinoa, negetatiboa eta portaerazkoak, sistema sinpatikoa martxan jartzen baita.
- **Esperientzia emozionala:** sentsazio subjektiboak.

Antsietate erantzunaren zirkuitu neruonalak:

- **Garun enborrean** erantzun automatiko sinpleenak aktibatzen dira. Locus coeruleusean neurona noradrenergikoak baitaude, sistema sinaptikoa atibatzen. Substantia gris priaduktuala beheko bideak aktibatzen ditu min sentsazioa murrizteko.

- **Egitura linbikoak** (amigdala eta sistema septohipokanpala) prozesamendu emozionala egiten du.
- **Kortex prefrontala eta paralinbikoa** (orbitofrontala, intsularra, aurreko kortex tenporala eta aurreko kortex zingulatu).

Egitura hauek guztien batera egiten dute lan erantzun konplexu bat sortzeko eta prozesamendu kognitiboaren arabera, NSZ-aren maila ezberdinetako egiturek parte hartuko dute antsietatearen erantzunean.

Antsietatearen zirkuitu neruonalak erregulatzen dituzten neurotransmisore nagusiak:

- **GABA:** aminoazido inhibitzaile nagusia da, estres kronikoaren animalia eredueta ikusi da kortex prefrontalean eta hipokanpoan BDZ-en lekuen jeitsiera, hau da, GABA A hartzailen kopurua jeisten dela. Gainera, ikara asalduretan (PET ikasketen bidez) ikusi da GABA hartzailen jeitsiera garun eremu guztietan.

Orduan, neurotransmisio kitzikatzaila eta inhibitzaileen arteko oreka apurtzen da eta neurotransmisio kitzikatzaila gailentzen da. Beraz, antsietatearen kontrako farmakoen bidez GABAren eragina handitu daiteke.

- **Serotonina:** sistema serotonergikoak antsietatean inplikaturiko egitruak inerbatzen ditu. Inerbazio eremuetan 5-HT<sub>1A</sub> hartzailen aktibazioak (kortexean, hipokanpoan eta amigdalari) eragin antsiolitikoak ditu (antsietatearen kontrakoak), baina Rafe nukleoetan hartzailen horren aktibazioak eragin antsiogenikoa du. Baina 5-HT<sub>2</sub> hartzailen aktibazioak (hipokanpoan, septoan eta Nac-an), ordea, eragin antsiogenikoa du.
- **Neuropeptidoak:** CRF (kortikotropinaren faktore libratzailea) oso garrantzitsua dela ikusi da antsietatean, izan ere, ardatz hipotalamiko hipofisarioan askatzen den lehenengo konposatua da, honek hipofisian kortikotropinaren askapena estimulatu du eta honek, aldi berean kortisolaren jariatzea giltzurrun gaineko azalean. Beraz, oso garrantzitsua da batetik ardatz osoa aktibatzen duelako eta gainera, CRF-ak hartzailak ditu locus coeruleusean (CRF1 hartzailak) eta NS sinaptikoaren funtzionamendua aktibatzen du hartzaila hauek aktibatzean.

CRF askatzen denean, beraz, locus coeruleus eta ardatz hipotalamiko hipofisarioa aktibatu eta gainera, amigdalaren aktibazioa errazten da aurreko prozesuei esker, eta ondorioz, egoera emozional bat sortzen da, memoria sortzen da eta zuzenean erantzun berdina sortuko da etorkizunean egoera berdina bizitzen bada.

Beste batzuk ere badaude antsietatean parte hartze dutenak (CCK, NPY...)

## TRATAMENDUA

Antsietatea tratatzeko badaude farmakoak. Gainera, batzuetan pazienteei gomendatzen zaie psikoterapia egitea antsietate hori gainditzeko, baina gogorra denean tratamendu farmakologikoa beharrezkoa da.

Antsietatea gaixotasun psikiatrikoa edo koadro kliniko bat da baina beste gaixotasun baten sintoma bat ere izan daiteke (adibidez, depresioan eta eskizofrenian), eta orduan gaixotasun hori desagertzean antsietatearen sintoma hori ere desagertuko da. Beraz, antidepresiboen eta antipsikotikoen bidez depresioa eta eskizofrenia tratatu eta antsietatea desagertuko litzake. Beta blokeatzaileak sintoma somatikoak murrizteko erabiltzen dira (adibidez hitzaldi bat baino lehen).

Antsietatearen koadro klinikoa tratatzeko erabiltzen diren farmako espezifikoak **antsiolitikoak** dira, antsietatea tratatzeko bakarrik erabiltzen direnak. Hainbat antsiolitiko mota daude: bentzodiazepinak, beste antsiolitiko ez-benzodiazepinikoak (azaspirodekanodionak) (buspirona, gepirsona eta ipsaspirona), eta beste zenbait lasaigarri eta hipnotiko (zopikona, zolpidem, klometiazola eta barbiturikoak).

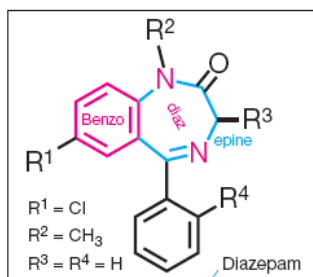
Farmako antsiolitikoak

- **Antsiolitiko sedagarri-hipnotikoak:**
  - **Benzodiazepinak:** *Triazolam, Midazolam, Flunitrazepam, Lorazepam, Alprazolam, Diazepam, Klorazepato, Klordiazepoxido.*
  - **Barbiturikoak:** gaur egun ez dira erabiltzen. *Fenobarbital, Tiopental, Pentobarbital*
  - **H1 antihistaminikoak:** berez alergiak tratatzekoe rbailtzen da baina eragin antsiolitiko sedagarri-hipnotikoa dute: *difenhidramina (biodramina), Hidroxizina*
  - **Beste batzuk:** *Klometiazol, antidepresiboak, neuroleptikoak, Kloral hidraoa, Melatonina*
- **Antsiolitiko ez-sedagarriak:** *Buspirona* (5HT1A antagonista partziala), *Propranolol* (antagonista beta adrenergikoa)
- **Hipnotiko ez bentzodiazepinikoak:** *Zoplikona, zolpidem*

### 1. BENTZODIAZEPINAK

#### *Diazepam (Valium) eta analogoak*

Kasualitatez aurkitu ziren 1957an beste farmako batzuk sintetizatzen ari zirela. Animalia ereduetan hainbat froga egin zituzten eta ikusi zuten eragin antsiolitiko eta lasaigarria zutela, beraz, antsietatea murrizteko, erlaxagarri muskular modura, antiepileptikoak eta lasaigarri bezala erabiltzen hasi ziren.



Egituralki eraztun bentzodiazepinikoa dute, eta posizio ezberdinetan erradikalak ezberdinak aurkitzen dira, farmako ezberdinak lortuz. Hala ere, guztiek ekintza mekanismo bera dute, baina ezaugarri farmakozinetiko ezberdinak dituzte eta horrek erabilgarritasun kliniko baldintzatuko dute, farmako ezberdinak erabiliko dira koadro ezberdinak tratatzeko.

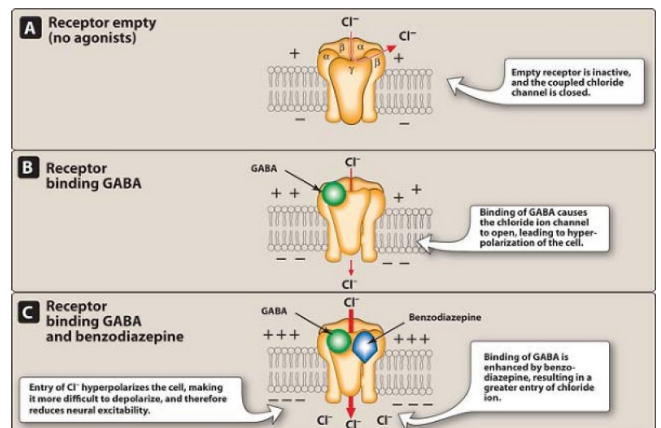
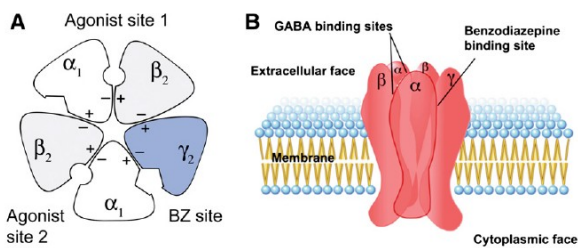
Ekintza mekanismoa

GABA A hartzaillearen modulatzailerikoa dira benzodiazepinak, GABA-ren eragina handituz. GABA lotzen ez den beste gune batean lotzen dira, GABA-ren finkapenean eragiten dutelarik, ez dute zuzenean erretena irekitzen. GABA A hartzailera ionotropikoa da, kloruro erreten ioniko bat osatzen du eta kloruroa sartu egingo da zelulan eta zelularen hiperpolarizazioa gertatuko da, mintz potentziala negatiboagoa egiten baita atalase potentzialetik urrunduz. Ondorioz, neurona horren inhibizioa gertatuko da.

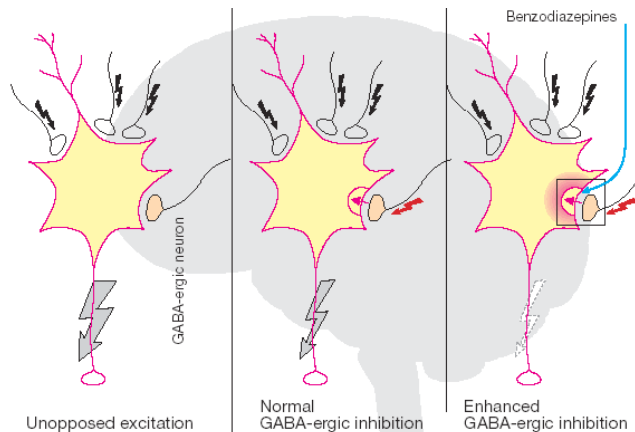
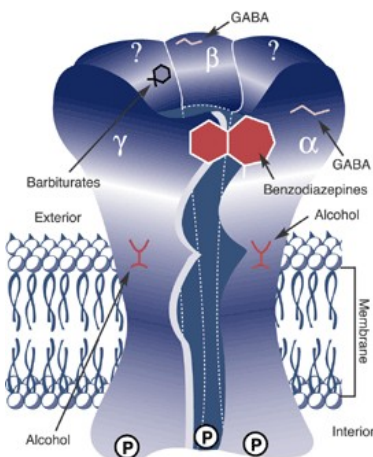
Benzodiazepinak modulatzailerikoa dira positiboak dira, GABA A hartzaileren leku alosterikoan lotu eta GABA-ren eragina handituko dute, neurotransmisio inhibitzailea potentziatuko dute.

Erreten horien egitura bost azpiunitate daude, egitura pentamerikoa da, normalean bi alfa, bi beta eta gamma azpiunitate bat dute. Baina gaur egun badakigu, benzodiazepinak leku alosterikoan alfa eta gamma lekuen artean lotzen dela eta GABA beta azpiunitatean. Baina beste 7 azpiunitate ezberdin identifikatu dira eta bakoitzean isoforma ezberdinak daude. Beraz, erretenen konposizioa oso aldakorra izan daiteke.

Gainera, badakigu azpiunitate horien espresioa heterogenoa da garunean zehar, ezberdina da garuneko zonalde ezberdinetan, eta beraz, hauekiko benzodiazepina espeizifikoak diseinatuz garuneko zonalde konkretu batean eragin daiteke neurotransmisio inhibitzailea.



Alfa bat subunitatea inplikaturik dago sedazioa eta amnesia eta alfa3 subunitateak eragin antsiolitikoa eta erlaxagarri muskularra da, beraz, soilik alfa2 azpiunitatea dagoen erretenetan lotuz amnesia eta sedazioa ekiditen da, eragin antsiolitikoa soilik lortuz. Hau ikerkuntzan dago.



## Ezaugarri farmakologikoak

- Antsiolitikoa (berehalakoa)
- Sedazioa eta hipnosia
- Erlaxazio muskularra, eragin zentralaren bidez
- Konbultsio kontrakoa (antiepileptikoa)
- Amnesia anterogradoa

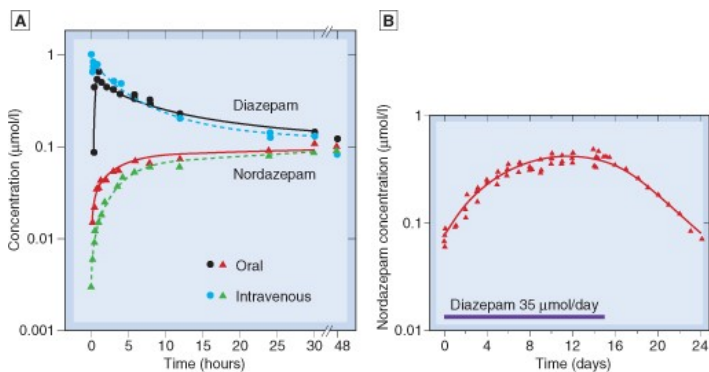
## Ezaugarri farmakozinetikoak

Farmakozinetika nahiko konplexua da eta oso garrantzitsua da erabilera terapeutikoa baldintzatzen baitu.

- Xurgapena ona eta azkarra da aho bidetik, bioerabilgarritasuna altua da.
- Garunera azkar banatzen da, liposolugarriak baitira eta arazorik gabe zeharkatzen dute HHE. Beraz, eragin azkarra izango du.
- Berbanaketa gertatuko da gune zentraletik periferikoetara, bi gunetako banaketa da, muskulu eta gantz ehunean metatuko da.
- Eliminazioa metabolismoz gertatzen da. Lehenego metabolismo oxidatiboaren bidez, non metabolito aktiboak sortzen diren eta azkenik glukuronizazioaren bidez guztiz eliminatzeko. Oxidazioaren bidez metabolito aktiboak sortzen dira eta metabolito aktibo horien farmakozinetika ezberdina da eta beraz farmakoaren erdibizitza aldatu egiten da eta eraginaren iraupena aldakorra da. Gainera, pazientearen arabera ere arazoak gerta daitezke: adinarekin, gibel gaixoasunen bat badago eta metabolismoaren inhibitzaileak hartzen badira.

Benzodiazepinen metabolismoa: metabolismo oxidatiboaren ondorioz kasu batzuetan **nordiazepam** metabolito aktiboa agertzen da eta edibizitza luzea du, beraz, farmako nagusia desagertzen denean ere, eraginak ikusiko dira metabolito hori dagoelako.

Diazepam hartzen denean kontzentrazio plasmatikoa jesten da eta norazepam igotzen da. Diazepam kronikoki hartzen bada, norazepam agertuko da ere.



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

- A: Diazepam eta bere metabolito aktiboaren CP-ak dosi bakar baten ondoren
- B: Nordiazepam-en metaketa diazepam-en administrazio kronikoaren ondorioz (2 aste) eta bere eliminazio geldoa diazepam-en administrazioa gelditu ondoren

### Sailkapena (ekintza irupenean oinarrituta)

1. **Erdibizitza laburrekoak** (<6 ordu), adibidez, loezina tratatzeko. **Triazolam, Midazolam**
2. **Erdibizitza ertainekoak** (6-30 ordu): **Flunitrazepam, Lorazepam** (Orfidal)
3. **Erdibizitza luzekoak** (>30 ordu) **Diazepam, Klorazepato**.

### Erabilgarritasun terapeutikoa

- Antsiolitikoa (iraupen ertain/luzekoak)
- Loezina tratatzeko (hasiera azkarreko eta iraupen labur/ertainekoak)
- Anestesian ekintza ertainekoak (aurreanestesian edo anestesiaren osagarriak: ekintza antsiolitikoa, sedagarri/hipnotikoa, erlaxagarri muskularra, amnesia anterogradioa).
- Asaldura motor batzuetan (espasmo muskularrak...)
- Konbultsio kontrakoa (status epileptikoan, etanolaren abstinentzia sindromea, tetanosa)

### Eragin kaltegarriak

- Sedazioa, logurea, arreta galtzea
- Inkoordinazio motorea, ahulezia
- Amnesia anterogradioa (erdibi laburrekoak, adibidez, *lorazepam*)
- Arnas depresioaren arriskua ez da oso altua (barbiturikoetan bai), baina ez dira hartu behar beste NSZeko depresoreekin batera (alkohola adibidez). Antidotoa: flumazenioa bentzodiazepinen tokia blokeatu
- Beste batzuk: errebote efektua, ajea (erdibizi luzekoak) eta erreakzio paradoxikak (desinhibizioz: urduritasuna, agresibitatea).
- Tolerantzia. Kronikoki hartzen badira tolerantzia eta menpekotasuna sortu ditzakzte. Tolerantzia mekanismo neuroadaptatiboa da, eta eragin berdina lortzeko dosi altuagoak behar dira. Tolerantzia gurutzatua etanol eta beste sedagarriekin.
- Kronikoki hartzen direnean, menpekotasuna sortu dezakete, batez ere potenteekin, erdibizitza laburrekoetan, tratamendu luzeetan eta dosi atuekin.

Menpekotasun psikologikoa eta fisikoa eragiten du

Abstinentzia sindrome bat agertu daiteke (antsietatea, logabezia, dardarak, konbultsioak, haluzinazioak) eta kontuz ibili behar da, tratamendua pixkanaka utzi behar da.

### Benzodiazepinen antagonista: flumazenilo

Toxikapenetan edo gaindosian erabiltzen da flumazenilo, izan ere, NSZ-aren depresoreak direnez bentzodiaepinak arnas depresioa gerta daiteke. Agonista partziala da, baina gaindosietan beraz antagonista modura jokatzen du. Gainera, anestesian sedazioa kentzeko ere erabiltzen da.

## 2. ANTSIOLITIKO EZ-BENTZODIAZEPINIKOAK *Buspirona*

Azaspirodekanodionak dira egituralki: *Buspirona*, *Gepirona* eta *Ipsapirona*.

- **Ekintza mekanismoa:** 5-HT<sub>1A</sub> hartzaillearen agonista partzialak dira eta horri esker eragin antsiolitikoa dute. Neurona serotonergikoak Rafe nukleoetan kokatzen dira, bertatik axoi luzeak ateratzen dira garun gune ezberdinak inerbatuz. Inerbazio lekuetan (kortexean, hipokanpoan...), 5HT<sub>1A</sub> hartzailleak kitzikatzen direnean eragin antsiolitikoa sortzen da. Baina Rafe nukleoetan 5-HT<sub>1A</sub> hartzailleak kitzikatzen badira, Gi/o poteinekin lotutako hartzailleak direnez, adenilato ziklasa aktibitatea inhibitzen da eta gainera betagamma subunitateak kaltzio kanalak ixten ditu eta potasioa kanpora ateratzen da, eta azkenean inhibizioa gertatzen da. Ondorioz, neurona serotonergikoen aktibitatea murrizten da, inerbazio guneetan ez da serotonina askatzen eta ez da eragin antsiolitikorik gertatuko, eragin antsiogenikoa dute Rafe nukleoan kitzikatzen direnean 5-HT<sub>1A</sub> hartzailleak.

Neurona serotonergikoek alboko dendritak dituzte, axoiek alboko adar moduko batzuk dituzte eta horietatik serotonina askatuko da Rafe nukleoetan eta inerbazio guneetan. Serotoninaren igoera gertatzen denean orokorrean bai inerbazio lekuetan eta bai Rafe nukleoetan gertatuko da igoera, baina igoera soilik Rafe nukleoetan gertatzen bada, inerbazio guneetan jetsi egingo da, Rafe nukleoetan 5-HT<sub>1A</sub> hartzailleak kitzikatzearen ondorioz (inerbazio guneetan serotonina askapena jeisten baitu).

Beraz, modu batean erretroinhibizio bidez dago erregulauta serotoninaren askapena.

Orduan, agonista partzial baten bidez, Rafe nukleoetan antagonista moduan jokatu dute eta inerbazio guneetan agonista moduan. Agonista totalaren kontzentrazioak baxuak direnean, agonista partzialak koagonista moduan jokatzen du, baina agonista totalaren kontzentrazioa handia denean, antagonista moduan jokatzen du, ez baitu lortzen eragin maximoa. Beraz, hasieran serotoninaren kontzentrazioak oso handiak dira Rafe nukleoetan, eta antagonista moduan jokatu dute, baina inerbazio lekuetan kontzentrazioa txikiagoa denez, koagonista moduan jokatzen dute.

- **Eragin farmakologikoa:** eragin antsiolitikoa dute, eta ez dira sedagarriak
- Abantaila da ez dutela sedaziorik eragingo eta ez dute menpekotasuna sortzen
- Arazoak: eragin kliniko ahila eta atzeratua dute (egunak, asteak) eta zefaleak
- Erabilgarritasuna: antsietate orokortuaren asalduretan. Ez dira eraginkorrak aurretik bentzodiazepinak hartu badira

## 3. BESTE FARMAKO LASAIGARRI/HIPNOTIKOAK

### *Zolpidem eta Zopiclona*

- **Ekintza mekanismoa:** GABA A-ren modulatzailerik alosteriko poitiboak, GABA-ren eragina handituz.
- **Eragin farmakologikoa:** hipnotikoak dira, loaren egitura gehiago errespetatzen dute. Bentzodiazepinek loaren arkitektura (REM-NREM) gehiago aldatzen dute.
- Erdibizi laburrekoak dira eta honi esker ere erabiltzen dira hipnotiko moduan, lo egiteko erabiltzen dira.

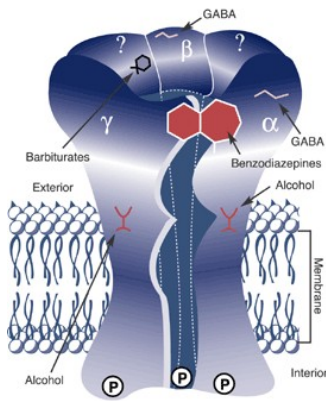
## **Klometiazola**

- **Ekintza mekanismoa:** benzodiazepina mota berezi bat da, GABA A hartzailen modulatuzaile alosterikoa da.
- **Erabilgarritasuna:** etanolaren abstinentzia sindromearen tratamenduan (*Delirium tremens*)

## **3. BESTE LASAIGARRI / HIPNOTIKOAK: BARBITURIKOAK**

### **Fenobarbital, Pentobarbital, Tiopental**

Gaur egun ez dute erabilera klinikorik, oso arriskutsuak baitira.



Ekintza mekanismoa: GABA A hartzailan eragiten dute, baina ez benzodiazepinen lekuan baina benzodiazepinek bezala GABA-ren eragina potentziatzen dute.

Dosi txikietan ioi erretenaren irekidura denbora luzatzen dute, modulatuzaile alosteriko moduan jokatzeko; eta dosi handietan ioi erretenaren irekidura zuzena eragiten dute, agonista moduan jokatzeko. Hemendik dator hauen arriskua, izan ere, dosi handietan zuzenean ireki dezakete erretena eta neurotransmisio inhibitzailea eratzeko gai dira.

Flunitrazepam benzodiazepina bat da eta pentobarbitona barbiturikoa. Dosi-erantzun kurba batean, GABAk eragiten duen dosi-erantzun kurba ezkerrera mugitzen da flunitrazepam gehitzen denean, beraz, modulatuzaile alosteriko posiboa da, GABA-ren eragin farmakologiko berdina lortzen da. Pentobarbitonaren kasuan ere ezkerrera mugitzen da baina aldi beran eragin maximoa ere handitzen da. Ezkerrera mugitzen denez, esan dezakegu batetik potentziazioa gertatu dela, GABAren eragina potentziatu du, baina gainera eragin maximoa handitzen duenez, agonista baten aktibitatea du.

Horregatik oso arriskutsua da, toxikotasun handiko farmakoak dira barbiturikoak, arnas depresioa eragin dezakete eta hilkorrak izan daitezke. Gaietan heriotza eragiten du eta benzodiazepinetan ez bezala, ez dago antagonistarik.

Menpekotasuna (bai psikiko eta bai fisiko) eragiten dute

Indukzio mikrosomiala ere eragiten dute, hau da, zitokromo P450-ren aktibitatea handitzen dute eta horregatik tolerantzia farmakozinetiko bat garatuko da, eta geroz eta dosi handiagoak behar dira eragin farmakologiko berdina lortzeko, metabolismoa bultzatzen dutelako. Gainera, indukzio mikrosomial horren eraginak elkarrekintza farmakologikoak gerta daitezke eta farmako horiek eraginkortasuna murriztu daitezke.

Horregatik gaur egun ez da erabiltzen antsietatea tratatzeko. Hala ere, Fenobarbitala antiepileptiko modura erabiltzen da, sedazio txikiagoa eragiten duelako eta Tiopentala anesiararen indukzioan ekintza azkarra duelako.

Seguruagoak dira benzodiazepinak, dosi aluagoetan eragiten baititu eragin kaltegarriak.



### 3. Antidepressiboak eta antimaniakoak

Depresioa gaixotasun psikiko bat da eta oraindik ez da ezaguna zein aldaketa neurobiologiko gertatzen diren. Bi taldetan sailkatzen da depresioa, arrazoiaren arabera:

- **Depresio erreaktiboa:** arrazoi ulergarri bat badago depresioaren atzetik
- **Depresio endogeno edo nagusian** ez dago arrazoirik edo arrazoi ulergaririk. Depresio endogeno horretan bi motatakoak aurkitu daitezke sintomatologiaren arabera: unipolarra (sintomatologia guztia zentzu berean dago, bakarrik depresioaren sintomatologia agertzen da), eta bipolarra (psikosi maniako-depresiboa da, depresioaren eta psikosiaren sintomatologia agertzen da).

Depresioaren sintomatologia gaixoarengatik bizitza aldarazten du, oso larria da eta tratatu egin behar da. Bi motatko sintomatologia agertzen da:

- **Aldaketa psikologikoak:** tristura sakona, kontzentrazio eza, auto-gutxiespena, mespresua, desinteresa, hiltzeko gogoia...
- **Aldaketa somatikoa:** lo asaldurak, anorexia, nekea, asaldura hormonalak...

#### Depresioaren aldaketa neurobiologikoak

Zehazki zer gertatzen den ez dakigun arren, hipotesiak garatu izan dira depresioaren aldaketa neurobiologikoen inguruan. Psikiatrian hipotesiak eragin farmakologikoak aztertuz garatzen dira, eta horregatik badaude farmako eraginkorrak.

- **Depresioaren hipotesi monoaminergikoa:** hipotesi garrantzitsua da, gaur egun depresioaren aurka erabiltzen diren farmako gehienak hipotesi honetatik lortu direlako (horrek ez du esan nahi hipotesi zuzenena denik).

Hipotesi honen arabera, depresioan monoaminen mailak (serotonina, NA, eta dopamina) gutxituta daude, zehazki kortexean eta sistema linbikoan. Izan ere, ebidentzia batzuk garatu ziren:

- Erreserpinak depresioa eragiten du. Erreserpina hipertentsioa tratatzeko erabiltzen zen, monoaminen metaketa inhibitzen du besikula auresinaptikoetako garraiatzaileak blokeatuz, eta ondorioz degradatu egiten dira, monoaminen kontzentrazio gutxipena eraginez. Orduan ikusi zen erreserpina hartu zuten pazienteetan depresioa agertzen zela, monoaminen mailak gutxitzearekin erlazionatuta.
- Paziente deprimituengan 5-HIAA (5-Htaren metabolito nagusia) kontzentrazioak oso baxuak dira likido zefalorrakideoan. Metabolito honek zeharka adierazten du zeintzuk diren serotoninaren mailak eta beraz metabolito hau gutxituta badago serotonina ere gutxituta egongo da.
- Suiziden garunean hartzaile monoaminergikoen aldaketak **gertatzen dira**

Ebidentzia hauen aurrean, gaur eguneko antidepressibo guztiek bide batetik edo bestetik monoaminen kontzentrazioak handitzen dituzte. Baina hau hipotesi bat baino ez da.

- **Depresioaren neurobiologia (hipotesi neurotrofikoa):** Gaur egun badakigu depresioan atrofia neuronalak agertzen dela garuneko gune ezberdinetan, batez ere hipokanpoan eta kortexean (kortex prefrontalean eta zingulatuan zehazki). Neurona hauen dendrita eta axoiak atzerantz doaz, atrofia bat dago.

Hipokanpoan badakigu testuinguruko oroimena gertatzen dela eta ardatz hipotalamo hipofisiarioaren kontrola duena, kortex zingulatuan emozioen integrazioa gertatzen dela eta kortex frontalean oroimena, ikasketa eta emozioan integratzen direla. Beraz, gune hauetan neuronen atrofia gertatzen bada neuronen arteko komunikazioa ez da gertatuko eta depresioan ikusten diren sintomak agertuko dira: kognizio defizita, gogo aldatuaren aldaketak...

Beraz, depresioan aldatuta egon daitezke faktore neurotrofikoak, neuronen hazkuntzarako beharrezkoak diren faktoreak. Orduan, faktore hauek ez badaude neuronen atrofia gertatuko da. Faktore neurotrofiko nagusia garunean **BDNF** (Brain Derivative neurotrophic factor) da, eta beharrezkoa denez neuronen hazkuntzarako, atrofia hori gerta daiteke faktore honen mailak ez direlako egokiak, gutxituta daude depresioa duten pazienteengan.

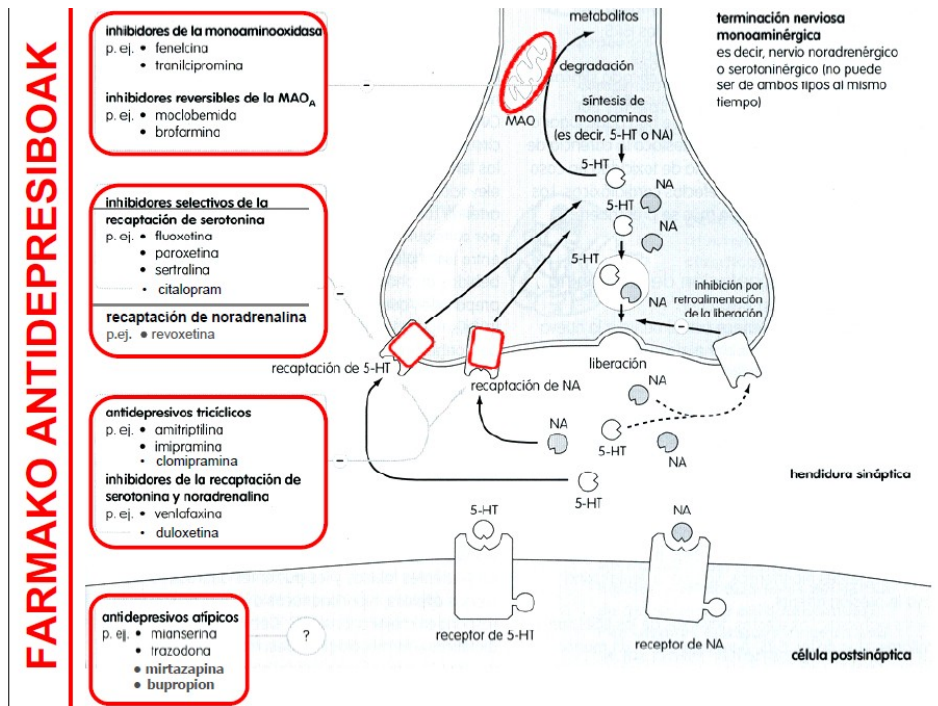
- **Hipotesi neuroendokrinoa:** Paziente deprimituengan hainbat ikerketetan ikusi da estresak berak depresioa sortu dezakeela, estresa denboran zehar mantentzen bada azkenean depresio bat agertu daitekeela. Estres egoeran ardatz hipotalamiko hipofisiarioa aktibatzen da, kortisolaren jariapena gertatzen da giltzurrun gaineko azaltetik. Ikusi da deprimituetan kortisolaren mailak oso altuak direla, eta ardatz horren funtzionamendua ez dela ona. Hori determinatzen da dexametazonaren testean (kortisol exogenoa). Ardatz hipotalamiko hipofisiarioan feedback negatiboa dago, beraz, kortisol maila altua denean atze elikadura negatibo horren bidez hipotalamo eta hipofisi horien jairpena inhibitzen da, beraz dexametazona ematen inhibitu beharko litzake ardatza. Depresioa duten pazienteetan, dexametazona ematean, ez da blokeatzen ardatza, funtzionamendua guztiz aldatuta dago eta beraz, hipotesi hau horretan oinarritzen da.

Beraz, paziente deprimituetan atrofia neuronal bat gertatu dela, kortisol mailak handituta daudela, eta hipotalamo hipofisi ardatzaren funtzionamendua aldatuta dagoela badakigu. Kortisolak hipokanpoan BDNF faktorearen mailak murrizten ditu, beraz, estresa mantentzen denean atrofia neuronalak gerta daitezke. Gainera, badaigu eraginkorrak diren antidepressibo guztiek BDNF mailak handitzen dituztela, eta aldi berean monoaminen mailak handitzen dituzte eta hipotalamo-hipofisi ardatzaren funtzionamendua erregulatzen dute.

## FARMAKO ANTIDEPRESIBO MOTAK

Farmako antidepresibo guztiek bide batetik edo bestetik, ekintza mekanismo ezberidnen bidez monoaminen mailak igotzen dituzte, eta ekintza mekanismo horren arabera sailkatzen dira antidepresiboak:

1. **Monoaminen birxurgapenaren inhibitzaileak:** Monoaminak askatzen direnean eta bere ergaina bete ondoren, neurona auresinaptikoek mekanismo garraiatzaile batzuen bidez berxurgatu egingo ditu. Baina berxurgapen hori blokeatzen bada, esparru sinaptiko horretan mailak handituko dira. Lau azpitalde daude;
  1. **Antidepresibo triziklikoak (TCA).** Monoamina guztien berxurgapena blokeatzen dute, batez ere noradrenalinarena, baina baita ere serotonina eta dopaminarena. Gainera, beste hartzaile batzuen blokeoa ere burutzen dute: muskarinikoak, H1 histaminergikoak,  $\alpha_1$  eta 5HT hartzaileen blokeoa. ***Imipramina, klomipramina eta amitriptilina.***
  2. **Serotoninaren berxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (SSRI).** Batez ere serotoninaren berxurgapena inhibitzen dute, gehien erabiltzen direnak dira (adibidez fluoxetina). ***Fluoxetina, paroxetina, sertradina eta citalopram***
  3. **Noradrenalinaren berxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (NaRI).** Noradrenalinaren berxurgapena inhibitzen dute. ***Revoxetina.***
  4. **Serotonina eta noradrenalinaren berxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (SNRI).** Antidepresibo triziklikoek bezala, serotonina eta noradrenalinaren berxurgapena inhibitzen dute baina ez dute hartzailerik blokeatzen. ***Venlafaxina, Duloxetina***
2. **Monoaminoxidasaren inhibitzaileak (IMAO-A):** monoaminen metabolismoa inhibituz, monoaminen mailak handitzen dira. ***Fenelcina, Tranilcipromina, Moclobemida, Brofarmina***
3. **Besteak: mekanismo heterogeneoa.**
  - **Trazodona:** serotoninaren berxurgapena inhibitu eta 5HT<sub>2A</sub> hartzaileekin blokeoa burutzen du
  - **Mirtazapina** antagonista  $\alpha_2$ , 5HT<sub>2</sub> eta 5HT<sub>3</sub>.
  - **Mianserina:** serotonina eta noradrenalinaren berxurgapena blokeatzen du (NA-rena gehiago), antagonista  $\alpha_2$  eta 5HT<sub>2</sub>
  - **Bupropion** noradrenalina eta dopaminaren berxurgapena inhibitzen du (gaur egun erretzeari uzten laguntzeko erabiltzen da, ez da erabiltzen antidepresibo moduan konbultsioak eragiten baititu).



### Antidepresivo tricíclico eta erlazionatutakoak

Antideresibo tricíclikoek monoamina guztien berxurgapena inhibitzen dute, haien kontzentrazioa igoaraziz.

### Eragin farmakologikoak eta eragin desiragaitzak

- **Antidepresiboa:** eragin atzeratua du, 2-3 aste igaro behar dira eragin antidepresiboa agertu arte. Izan ere, depresioan monoaminen mailak gutxituta daude eta farmako hau administratzen denean, monoaminen berxurgapena inhibitzen dute eta beraz, monoamina guztien kontzentrazioa igoera bat agertu beharko litzake, baina hori gertatu arte 2-3 aste igarotzen dira (ez da eragin akutua), izan ere, egokitzen prozesu bat gertatu behar da; ekintza akutua ez da farmako honen mekanismo terapeutikoa, eragin akutua mantendu egin behar da bi astez eta eragin akutuaren mantentze hori izango da eragin terapeutikoaren erantzulea.

Ikusi da 5HT<sub>1A</sub> hartzailen adirazpena handituta dagoela Rafe nukleoetan, non neurona serotonergikoen somak dauden. Beraz, farmako hauek administrazioan direnean lehenengo Rafe nukleoetan ikusten da handipena, bertan hartzaila gehiago baitaude eta inerbazio gunean ez dira handitzen serotonina mailak, Rafe nukleoetan neurona serotonergikoak kitzikatzen direnean, inerbazio guneetan serotonina askapena blokeatzen baita; beraz, serotoninaren mailak baxuak izango dira. Orduan, hasieran igoera Rafe nukleoetan ikusiko da, ez inerbazio guneetan; baina igoera horrek bi aste irauten baditu, bertako hartzailak desentsibilizatu egiten dira eta orduan bai gertatuko da igoera bat inerbazio guneetan. Igoera hori bi asteren ondoren ikusiko da, egokitzen prozesu baten ondoren, hau da, hartzailen desentsibilizazioa gertatu ondoren.

- **Antsiolitikoa:** Antsietatea berez gaixotasun psikiatrikoa da, baina sintoma moduan agertu daiteke beste gaixotasun psikiatriko batzuetan, depresioan, adibidez. Beraz, farmako antidepresiboak erabiliz antsietate hori murrizten da.

- **Sedagarria:** eragin sedagarria dute H1 edo  $\alpha 1$  hartzailen blokeoaren eraginez. Hau antidepressibo trizikloekin gertatzen da, adibidez, *Amitriptilina*. Gainera, ikusi da *trazodonak* ere eragin sedagarria duela.
- **Analgesikoa min kronikoetan:** min neuropatikoa, onkologikoa, artritikoan... erabiltzen da analgesiko moduan. Izan ere, monoaminen mailak garunean igotzeaz gain beheranzko bideetan ere handituko dira eta hauek inplikaturik daudenez minaren prozesuan monoaminen mailak handituz mina arindu daiteke.
- **Eragin kardiobaskularrak:** eragin desiragaitzak dituzte antidepressiboek sistema kardiobaskularrean: hipotentsio ortostatikoa ( $\alpha 1$  blokeoaren eraginez) eta takikardia, arritmiak (NAren berxurgapen inhibitzearen ondorioz bihotzean eta antagonista muskarinikoa delako)
- **Antimuskarinikoak:** ekintza antimuskarinikoa dutenez aho lehorra, ikusmen nahasia, gernu erretentzioa, idorreria, nahasmen mentala, *deliriuma*...
- **Beste eragin desiragaitzak:** izerdi ugariak, konbulsio arriskua epileptikoengan (NA igoeragatik), fase maniakoaren errazpena depresio bipolarretan, hipersentsibilitatea (hepatitis alergikoa, fotosentsibilitatea).

### Intoxikazioa

Intoxikazio akutuetan edo gaindosietan hilkorrak izan daitezke. Tratamenduaren lehenengo asteetan bere buruaz beste egiteko joera handitzen da. Maiztasun handienarekin agertzen den sintoma arritmiak dira. Gainera, toxikapen neurologikoa agertzen da: exzitazioa, konbulsioak, arnas depresioa eta koma.

Sintoma triada agertzen da: arritmiak, kom, konbulsioak, baina beste sintoma batzuk ere agertzen dira: hiperpirexia, hipotentsioa, derilo/nahasmena, hestearen eta gernu maskuriaren atonia. Aste bateko tratamendua ez da nahikoa toxikapen larria eragiteko.

### Elkarrekintzak

- **MAOI inhibitzaileekin** inoiz ez dira hartu behar, izan ere, eragin kaltegarriak potentziatzen dira, eta ez da potentziatzen eragin antidepressiboa.
- **Etanolaren** potentziazio handia gertatzen da eta hilgarria izan daiteke.

### Erabilgarritasun terapeutikoa

- Depresio endogenoan
- Antsietate sindromean (ikara atakeak, fobiak, bulimia, asaldura obsesibo-konbulsiboak...)
- Min kronikoetan: min neurogenikoan, onkologikoan, artritikoan... mina arintzeko.
- Gaueko eneuresian (umeetan) eta gernu inkontinentzian (aguretan), eragin muskarinikoagatik
- Hiperaktibitate sindromeaan, ume hiperzinetikoak tratatzeko lehenengo larrokoak ez diren arren.

## **MAO inhibitzaileak (MAOI-ak)**

Bigarren aukerako antidepressiboak dira, normalean ez dira erabiltzen, izan ere, eraginkortasun antidepressiboa berdina den arren erabilera zailagoa eta arriskutsuagoa da. Izan ere, loaren arkitektura deuseztatzen dute.

### **Eragin farmakologikoak:**

- Antidepressiboa (2 asteko eragin atzeratua)
- Antsiolitikoa
- "REM" loaren inhibizio potentea

### **Eragin desiragaitzak:**

- Hipotentsio ortostatikoa (maiztasun handiena)
- Krisi hipertentsiboak elikagai tiraminikoekin elkarrekintzen ondorioz, izan ere, tiramina sinpatikomimetiko bat da eta eragin sinpatikomimetikoa oso gogorra izan daiteke biak hartuz gero.
- Gibel toxikotasuna gutxitan agertzen da baina agertzen denean oso larria da
- Dosi altuetan agitazioa, haluzinazioak eta konbultsioak agertzen dira.

### **Elkarrekintza farmakologikoak:**

- Zeharkako sinpatikomimetikoekin (antiripalak, deskongestiboak...)
- Antidepressibo trizikloekin
- NSZ-eko depresoreen eraginen indarpena/luzapena (anestesiko orokorrak, sedagarriak, antihistaminikoak, etanola, opiazeoak...)

### **Erabilgarritasun terapeutikoa**

- Depresio endogenoa (alternatiboa)
- Antsietate sindromeetan (fobiak (agorafobia), ikara atakeak)
- Narkolepsia (anfetaminen alternatiba)

Ikerkuntzan dago ketamina antidepressibo moduan, oso eraginkorra izan daiteke eragina berehala eragiten baitu.

## FARMAKO ANTIMANIAKOAK

Mania sintoma bat da, batez ere depresio bipolarrean agertzen dena, non euforia, gehiegizko berotasuna eta autokonfiantza handiko egoera agertzen diren. Gainera, suminkortasuna, pazientzia eza, handinahikeriak eta agresibitatea izango ditu ezaugarri.

Kasu hauetan farmako eutimizatzaileak erabiltzen dira, gogo aldaratearen erregulazioa egiten dutenak, gogo aldartea mantentzeko egoera normal batean. Farmako antimaniako nagusia **litioa (litio gatzak)** da.

Krisi akutuetan neuroleptikoak erabiltzen dira, krisi psikotiko bat baita. Gainera, farmako epileptiko batzuk ere erabiltzen dira, adibidez, karbamazepina, azido balproikoa eta Gabapentina.

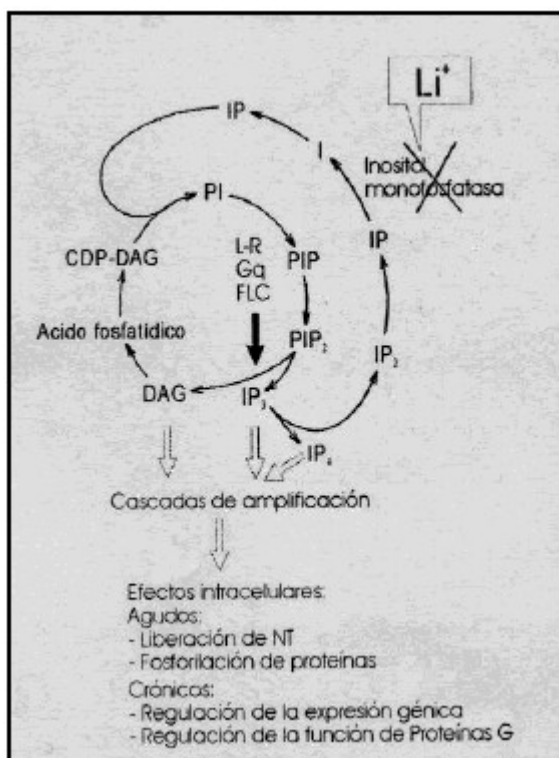
### Litio gatzak

Litio gatzak sindrome maniako/depresiboen tratamenduan erabiltzen dira, fase maniakoa kontrolatu eta prebenitzeko.

Hauen arazoa da indize terapeutiko txiia dutela, tarte terapeutikoa estua da (~2). Beraz, litemiaren monitorizazioa egin behar da, oso toxikoa izan daitekelako. Toxikotasuna oso larria da, gotikak, logurea, konbultsioak, koma eta azkenik heriotza eragin baitezake.

Iraizketan sodio kontzentrazioak jeisten direnean litioaren berxurgapena handitzen da, beraz, ez dira eman behar sodioaren galera ergaiten duten diuretikoekin batera eta ez da kendu behar gatz arrunta dietatik.

Gaindosietan tratamendua eliminazioa bultzatzea da eta horretarako diuretiko osmotikoak administratu daitezke edo hemodialisi bidez eliminatu.



Ekintza mekanismoa: ez dago guztiz zehaztuta, ikerkuntzan dago, baina gaur egun dagoen ekintza mekanismo nagusia inositol monofosfatasa enzimaren inhibizioa da. Modu honetan, inositolaren zikloa apurtzen da eta Gq proteinei lotutako hartzaileak aktibatzen direnean, bigarren mezulari gisa jokatzen du inositol trifosfatoak, ondoren inositol monofosfato bilakatzen delarik; eta bide hau blokeatzen bada hainbat prozesuetan eragina izan dezake: NT askapenean, proteinen fosforilazioan, ekspresio genikoaren erregulazioan eta G proteinen funtzionamenduen erregulazioan.





## 4. Farmako antipsikotikoak (neuroleptikoak edo antieskizofrenikoak)

Psikosia sintoma multzo bat da, gaixotasun ezbrdinetan agertu daitekena eta hauetatik sintoma nagusiena eskizofrenia da.

Eskizofrenia gaixotasunari buruz ez dago informazio askorik, baina badakigu populazioaren %1ak jasaten duela, eta gaztaroan hasi ohi dela (15-45 urte). Gaixotasun kronikoa da, eta bizimodu normala oztopatzen du guztiz. Ez dakigu ondo bere jatorria, osagai genetiko bat dago heredagarria dena baina aldi berean inguruneko faktoreek ere eragin handia dute.

*Genain ahizpak laukiak, guztiak eskizofrenikoak ziren. Kasu honek eskizofreniaren etiologiaren ikerkuntzan lagundu zuen; izan ere, genetikoki berdinak izan arren, gaixotasun gradua ezberdina zen kasu bakoitzean eta beraz horrek inguruneko faktoreen garrantzia azpimarratu zuen.*

Etiopatogenia ez dago argi, baina badaude hipotesi batzuk. Hipotesi nagusiena **hiperaktibitate dopaminergiko zentrala** da, izan ere, pazienteetan ikusi izan da aktibitate dopaminergikoa handituta dagoela eta eskizofreniaren kontrako farmako eraginkor guztiek D2 hartzaileak blokeatzen dituzte; beraz, ebidentzia guzti hauen aurrean badirudi hiperaktibitate dopaminergikoa dagoela. Beste hipotesi bat **serotonina eta glutamatoarena** da, non NMN-ren hartzaileen adirazpena jetsita dagoen, eta esaten da serotonina eta glutamatoak parte hartzen dutela.

Beraz, gaixotasun honetan dopamina oso garrantzitsua izateaz gain badakigu serotonina eta glutamatoa ere inplikaturik daudela

Eskizofreniaren sintomak bi taldetan sailkatzen dira “positiboak” eta “negatiboak”. **“Positiboak”** direla esaten da agerikoak direlako, hala nola, pentsaeraren asaldurak, eldarnioak (uste faltsuak), haluzinazioak (pertzepzio faltsuak); eta sintoma **“negatiboak”**, agerikoak ez direnak isolamendu soziala, sorgortutako afektibitatea, asaldura kognitiboak... dira.

Eskizofreniaren tratamendurako farmako **neuroleptikoak** erabiltzen dira, baina EZ DUTE ESKIZOFRENIA SENDATZEN. Sintomatologia murrizten dute (haluzinazioak...), eta ospitalizazioa ez da beharrezkoa izango; baina sintoma guztiek ez dute berdin erantzuten, hau da, sintoma “positiboak” kontrolpean egongo dira, baina “negatiboak” ez dira desagertuko. Gainera, berrerortzeak agertzen dira, eta eragin desiragaitz batzuk dituzte, adibidez, sindrome metabolikoa (gizentzea, arazo kardiobaskularrak...).

### Antipsikotikoen sailkapena

Bi taldetan banatzen dira:

- **“Tipikoak”**, hasieran garatu zirenak. **Haloperidol, klorpromazina, Tioridazina, Zuklopentixol, primozida.**
- **“Atipikoak”**, berriagoak direnak. **Klozapina, Olanzapina, Sulpirida, Risperidona, Serindol, Ketiapina, Aripiprazola.**

Sailkapen hau hiru irizpideren arabera egiten da:

- Profil farmakologikoaren arabera: guztiak D2 hartzaillearen antagonistak dira baina atipikoek aldi berean 5-HT2 hartzailleak blokeatzen dituzte.
- Eragin estrapiramidalaren maiztasunaren arabera, tipikoek gehiagotan eragiten dituzte eragin estrapiramidalak (asaldura motorrak, parkinsona)
- Eraginkortasuna eta sintoma negatiboen aurka duten eraginkortasunaren arabera; tipikoek ez dituzte sintoma negatiboak eliminatzen, eta atipikoekin neurri batean hobetzen dira sintoma negatibo horiek.

Hala ere, badaude beste sailkapen batzuk, egiura kimikoaren arabera (taula).

Farmako hauek guztiek D2 hartzailleak blokeatu behar dituzte eraginkorrak izateko. Grafikoan ikus datekeenez, D2 hartzailleekiko afinitatea zenbat eta handiagoa izan, klinikan erabili behar den dosia txikiagoa da. D2 hartzaille dopaminergikoekiko afinitateak eta potentzia klinikoak korelazioa erakusten dute.

**Tabla 31-1** Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos

*Antipsicóticos típicos*

Fenotiazinas

- Derivados alifáticos: clorpromazina y trifluopromazina
- Derivados piperidínicos: tioridazina, metopimazina y pipotiazina
- Preparados *depot*: undecilenato y palmitato de pipotiazina
- Derivados piperazínicos: flufenazina, perfenazina y trifluoperazina
- Preparados *depot*: enantato y decanoato de flufenazina y enantato de perfenazina

Tioxantenos: el N del anillo central de las fenotiazinas es sustituido por C

- Clorprotixeno: análogo de la clorpromazina
- Tiotixeno: análogo de la tioperperazina
- Zuclopentixol: análogo de la perfenazina

Butirofenonas

- Haloperidol y droperidol

Difenilbutilpiperidinas

- Pimozida
- Análogos de fenotiazinas
- Dibenzoxazepina: loxapina
- Debenzotiepina: clotiapina

*Antipsicóticos atípicos*

Benzamidas

- Sulpirida, tiaprida y racloprida

Dibenzodiazepinas

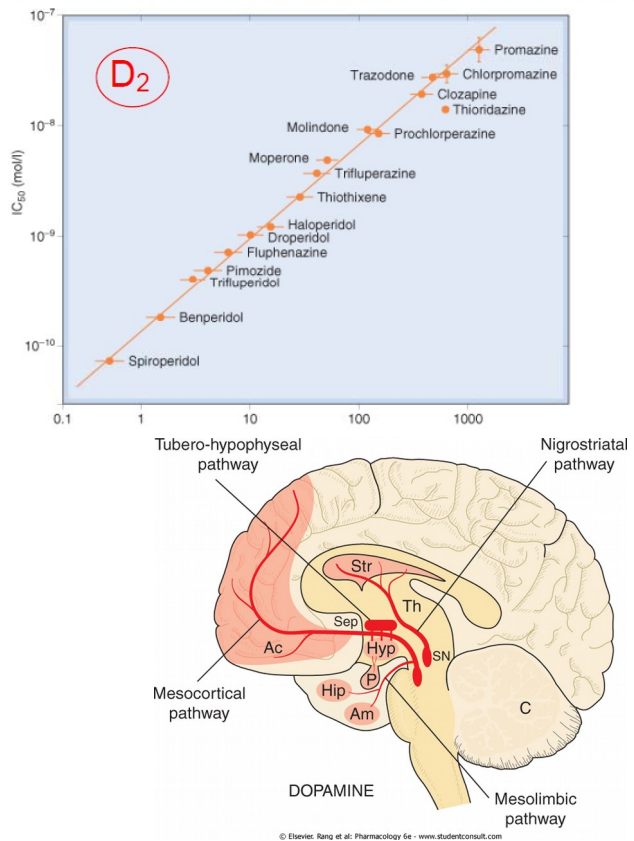
- Clozapina y olanzapina

Dibenzotiazepinas

- Quetiapina y metiapina

Benzisoxazol

- Risperidona



**Nerbio bide dopaminergikoak**

Neurona dopaminergikoen somak garuneko leku batean daude. Bide dopaminergiko nagusienak:

- **Bide nigroestriatala:** somak substantzia nigra daude eta bertatik estriatua inerbatzen dute ateratzen diren neuronek. Mugimendu motorren kontrolean dago inplikatur.
- **Bide mesolinbiko eta mesokortikala:** neurona dopaminergikoen somak mesentzefaloan daude (zehazki area tegmental-bentralean (VTA)) eta sistema linbikoa eta kortexa inerbatzen dituzte hurrenez hurren. Portaeraren kontrolean dago inplikatur.
- **Bide tuberoinfundibularra (tuberohipofisarioa):** somak hipotalamoan daude eta hipofisia inerbatzen dute. Hormonen askapenaren kontrolean dago inplikatur.

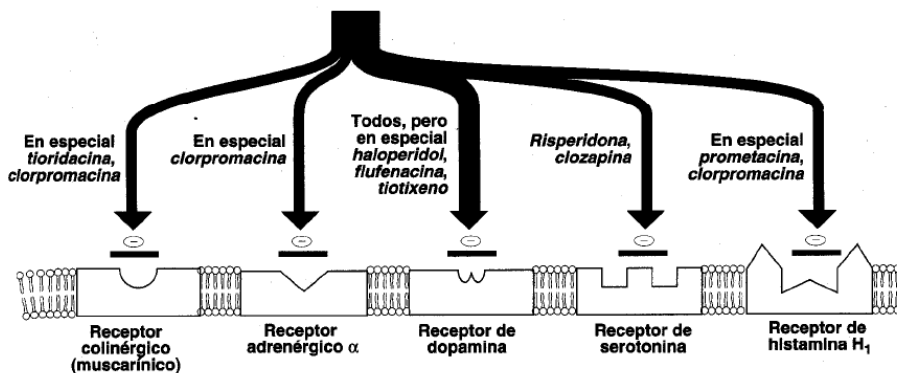
Framako antipsikotikoek bide guztiak blokeaten dituzte eta horregatik eragin desiragaitzak agertzen dira:

- Bide mesolinbiko/kortikala blokeaten denean, eragin antipsikotikoa agertzen da, baina asaldura psikomotoreak eragiten ditu.
- Bide nigroestriatalaren blokeoaren ondorioz parkinsonimo teratogenikoa agertzen da, eta epe luzera distonia, akatisia eta diskinesia berantiarrak.
- Bide tuberinfundibularren blokeoaren ondorioz asaldura neuroendokrinoak agertzen dira, nagusiena hiperprolaktinemia, izan ere, prolaktina asakpenaren inhibizioa ez da gertatzen. Gainera, ginekomastia, galaktorrea, amenorrea eta antzutasuna gertatzen dira

Antipsikotikoek D2 hartzaille dopaminergikoak blokeatzeaz gain beste hartzaille batzuk ere blokeaten dituzte:

- Hartzaille muskarinikoak blokeaten dituzte, ondorioz, eragin antimuskarinikoak agertuko dira: aho lehortasuna, idorria, genru erretentzia...
- Hartzaille  $\alpha$  adrenergikoak blokeaten dituzte, ondorioz, hipotentsio ortostatikoa eragiten dute.
- Hartzaille histaminergikoaren blokeoaren ondorioz logurea, sedazioa... (tipikoekin ere)
- Hartzaille serotonergikoen blokeoaren ondorioz, asko gizentzen da, sindrome metabolikoa da eta arazo kardiobaskularrak izateko arriskua handia da.

Hobetuko dira sintoma positiboak eta atipikoekin pixkat negatiboak baina ez asko.



### Eragin farmakologiko orokorrak

- **Eragin antipsikotikoa edo antieskizofrenikoa:** eragin atzeratua du (egunak, asteak) eta batez ere sintoma positiboak hobetzen dira.
- **Eragin neuroleptikoa:** Lasaigarriak dira, pazienteen agresibitatea murrizteko, ez hipnotikoak. Gainera, neuroleptoanestesian ere erabiltzen dira, neuroleptiko eta anestesiakoa erabiltzen direnean aldi berean eta egoera horretan pazienteak aginduei erantzuten die baina ez dago konortetik gabe.

- **Sedazioa:** anestesian ere erabiltzen da, antagonismo muskarinikoagatik eta H1 eragin antihistaminikoagatik. Batez ere antipsikotiko tipikoekin agertzen da.
- **Eragin antiemetikoa:** Antiemetikoa da oka zentruan (garun enborrean, gatu gune kimiohartzailean) D2 hartzaileen blokeoagatik, baina ez dira erabiltzen antiemetiko moduan.
- **Eragin neuroendokrinoak:** Ardatz hipotalamo-hipofisiarioan prolaktina askapena handitzen du (ginekomastia, galaktorrea) eta gonadotropinen askapena murrizten du (amenorrea, libidoaren jeitsiera...). Gainera, pisua handitzen da, gosea handitzen baita eta aktibitate fisikoa egiteko gogo jeitsi.
- **Eragin begetatiboak:** hartzaile  $\alpha$  adrenergikoen antagonismoaren ondorioz, hipotentsio ortostatikoa eta izurketaren eza agertuko dira. Hartzaile muskarinikoen antagonismoaren ondorioz, aho lehora, ikusmen lausoa, gernu erretentzioa, idorreria... agertuko dira eta sintoma parkinsonianoak agertuko dira, batez ere tipikoekin.

### Eragin desiragaitzak

- Hipotentsio ortostatikoa
- Sedazioa
- Eragin antimuskarinikoak (“**artropinikoak**”)
- Eragin endokrinoak
- Eragin estrapiramidalak:
  - Akutuak: sindrome parkinsonianoa eta distoniak. Hau tratatzeko antimuskarinikoak erabili daitezke.
  - Kronikoki erabiliz gero diskinesia berantiarra agertu daiteke, hilabete edo urteetako tratamenduaren ostean. Honek gaitasun eza handia ekartzen du eta ez da desagertzen tratamendua gelditzean.
- “Sindrome neuroleptiko gaiztoa”: zurbiltasun muskularra, hipertermia, pultso eta tentsio aldakorra, ~%10-20 hilkortasuna.
- Hipersentsibilitate erreakzioak: ikterizia kolestatikoa, leukopenia, agranulozitosisia (batez ere ikusi da klopazinarekin) eta azaleko erreakzioak.

### Erabilgarritasun terapeutikoak

- Eskizofreniaren tratamenduan
- Psikoki toxikoetan (drogek eragindako brote psikotikoetan, anfetaminikoak, kokainikoak)
- Sindrome post alkoholikoa (*Delirium tremens*)
- Agitazio egoerak eta dementziak
- Beste erabilera psikiatrikoak: mania, asaldura bipolarra, antsietate oso bortitza.
- Beste erabilera ez-psikiatrikoak: sindrome estrapiramidalak (koreak), gorakoak eta gotikak, neuroleptoanestesia (opiazeoekin batera), min kronikoan (antidepresibo triziklikoekin), etengabeko zotina.

## Farmako antipsikotiko TIPIKOAK

- **Klorpromazina:** fenotiazinen prototipoa izan zen, lehenengo farmako neuroleptikoa. Potentzia antipsikotiko txikia du eta blokeo  $\alpha$ -adrenergikoa, muskarinikoa, eta H1 sedazioa eragiten ditu. Beraz, sedazioa eta hipotentsio ortostatikoa eragiten ditu.
- **Tioridazina. Fenotiazina.** Ergain antimuskariniko gogorrak ditu beraz erreakzio estrapiramidak gutxiagotan eragiten ditu baina sedazioa eragiten du.
- **Haloperidol:** butirofenonen prototipoa da (neuroleptiko erabiliena), antipsikotiko eta antiemetiko potentea da. Hala ere, eragin antiadrenergiko eta antiemuskariniko potentea du, eta sedazio eta eragin begetatibo gutxiago dituen arren, eragin estrapiramidal ugari ditu.

## Farmako antipsikotiko ATIPIKOAK

- **Klozapina:** Antipsikotiko atipikoen prototipoa da, dibenzodiazepina bat da. Afinitate baxua denez hartzaille dopaminergikoekiko, klinikan erabili behar den dosia altua da, baina afinitate altuagoarekin blokeatzen ditu hartzaille serotonergikoak. Gainera, badirudi D2 blokeoa batez ere bide mesolinbikoan gertatzen dela eta ez nigroestriatalean; beraz, eragin antipsikotikoa du, eraginkorragoa da sintoma negatiboen aurrean eta paziente "erresistenteengan"; eta eragin estrapiramidal eta diskinesia berantiarra gutxiagotan eragiten ditu. Hala ere, sedazioa, asaldura gastrointestinalak... eragiten ditu eta agranulozitosiaren arriskua dago, %1ean agertzen da baina oso larria da, aldizkako hemograma egin behar da.
- **Olantzapina:** klozapinaren antzekoa da baina agranulozitosiaren arriskua txikiagoa da.
- **Sulpirida:** antagonista selektibo D2/D3 da, beraz erreakzio estrapiramidalak eta diskinesia berantiarra gutxiagotan eragiten ditu eta eragin sedagarri eta begetatibo gutxi ditu.



# 5. Analgesiko opiazeoak

Analgesiko zentralak dira, eragina NSZ-ean eragiten dute.

Opiazeoak “Papaver somiferum” landaretik ateratako zukua ateratzen lortzen dira, eta bertan konposatu ezberdinak daude, opiazeoak direnak, ezagunena morfina. Hartzaille opioideak kitzikatzeko gai diren edozein substantzia dira **opioideak**.

Morfinaren lorpena: Landarean zehar ebaketak egiten direnean latex bat ateratzen da eta hori da opioa. Latex horren prontzipio aktiboak morfina (%10) eta kodeina (%2,5-5) (tebaina, neopina, kodeinona, oripavina edo noskapina, <%1) dira. Morfina izenak morfeo loaren jainkoari egiten dio erreferentzia. Antzinean Opio tintura erabiltzen zen analgesiko bezala (latex eta alkohola)

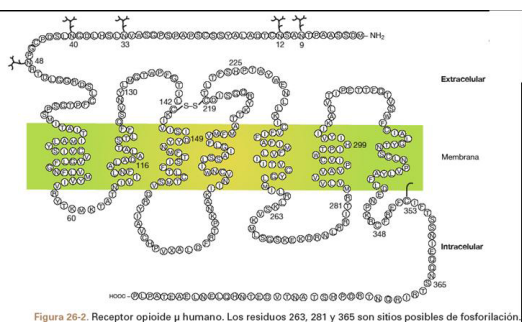
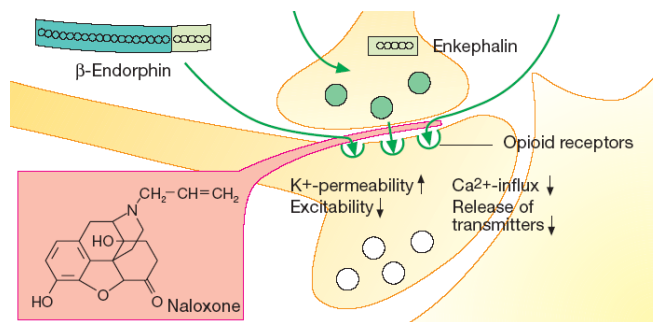


Figura 26-2. Receptor opioide  $\mu$  humano. Los residuos 263, 281 y 365 son sitios posibles de fosforilación

Tabla 25-3 Opiodeen ekintzak eta parte hartzen duten hartzailleak

Ekintza	Hartzaillea	Kokapena
Minaren inhibizioa	$\mu, \delta, \kappa$	Bizkar muinean eta garunean
Arnasaren depresioa	$\mu, \delta$	SNZ-ko arnas zentruan; burmuineko enborrean
Adikzioa	$\mu > \kappa$	SNZ; gratifikazio sistemetan
Euforia eta loa	$\mu$	SNZ
Disforia eta iharduera psikotikoak	$\kappa$	SNZ
Miosia	$\mu, \kappa$	SNZ
Muskuluen gogortzea	$\mu$	SNZ;
Dependentzia fisikoa	$\mu > \kappa; \delta?$	SNZ eta SNA
Tolerantzia	$\mu, \kappa, \delta$	
Goragaleak eta botakak	$\mu, \kappa, \delta$	SNZ
Urdail-hesteetako mugikortasuna	$\mu, \delta?$	SNE eta bizkar muineko zentruan

1970eko hamarkadan hartzaille opioideak aurkitu ziren. G proteinekin lotutako hartzailleak dira, mintza zazpi aldiz zeharkatzen dutenak Hiru hartzaille mota ezberdin daude:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) eta  $\delta$  (delta). Gio proteinekin akoplaturiko hartzailleak dira, hartzaille inhibitzaileak dira. Beraz, hartzaille hauek kitzikatzen direnean neurona horren aktibitatea jeitsiko da, izan ere, K erretenak zabaldu eta hiperpolarizazioa gertatzen da eta bestetik neurotransmisoreen askapena inhibitzen da (Ca sartzea inhibitzeagatik).

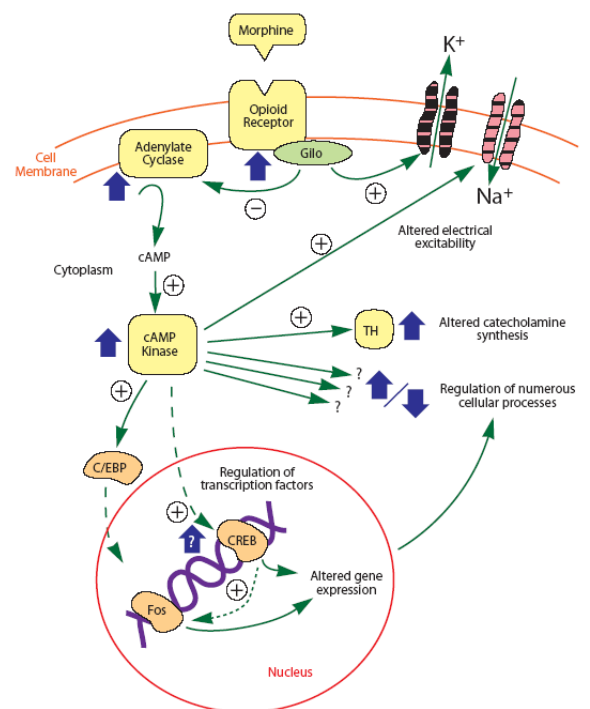
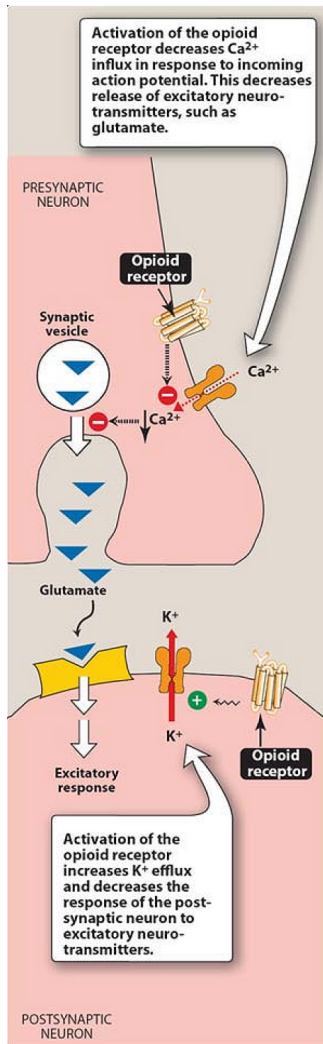


Gainera, gaur egun badakigu ia eragin farmakologiko guztietan inplikaturik dagoela mu hartzaillea, hau da hiruren artean garrantzitsuena, taulan ikus diatekeenez, eragin farmakologiko guztietan mu harztaielak daude inplikatuta (batean izan ezik).

Analgesikoak dira, minaren transmisioa inhibitzen dute, eta prozesu horretan hiru hartzailleak daude inplikatuta. Arnas depresioan mu eta delta, adikzioan mu eta kapa, etab. (taula)

## Ekintza mekanismoa

Gio proteinek in akoplaturiko hartzaileak dira (inhibitzaileak), adenilato ziklasaren aktibitatea murrizten da eta gainera, betagamak potasioaren ireteera bultzatu eta boltai menpeko kaltzio errutenen blokeoa eragiten du, beraz eragin metabotropiko + ionotropikoak agertuko dira, zelula horrek aktibitatea inhibitzeko.



Normalean mu hartzaileak bai terminal axonikoetan eta bai neuronen sometan kokatzen dira, beraz, sinapsi batean, auresinapsian eta sinapsi ondoren aurkitzen dira. Terminal axonikoetan kaltzio erretenak aurkitzen dira, haien espresioa oso altua da, neurotransmisorearen exozitosi prozesua gertatzeko. Ondoren, jariatu ondoren, neurona postinaptikoan hartzaileak kitzikatu eta seinaleak integratuko dira, ekintza potentziala sortzeko edo ez. Gainera, auresinapsian mu hartzaileekin kitzikapenak kaltzio kanalak blokatzen ditu eta beraz ez da neurotransmisioarean eozitosisa emango eta neurona postsinaptikoan kaltzio kanalak irekitzen dira mintza hiperpolarizatuz.

Hauek eragin akutuak dira.

Eragin hauek kronikoki mantentzen badira, eragin metabotropikoak garrantzitsuak dira. Izan ere, AMPziklikoaren kontzentrazioa jetsiko da, PKA-ren eragina murriztuz eta gainera MAPK kinasen aktiabitatea handitzen da. Bide metaboliko hauek aktibatzen direnean, azken ondorioa izango da gene ezberdinen espresioa aldatzea eta ondorioz neuronen morfologia aldatu daiteke. Neuronen morfologiak neuronen arteko konexioak modulatu ditu, beraz, neuronen morfologia aldatzen bada neuronen arteko konexioak aldatuko dira. Droga horren kontsumo kronikoak aztarna bat uzten du garunean.

Hartzaileen funtzioa deskribatu ondoren, ikerlariak sistema honen helburuak determinatzen saiatu ziren. Hartzaileak kitzikatzen dituzten konposatu endogenoak egon behar dira, eta horiek bilatzen hasi ziren, agonista opioide endogenoak:  **$\beta$ -endorfina ( $\mu$ )**, **met-entzefalina eta Leu-entzefalina ( $\delta$  eta  $\mu$ )** eta azkenik **dinorfinak ( $\kappa$  hartzaileak)**.

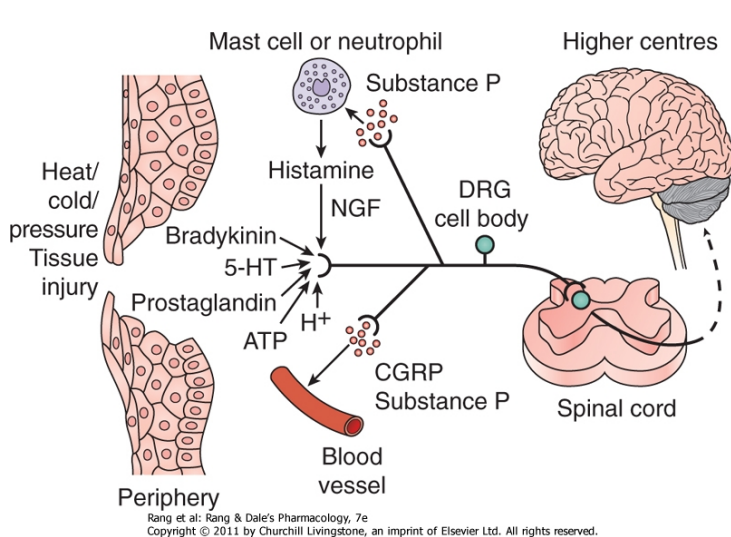
Beraz, ikusi zuten sistema opioide bat dagoela organismoan, non hartzaileak, ligando endogenoak eta hauek sintetizatu eta degradatzeko sistemak dauden. Medikuntza arloan oso interesgarria da sistema hau minaren kontrolerako, analgesiko opiazekoak erabiltzen dira.



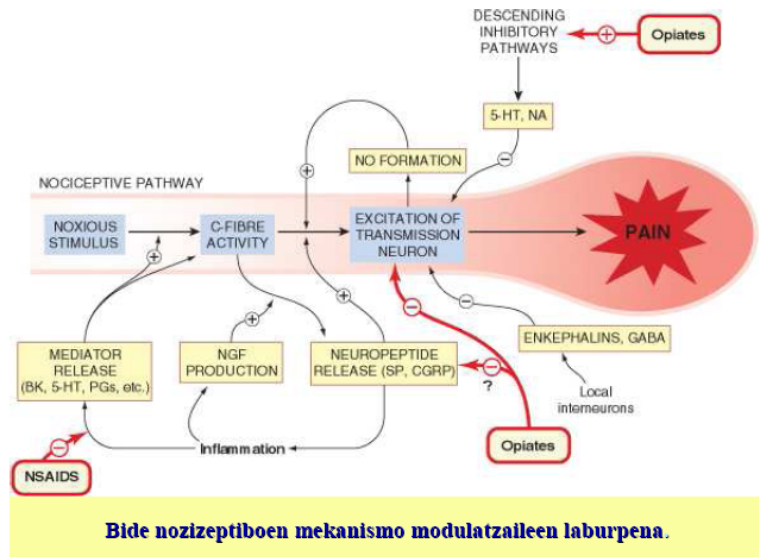
## Minaren tratamendu farmakologikoa

Minaren transmisioaren blokeoan farmako ezberdinak erabiltzen dira terapeutikoki:

- **AIEEak:** Min prozesua errazten duten bane substantzien ekintza inhibitzen dute, izan ere, prostaglandinek minaren transmisioan hartzen dute parte, nerbio bukaera nozizeptiboak kitzikatzen baitituzte. Ekintza periferikoa dute.
- **Opiazeoak:** min prozesua blokeatzen duten barne substantziak estimulatzen dituzte edo antzeko eragina dute. Ekintza zentrala dute.



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e  
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.



**Bide nozizeptiboen mekanismo modulatzailleen laburpena.**

Minaren transmisioan bi osagai daude: minaren bukaera nozizeptiboak aktibatu egiten dira eta ondoren garunean integratu egiten da min sentazio hori. Zuntz nozizeptiboek informazioa eramaten dute NSZ-era, bizkarmuinaren atzeko adarrera eta bertan beste neurona nozizeptibo batzuekin egingo dute sinapsia, informazioa talamora bideratzen dutenak eta azkenik kortexera doa informazioa, non min sentazioa konsziente egiten den. Hau da, bizkarmuineko atzeko adarrean, zuntz nozizeptiboek min sentaziorako beste neurona nozizeptibo bat kitzikatuko du eta horrek informazioa eramango du talamora eta bertatik kortexera.

Bizkarmuinaren nerbio nozizeptiboen ondoan, beste neurona batzuk daude (substantzia gelatinakarako neronak) ta hauek kontrolatzen dute zuntz nozizeptiboen transmisioa, minaren transmisioa blokeatzen dute eta ez da garunera aterako (mina arina bada) eta beraz minaren transmisio guztia kontrolatuko dute. Baina estimulu mingarria oso mingarria bada, zuntz nozizeptibo periferikoek bizkarmuineko neurona nozizeptiboak kitzikatzen dituzte eta aldi berean substantzia gelatinakarako neuronak inhibitzen dituzte, eta beraz, informazioaren transmisioa oso azkarra eta intentsoa izango da, min sentazio gogorra sortuz.

Gainera, garunetik datozen beheranzko bideek substantzia gelatinakarako neruonen aktibitatea estimulatuko dute, minaren sentazioa murrizteko. Beheranzko bide horietan egitura eta neurotransmisore ezberdinek hartzen dute parte.

Mu hartzaielak aurkitzen dira zuntz nozizeptiboetan, eta inhibitzaileak direnez, hauek kitzikatzen badira minaren transmisioa eten egingo da. Beraz, opiazeoek maila zentrolean eragiten dute, eta AINE-ek minaren transmisioaren arduradunak diren bitartekari endogenoengan, maila periferikoan eragiten dute.

## AIEE vs. Opiazeoak

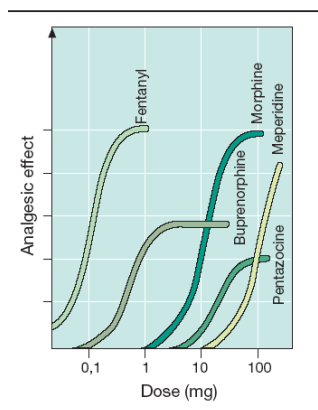
Eragin farmakologikoa analgesikoa da bi kasuetan, minaren tratamendu farmakologikoan erabiltzen dira, baina maila ezberdinean eragiten dute. Minaren transmisioan bi osagai ezberdin daude: zuntz periferikoak (nozizeptiboak) eta NSZ-ean dauden osagaiak, minaren pertzeptzioan parte hartzen dutenak. Opiazeoek maila zentratean eragiten dute eta AIEE-ek maila periferikoan. Beraz, kasu bakoitzean ekintza mekanismoa, erabilgarritasuna eta eragin desiragaitzak ezberdinak dira.

	AIEEak	Opiazeoak
<b>Izendapenak</b>	AIEE, analgesiko txikiak, ez-narkotikoak	Analgesiko nagusiak, opiazeoak, analgesiko narkotikoak
<b>Ekintzak</b>	Analgesikoa, Antitermikoa, Antiinflamatorioa, Antierreumatikoa	Analgesikoa, eztulkontrakoa, sedagarria, hipnotikoa
<b>Ekintza gunea</b>	Periferikoa	SNZ
<b>Ekintza-mekanismoak</b>	PG sintesia inhibititu	Minarekin erlazioatutako hartzaileen agonistak
<b>Erabilgarritasuna</b>	Min arina, ertaina	Min sakona, erraietakoak
<b>Eragin desiragaitzak</b>	Ez menpekotasunik Metabolikoak Alergikoak Urdail-hestekoak, odolekoak, etab.	Menpekotasun ps eta fis. Tolerantzia Abstinentzi-sindromea Gorakoak/Goragaleak Arnas depresioa, etab.

## ANALGESIKO OPIAZEOAK

Farmakodinamiaren araberako saikapena

1. **Agonista osoak** ( $\mu$  hartzaileenak): *morfina, heroina, petidina, metadona, fentanilo, sulfentanilo*
2. **Agonista partzialak** ( $\mu$  hartzaileak): *buprenorfina*
3. **Agonista-antagonistak** ( $\kappa$  eta  $\delta$  hartzailearen agonistak eta  $\mu$  hartzaileen agonista partzialak): *pentazozina, butorfanol, nalbufina*
4. **Antagonistak** ( $\mu$ ): gaindosietan erabilgarriak dira. *naloxona, naltrexona*

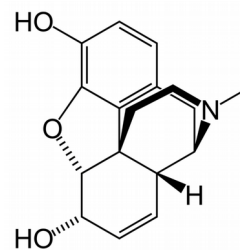


3. Opioids: dose-response relationship

## 1. Agonista osoak

### MORFINA

μ hartzaile opioideen agonista osoak dira. Agonista osoen artean morfina da prototipoa, klinikan erabiltzen den nagusia. Eragin garrantzitsuenak NSZ-ean eta digestio aparatuan eragiten ditu:



#### Eragin farmakologikoak

- **Nerbio sistema zentrolean**

- **Analgesikoa** dosi menpekoa (osagai fisiko eta psikotikoa, sabai altua)
- **Arnas depresioa** da arrisku nagusia eta hilkorra izan daiteke gaindosietan, izan ere, arnas zentruetan ere μ hartzaileak daude eta gehiegi kitzikatzen direnean arnas depresioa gerta daiteke eta heriotza gertatzen da. Dosi menpekoa da.
- **Goragaleak eta gorakadak** batez ere lehenengo dosietan eta zutik hartzen bada, izan ere, oka zentroetan μ hartzaileak kitzikatu eta emesia eragiten da, baina tolerantzia oso azkar garatzen da
- **Menpekotasuna** eragin dezake (kronikoki hartzen direnean), fisikoa eta psikotikoa: euforia (psikotikoa, garuneko sari sistema kitzikatzen du, plazerra sentiaraziz), eta gainera, tolerantzia garatzen da eta bat batean uzterakoan abstinentsia sindromea garatzen da.
- Sedazioa, depresioa baita eta sedazioa gogorregia bada koma ager daiteke
- Miosia
- Hipotermia
- Eztul kontrako propietateak ditu morfinak (eragin zentralagatik, eztul erreflexua inhibitzen du).

- **Periferian (ehunetan)**

- **Idorreria** eragiten du, heste mugikortasuna moteldu eta esfinterrak uzurtzen baititu.
- Elikagaien digestioaren atzerapena (behazun, are eta heste jariapenak ↓)
- Mikzioaren inhibizioa
- Bronkuzkurdura eta basozabalkuntza
- Bihotz-gastua jaitsi
- Hipotentsioa

#### Eragin desiragaitzak

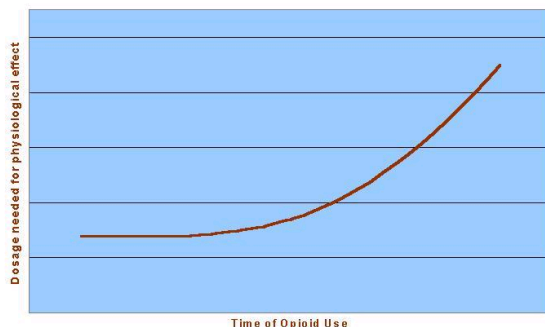
- **Urdail hestekoak:** goragaleak, gorakadak (%15-30) eta idorreria (%40) nagusiki.
- **Arnas depresioa**, hilkorra izan daitekeena
- NSAan xerostomia, gernu erretentzioa, jarrerazko hipotentsioa (ortostatikoa)
- NSZ-ean sedazioa (%20-62), galera kognitiboa, miokloniak, aluzinazioak, hiperalgesia, deliriuma, konbultsioak...
- Azalekoak: azkura (%2-10) eta izerdia histaminaren jariaketagatik

- Beste batzuk: miosia, hipotermia...

### Tolerantzia (jasankortasuna)

Morfina behin hartuta, tolerantzia garatzen da kronikoki hartzen bada 2-3 astetan. Baina tolerantzia oso azkar garatzen da eragin batzuetarako baina beste batzuetarako ez. Adibidez, eragin emetikoetarako tolerantzia oso azkar garatzen da, baina arnas depresiorako ez da tolerantziarik agertuko. Analgesirako ere agertuko da tolerantzia eta horregatik klinikan arriskutsua da geroz eta dosi altuagoak ematea.

Ikusi da eragin batzuetarako tolerantzia gurutzatua gertatzen dela.



### Abstinentzia sindromea

Morfina kronikoki hartzen denean, batbatean uzten denean abstinentzia sindromea gertzen da, oso gogorra. Opiazeoa utzi eta 2-3 egunetara agertzen da eta 10 egun iraun dezake. Droga horrek eragiten duen sintoma akutuen kontrakoa agertzen da: beherakoak, urduritasuna, loezina, distrofia, sukarra, botaka, mialgiak, midriasia, iletentzea...

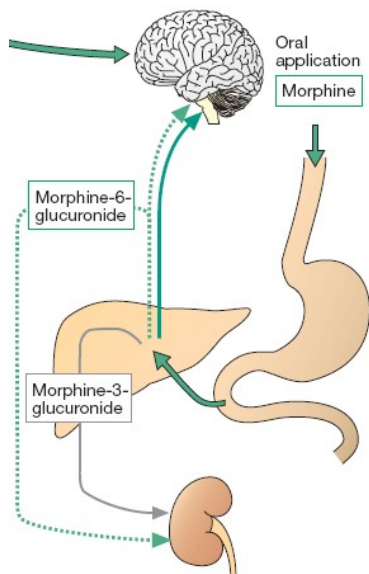
### Gaindosiak (triada)

Gaindosietan gertatzen dena arnas depresioa, miosia eta konorte depresioa (koma) da. Gaindosia tratatzeko  $\mu$  hartzailen antagonista erabiltzen da (naloxona adibidez), eta esnatzen direnean abstinentzia sindrome gogor bat jasaten dute.

### Ezaugarri farmakozinetikoak

- Xurgapena oso ona da aho bidetik eta min kronikoetan aho bidea erabiltzen da (askapen geldoko konprimatuak) baina min akutuetan zain barnetik edo muskulu barnetik administratu behar da.
- Metabolismoan gibelego lehenengo pausua jasaten dute eta glukuronokonjugazioaren ondorioz metabolito aktiboak sortzen dira eta konjugatuak gerru bidetik kanporatu. Metabolito aktiboak sortzen dira (morfina-6-glukoronidoa eta morfina-3-glukoronidoa) eta gerru bidetik kanporatzen dira. Metabolito aktiboen farmakozinetika geldoagoa da.

Morfina 3 glukuronidoa ez da aktiboa, baina bai morfina-6-glukuronidoa. Kontuz ibili behar da jaioberriekin konjugazio bideak ez dituztelako garatuta.



- Banaketa gantz ehunetan gertatzen da.
- Iraizketa gernu bidez gertatzen da.

### **Erabilera terapeutikoa:**

Morfina intentsitate handiko mina tratatzeko erabiltzen da: min akutua (kirurkikoa, infartoa, ezkerreko bentrikulugutxiegitasuna) eta min kronikoa (onkologikoak, osteoartikularrak,...).

Bideak: Aho bidea, aho bidea (askapen geldoko formulazioak), IM, SC, IV. Morfina geldoak (PO eta transdermikoak), ordea, ezin dira erabili min akutuan. Bide intratekala anestesian erabiltzen da.

### **METADONA**

Metadona agonista opiaceo osoa da.

#### Ezaugarri farmakozinetikoak eta erabilgarritasun terapeutikoa

Morfinarekin alderatuz bioerabilgarritasun handiagoa baina erdibizi plasmatico luzeagoa du (24 ordu baino gehiago, morfinarena 3-4 ordukoa da), eta horregatik erabiltzen da menpekotasuna tratatzeko. Morfina eta heroinaren farmakozientika oso azkarra da, azkar sartu eta ateratzen da NSZ-etik eta horrek menpekotasuna eragiten du. Beraz, abstinentzia sindromean, metadona administratzen da erdibizitza luzeagoa duelako eta abstinentzia sindromea ez da hain gogorra izango.

Gainera, min arinak tratatzeko ere erabili daiteke.

### **FENTANILO**

#### Ezaugarri farmakozinetikoak

Agonista opiaceo osoa da, morfina baino askoz potenteagoa. Liposolugarria da, NSZ-era sartzen da eta normalean bide transdermikorik administratzen da (partxeak), eragin sistemikoa eraginez. Normalean ez da arnas depresioa gertatzen baina gerta daiteke gaizki erabiliz gero.

#### Erabilgarritasun terapeutikoa

Analgesiko potentea da, anestesian erabiltzen da.

## **KODEINA**

### Ezaugarri farmakozinetikoak

- Bioerabilgarritasun handia (metiloa)
- Hesiak ondo zeharkatzen ditu
- $\mu$ -hartzaileekiko afinitatea morfina baino txikiagoa
- Potentzia eta eraginkortasun analgesiko txikiagoa
- NSZ gutxiago deprimitzen du
- Menpekotasunik ez

### Erabilgarritasun terapeutikoa

Eztul kontrakoa da, antitusigeno mpdura erabiltzen da. Gainera, min ertaina arintzeko erabiltzen da, AINE-ekin batera.

## **Dextropropoxifenoa**

Kodeinaren antzekoa da baina eragin luzegoa du. Min ertaina tratatzeko erabiltzen da

## **Loperamida**

mu hartzaileak kitzikatzen ditu hestean eta heste mugikortasuna moteldu egingo da. Beherakoen aurka erabiltzen da (antidiarreikoa).

## **Heroina**

Heroina ere hartzaile opiazeoen agonista osoa da, oso potentea, izan ere, oso liposolugarria da eta askoz azkarragoa da bere farmakozinetika.

## **Tramadol**

Analgesiko berriagoa da, kirurgia ondorengo mina tratatzeko erabiltzen dena. Eragin desiragaitz gutxi ditu.

## **2. $\mu$ -hartzaile opioidearen agonista partzialak**

## **Buprenofina**

$\mu$ -hartzaile opioidearen agonista partziala da, eta eraginkortasun txikia du. Hala ere, afinitate handia du , eta beraz, oso potentea da, erdibizi luzea baitu eta liposolugarria baita (mihi azpiko bidetik, partxeen bidez... administratzea ahalbidetuz).

Erabilgarritasun terapeutikoa: mina (ertaina) arintzeko.

### 3. Agonista-antagonista opiazeoak

#### **Pentazozina**

Agonista partziala da eta beraz agonista kontzentrazioak altuak direnean antagonista moduan jokatzen du.  $\mu$  antagonista eta K eta  $\delta$  agonista da.

Kontuz ibili behar da dosiekin, izan ere, dosi txikietan eragin analgesikoa lortzen da, morfinaren antzekoa, baina dosiak igotzean, eragin analgesikoa ez da gehitzen eta gainera arnas depresio ahula ager daiteke, aluzinazioak, amets gaiztoak...

Erabilgarritasun terapeutikoa: mina (ertaina) tratatzeko.

Eragin kaltegarriak:

- Arazo psikiatrikoak (paranoiak, aluzinazioak)
- Sedazioa, izerditu
- Kontuz:  $\mu$  agonistekin elkatzerakoan

### 4. Antagonista opiazeoak

#### **Naloxona/Naltrexona**

$\mu$ , K,  $\delta$  antagonistak dira. Naloxonak ekintza laburra du eta bide parenteraletik administratzen da. Naltrexonak ekintza luzea du eta aho bidetik administratzen da.

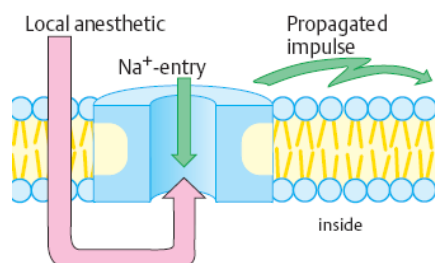
Gaindosi kasu gogorretan, modu akutuan administratzen da naloxona bide parenteraletik; eta naltrexoan menpekotasuna tratatzeko erabiltzen da.





## 6. Anestesiko lokalak

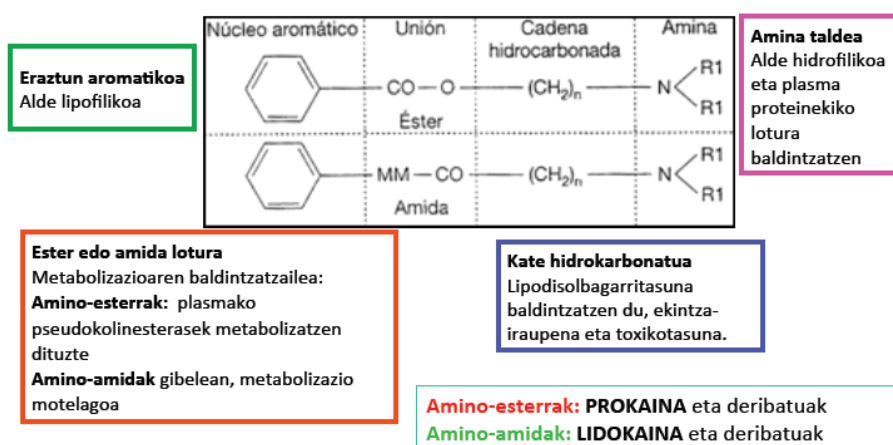
Era itzulgarrian nerbio-transmisioa blokeatzen duten farmakoak dira anestesiko lokalak. Bulkada nozizeptiboa ekiditzeko erabiltzen dira.



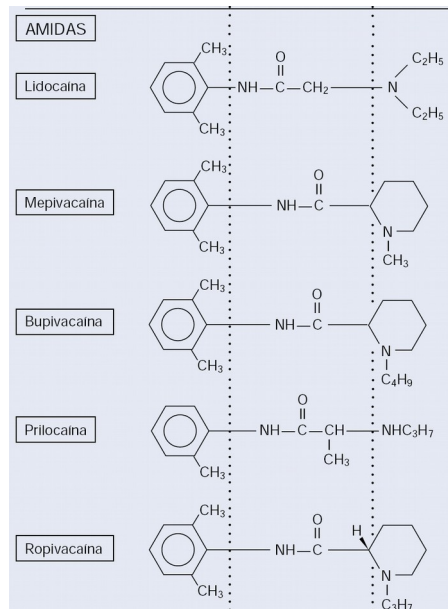
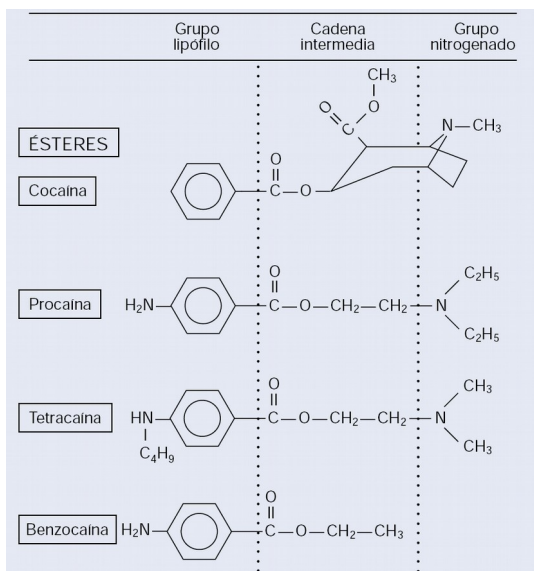
### Egitura kimikoa

Anestesiko lokal guztiek egitura kimiko bera dute, base ahulak dira. Konposatu anfipatikoak dira, alde hidrofobiko bat eta beste alde hidrofobiko bat dute, mutur batean eraztun aromatikoa dago alde hidrofobikoa duena eta beste aldean amina taldea, alde hidrofilikoa.

Aminoesterra edo aminoamida izan daiteke. Lotura horren arabera sailkatzen dira anestesiko lokal guztiak. Aminoesterrak prokaina eta deribatuak eta aminoaminak lidokaina eta deribatuak.



- **Aminoamidetan** kokaina da jatorria, **lidokaina, prilokaina, mepinakaina eta bupibakaina** kokainaren deribatuak dira. Amida talde bat dutenez metabolismoa gibelean gertatzen da. Beraz ekintza anestetiko handiagoa eta luzeagoa dute. Hipersentsibilitate erreakzioakoso gutxietan gertatzen dira eta ez dago sentikortasun gurutzaturik.
- **Aminoesterren** artean **prokaina, tetrakaina eta bentzokaina** daude. Hidrolisi azkarra jasaten dute esterasa plasmaticoak eraginda. Ekintza anestesikoa beraz ordu batekoa da eta erreakzio alergikoen arriskua dago.



## Farmakozinetika

Farmakozinetika aldetik anesiesiko lokal guztiak base ahulak dira, eta beraz, azidotasun konstanteak latentzia baldintzatuko du. Hau da, zenbat denbora igari behar den administratzen denetik eragin anestesikoa nabaritzeko. Zenbat eta handiagoa izan azidotasun konstantea orduan eta geldoagoa izango da eragina. Izan ere, horren arabera pHaren arabera aldatu egingo da.

Oso liposolugarria bada oso potentea da, dosi baxuagoetan eragin berdinak.

Liposolugarritasunak eta proteinekin loturak baldintzatuko dute eragin farmakologikoaren iraupena.

**Tabla 18-2** Características farmacológicas de los principales anestésicos locales

	Liposolubilidad	Potencia relativa	pKa	Comienzo de acción	Unión a proteínas (%)	Duración de la acción (min)
<i>Potencia baja y duración corta</i>						
Procaina	1	1	8,9	Lento	6	60-90
<i>Potencia y duración intermedias</i>						
Mepivacaína	2	2	7,6	Rápido	75	120-240
Prilocaina	2	2	7,7	Rápido	55	120-240
Lidocaína	3,6	2	7,7	Rápido	65	90-200
<i>Potencia alta y duración larga</i>						
Ametocaina (tetracaina)	80	8	8,6	Lento	80	180-600
Bupivacaína	30	8	8,1	Intermedio	95	180-600
Ropivacaína	3	8	8,0	Intermedio	94	180-600

Metabolismoa: bide ezberidnetatik metabolizatu daitezke:

- Esterrak: esterasak eta pseudokolinesterasak (odolean eta ehunetan). Beraz, esterrak banatzen diren bitartean metabolizatzen dira, azkarrago metabolizatuko dira amidak baino. Antikolinesterasikoak erabiltzerakoan kontuz ibili behar da (Alzheimer edo miastenia)
- Amidak: gibekeko metabolismoa (CYP450), beraz, gibekeko gutxiegitasunean dosiak jaitsi behar dira.

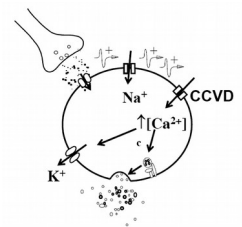
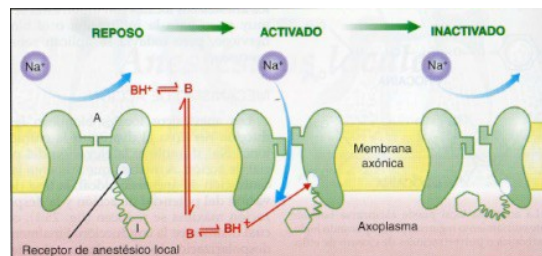
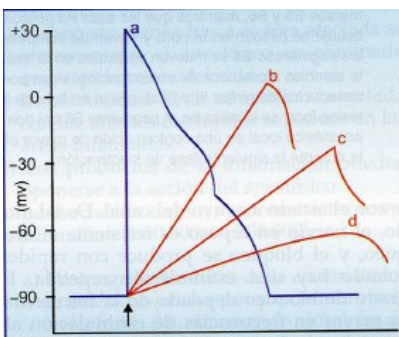
Guztiek HHE zeharkatzen dute. Giltzurrunen bidez iraitzi egiten da.

Askotan topikoki ematen dira eta basozkurtzaile batzuekin batera ematen dira, farmako horren banaketa sahiesteko, anestesia soilik leku horretan nahi delako, blokeo sinpatikoaren bidez, farmako anestesiko lokalek eragiten duten basozabalkuntza sahiesteko basozkurdura eragiten da adrenalinarekin bidez. Orduan, xurgatze sitemikoa murriztu eta ekintza lokala luzatzen du adrenalina.

## Ekintza mekansimoa

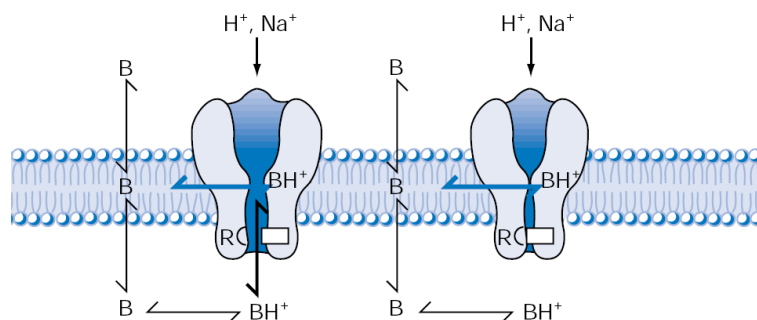
Anestesiko lokalek minaren transmisioa blokeatzen dute, nerbio bukaeretan boltai menpeko sodio erretenak blokeatuz, eta beraz mintz despolarizazioa ekiditen da zuntz nozizeptiboetan, minaren transmisioa blokeatuz.

Anestesiko lokalek, gainera, sodio menpeko erretenen blokeo berezi bat burutzen dute, erabileraren menpeko blokeoa. Hau da, blokeoa askoz handiagoa izango da erretenak irekita badaude. Anestesiko lokalaren frakzio bat ionizatu egingo da zitosolean, beraz, ezin izango du mintza zeharkatu, baina sodio erretena irekita badago, blokeoa eragiten duen lekura iritsi daiteke. Blokeoa eragiteko lekua erreten horren barruan dago, eta beraz ireki egin behar da erretena. Erretena irekita egongo da zuntz hori oso aktiboa dagoenean, hau da, mina hartzen denean zuntz horretan aktibitatea oso handia izango da eta boltai menpeko sodio kanalak etengabe zabaldu eta ixten da, beste erretenak baino askoz gehiago, modu honetan bertara joango dira anestesikoak, erraztasun handiagoz lotuko dira. Hau da erabileraren araberako blokeoa.



Farmako hauek mintza zeharkatu behar dute erretenari lotzeko alde zitoplasmaticoak.

- Molekula polarrek ( $BH^+$ ) toki aktibora sartzeko erretenean, hau irekita aurkitu behar dute.
- Molekula apolarrek ( $B$ ) zuzenean zeharkatzen dute mintza.



**Fig. 18-2** Interacción de los anestésicos locales con el canal de sodio. Los compuestos polares ( $BH^+$ ) para acceder al sitio activo en el interior del canal requieren que éste se encuentre abierto, mientras que los compuestos apolares ( $B$ ) lo hacen directamente a través de la membrana.

## Eragin farmakologikoak

1. **Eragin anestesikoa:** ekintza farmakologiko nagusia da, erabilera terapeutikoaren erantzulea. Sodio erretenen blokeoaren ondorioz anestesia lortzen da, baina sentikortasun galera orden batean gertatzen da: lehenengo mina galtzen da, ondoren hotza eta beroaren pertzeptzioa, ondoren ukimena eta azkenik presioa.

**Tabla 18-1** Clasificación de los nervios periféricos según el tamaño de las fibras y las propiedades fisiológicas\*

Clase de fibra	Subclase	Mielina	Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/seg)	Localización	Función	<i>Bloqueo-ordena</i>
A	α	+	6-22	70-120	Aferente y eferente de los músculos y las articulaciones	Motor y propiocepción	<b>4</b>
	β	+	5-12	30-70	Aferente de los músculos; tacto y presión	Tacto y presión	<b>3</b>
	γ	+	3-6	15-35	Eferente de o desde los husos musculares	Tono muscular	<b>3</b>
	δ	+	1-4	5-25	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y tacto	<b>2</b>
B		+	< 3	3-15	Simpático preganglionar	Funciones vegetativas diversas	<b>1</b>
C	sC	—	0,3-1,3	0,7-1,3	Simpático posganglionar	Funciones vegetativas diversas	<b>1</b>
	dyC	—	0,4-1,2	0,1-2,0	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y tacto	<b>1</b>

2. **Eragin zentralak:** kontzentrazio plasmatikoen menpekoak dira. Anestesia lokala lortzeko erabiltzen dira, baina eragin zentralak izan ditzazkete zain barneko bidetik ematen badira eta banaketa oso azkarra bada. Kontzentrazio altuak lortzen direnean NSZ-ean, eragin depresore bat dute (Na blokeoa burutzen baitute). Ondorioz, eragin konplexuak gertatzen dira: depresio orokorra eta kitzikapena (Goragaleak/Gorakadak, dardarak, konbultsioak, urduritasuna).

Kasu honetan ez da hori lortu nahi, eragin desiagaitza da.

3. **Eragin kardiobaskularrak:** dosi normaletan ez dira gertatzen eragin hauek, baina dosia nahikoa bada, depresore indartsuak dira, eragin zuznea dute sistema kardiobaskularrean. Uzkurtzeko gaitasuna, eroapena eta kitzikortasuna murrizten dira. Horregatik, antiaritmiko modura erabili daitezke (I motakoak) eta hipotentsio sakona eragin dezakete bena barneko bidetik administratzen badira (blokeo sinpatikoaren ondorioz).

## Eragin desiragaitzak

1. **Zentralak:** zorabioak, bertigo, ikusmen eta entzumen asaldurak, dardarak, giharretako faszikulazioak, koma, arnasketa-geldiketa eta heriotza.
2. **Kardiobaskularrak:** Bradikardia, hipotentsioa, aritmiak
3. **Lokalak:** mina, narritadura, asaldurak zainetan (infekzioak..)
4. **Hipersentikortasun erreakzioak:** batez ere ester motako anestesiko lokalekin. Urtikaria, azkura, dermatitsa, asma, shock anafilaktikoa
5. **Elkarrekintzak:**
  1. Bena barneko administrazioa ekidin behar da, eragin lokala lortu nahi baita
  2. Beta blokeatzaileek anestesiko lokalen metabolismoa atzeratzen dute
  3. Adrenalina erbailtzen da banaketa murrizteko eta eragin lokala bermatzeko, baina hainbat pazienteetan arriskutsua da: kardiopatia iskemikoa, aritmiak, tirotoxicosia eta

kontrolpean ez dagoen hipertentsio kasuetan. b-blokeatzaileak edo ADTak hartzen dituzten pazienteengan (adrenalinaren behartzea inhibitzen dutelako) ez da adrenalina behar.

4. Kontuz alergiak eragiten dituzten pertsonetan

### **Erbailgarritasun terapeutikoa**

1. **Kirurgian:** anestesia lokala sortzeko eta ebakuntza ondorengo min akutua arintzeko.
  2. **Analgesiko moduan:** min neuropatiko kroniko eta somatikoa arintzeko.
- **Anestesia lokal topikoa (azalekoa) :** odontologian adibidez *Lidokaina, tetrakaina*. Larruazalean, mukosetan eta zaurietan erabiltzen dira, pastak, gela, aerosol edo emultsioak erabiliz. Dosi altuak erabiltzen dira. Kontuz ibili dosiekin eta alergiekin (esterrek hipersentikortasun dosiak eragiten dituzte errepikatzean).
  - **Anestesia lokal infiltrazioz:** *Prokaina, lidokaina, prilokaina, mepibakaina, bupibakaina, etidokaina, ropibakaina, lebobupibakaina*. leku zehatz batean nerbio zehatz baten funtzionamendua blokeatzeko. Xiringapen zuzena egiten da egun periferikoetan, eta bena barnekoa izatekotan torniketez. Askotan basouzkurtzaile batekin erabiltzen administratzen dira (adrenalina).
  - **Anestesia lokal: Nerbio/enbor nerbiosoen blokeoa.** Zuzenean kokatzen da anestesia nerbio sare zehatz bat blokeatzeko. Xiringapen zehatza inportantea da eta askotan basouzkurtzaile batekin ematen da (adrenalina).
  - **Anestesia epidurala/espinala:** erditzean mina arintzeko



# 7. Anestesiko orokorrak

Anestesia orokorra oso garrantzitsua da eta izan da medikuntza arloan. Aintzinan anestesia gabe egiten ziren ebakuntzak eta 1845 urtean lehenengo anestesikoak garatu ziren, oxido nitrosoa erabiltzen zen (gas barregarria). 1846an eter erabileraren lehenengo erakustaldi publikoa egin zen.

Anestesia orokorra egoera kliniko berezia da, non ondorengo helburuak bilatzen diren:

- Konortearen galera itzulgarria (**hipnosia**), NSZ-aren depresioa.
- Sentsibilitatearen galera (**analgesia**), analgesiko opiazeoak erabiliz.
- Erreflexu neurobegetatiboak murriztu (bihotz maiztasuna...) eta horretarako neuroleptikoak erabiltzen dira.
- Aktibitate motorra murriztu (**erlaxazio muskularra**)

Anestesiko orokorrekin eragin hauek guztiak lortzen dira, ez da beharrezkoa analgesiko opiazeoak, neuroleptikoak eta erlaxagarri muskularrak erabiltzea. Baina oso farmako arriskutsuak dira, hilkorrak izan daitezke eta arriskua murrizteko, beste farmako batzuekin erabiltzen dira dosiak murriztu eta seguruagoak izateko.

Beraz, anestesia orokorrean ematen diren farmakoak **opioideak** (analgesia), **blokeatzaile neuromuskularrak**, **neuroleptikoak** eta **anestesiko orokorrak** erabiltzen dira.

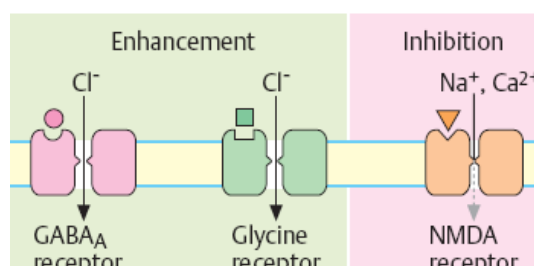
## Ekintza mekanismoa

Ez dakigu ondo zein den anestesiko orokorren ekintza mekanismoa.

1. Nagusia **teoria lipidikoa**, honen arabera liposolugarritasuna da propietate nagusia. Liposolugarritasuna handia bada oso potentea izango da eta anestesiko gogorra izango da. Izan ere, liposolugarriak direnez, mintzetako lipidoetan disolbatzen dira, mintz horien propietateak aldtuz eta kitzikortasuna jeisten dute.

Korrelazio ona ikusten da potentzia eta liposolugarritasunaren artean, proportzionalak dira, zenbat eta liposolugarriagoa izan, orduan eta potenteagoa izango da analgesikoa.

2. **Teoria berriak**: gaur egun beste mekanismo batzuk proposatu dira, maila molekularrean erabiltzen direnak. Badakigu analgesiko orokor batzuk GABA<sub>A</sub> hartzailak kitzikatzen dituztela, neurotransmisio gabaergikoa indartuz. Beste teoria batzuek diote NMDaren hartzailen blokeoa burutzen dutela, aminoazido kitzikatzailer nagusiaren (GLU) eragina blokeatuz eta neurotransmisio inahibitzailea faboratuz.



## Farmako anestesikoen ekintza mekanismoak:

- **Eragin depresorea: sedazioa eta konortearen galera.** Ekintza mekanismo bat edo besteen eraginez NSZ-aren depresioa gertatzen da, sedazioa eta konortearen galera eraginez. Eragin depresore bat izateko ondorengo egiturak daude inplikaturak: neurona kortikaletan, talamotik kortexera doazen proiektzioetan (sedazioa) eta eraketa erretikularretan (konorte galera). Beraz, hauen ekintza murriztuta badago azal dezakegu sedazioa eta konorte galera.
- **Zirkuito hipokanpaletan** eragin depresore bat agertzen bada, **amnesia** gertatzen da, amnesia antergradoa. Pazienteak ez du ebakuntza eta aurretik gertatu dena gogoratzen.
- **Mugiezintasuna** lortzen da. Bertan hainbat egitura inplikaturak: batetik, bizkarrezur mailan aurreko adarreko motoneuronak eta aferentzia sentsorial primarioak inhibituz eta bestetik behearazko proiektzio supraespinalen inhibizioaren bidez.

## Anestesiko orokorren orokortasunak

- Gaindosietan (dosi supraanestesikoetan) guztiak hilkorak dira.
- Farmakodinamiaren aldetik, eragin neurofisiologiko guztiak antzekoak dira (ketamina eta bentzodiazepinak izan ezik), farmako ezberdinen arteko ezberdintasuna ezaugarri farmakozientikoetan eta toxikotasunean dago.
- Guztiak depresio kardiobaskularra ergaiten dute eta lagundutako arnasketa beharrezkoa da.

Anestesiko orokorrak bi taldetan bereizten dira:

- Arnas bideetatik administratzen direnak: **oxido nitrikoa, halotanoa, enfluranoa, isofluranoa, desfluranoa, sebofluranoa**
- Bena barneko anestesikoak: **tiopental, etomidato, propofol, ketamina, bentzodiazepinak**

## ARNAS BIDEKO ANESTESIKOAK

Gasak edo likido lurrunkorrak dira, xurgapena difusio pasiboz gertatzen da, kontzentrazio gradientearen alde edo presio gradientearen alde; gasa presio partzial altuagoko eremutik presio partzial txikiagoko eremuetara mugitzen da. Normalean bena barneko anestesikoekin batera erabiltzen dira anesthesiaren "sakontasuna" mantentzeko. Izan ere, arnas bidez sartzen den anestesikoak oso azkar sartzen dira eta eragina oso azkarra da, baina aldi berean ere oso azkar desagertzen da eragin hori. Izan ere, ahalik eta dosi txikiena erabili behar da bena barneko bidez, hilkorra izan baitaiteke baina sakontasuna mantentzeko arnas bidetako erabiltzen da.

Anestesiko orokorra biriketako parenkimara iristen da, alboetatik odolera pasako da eta bertatik garunera, eta bertan kontzentrazio maila egokia lorzten denean anestesia gertatuko da. Orduan, farmako batzuk eman eta berehala eraginkorra den kontzentrazio maila lortzen da osolean eta gero mantendu egiten dira; baina beste batzuei, ordea, asko kostatzen zaie maila egokia hartzea.

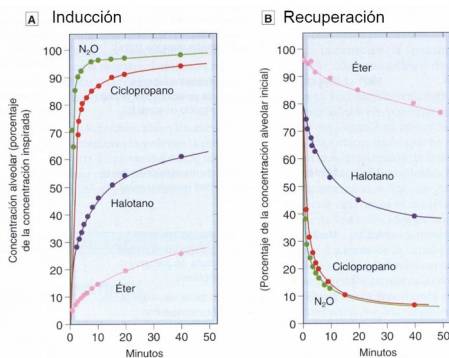


Horregatik liposolugarritasuna garrantzitsua da, lipidoetan disolbatzeko duten gaitasunarekin dago erlazionatuta.

Arnas bideetako anestesiakoetan bi ezaugarri hartu behar dira kontuan. Batetik, **abiadura**, anestesia lortzeko zenbat denbora behar den, eta bestetik **potentzia**, eragiten duen anestesia maila zenbatekoa den. Hauek azaltzeko bi propietate fisikokimiko beharrezkoak dira:

- a) **Indukzio eta errekupeazio abiadurak**: zenbat denbora igaro behar den anestesia gertatu arte eta eragina joan arte. odolean disolbagarritasuna neurtzen da. **Odolaren gas banaketa koefizientea** da parametro fisikokimikoa. Oelean eta eta egoera gaseosean diolbagarritasuna neurtzen da, anestesiakoa sartzeko arnas bidetik ematen denez, presio partzala kontrolatu daiteke. Odolean disolbagarritasuna handia bada, egoera gaseosoan presio partzial altua lortzeko denbora asko pasako da, odolean disolbagarritasuna txikia bada, ordea, eragina berehala agertuko da.

Izan ere, anestesiakoa odolera iristen denean, disolbatutako frakzioa eta frakzio gaseosoa orekan daude, eta soilik gas egoeran dagoen zatia pasatzen da garunera. Odol/gas banaketa koefizientea txikia bada, ez da ondo disolbatzen odolean, beraz, egoera gaseosoan daun frakzioa handiagoa izango da eta ondorioz eragina azkarragoa ziango da, gutxiago kostatuko baitzaio odoletik ehunetara pasatzea.

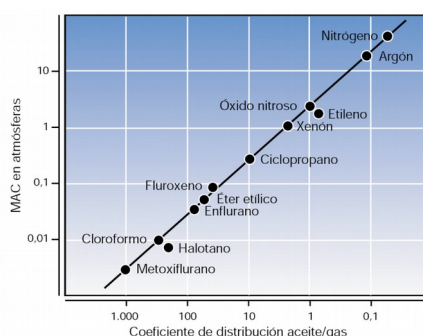


- Odola:gas banaketa koefiziente txikidun farmakoek indukzio eta errekupeazio arina lortzen dute (**Oxido nitrosoa eta desfluranoa**)
- Odola:gas banaketa koefiziente handidun farmakoek indukzio eta errekupeazio geldoa lortzen dute (**halotano**)

- b) **Potentzia** eragin anestesiakoa lortzeko behar den farmako dosiarekin erlazionatzen da. Bi parametro:

- a) Gantz ehunetan disolbagarritasuna edo liposolugarritasuna, **olio/gas banaketa koefizienteak** adierazten du. Liposolugarritasuna oso altua bada, oso erraz zeharkatuko du HHE eta gainontzeko mintzak. Beraz, potentzia handiagoa dute eta farmako dosi txikiak nahikoak dira eragina izateko. Abiaduraren alderantzizkoa da.

Liposolugarritasun handidun farmakoek (halotano) gorputzeko gantzetan gelditzen dira eta eragin atzeratuak ematen dituzte. Anestesiako halogenatu batzuk (halotano eta metoxiflurano) metabolizatu egiten dira, metabolito toxikoak sortuz eta gibel eta giltzurrun gutxiegitasuna eragiten dute.



b) Potentziarekin erlazionatutako bigarren parametroa **MAC (gutxieneko kontzentrazio albeolarra)** da, pazienteen %50ean estimulu kirurgiko batek eragindako erantzuna blokeatzen duen gutxieneko kontzentrazio albeolarra da. Hein batean parametro epidemiologiko bat da eta ehunekotan adierazten da. Zenbat eta MAC txikiagoa, farmakoa potenteagoa da. Birika nahasteam zenbat anestesiko dagoen adierazten du. Farmakoa potentea izan dadin 0,5-2 artean egotea gomendatzen da.

Batzuetan anestesiko azkarrak interesatzen zaizkigu, nahiz eta oso potenteak ez izan. Beste batzuetan potentzia beharrezkoa da. Horregatik, anestesiko desberdinak konbinatzen dira.

Olio/gas banaketa koefizientea altuagoa bada, potenteagoa da eta MAC balioa baxuagoa.

Farmakoa	Banaketa koefizientea		MAC (%v/v)	Indukzioa/errekuperazioa
	Odola:gas	Olio:gas		
Oxido nitrosoa	0.5	1.4	105	Azkarra
Éter	12.0	65	1.9	Geldoa
Halotano	2.3	244	0.75	Ertaina
Enflurano	1.9	98	1.68	Ertaina
Isoflurano	1.4	99	1.15	Ertaina
Desflurano	0.45	19	6.0	Azkarra
Seboflurano	0.68	47	2.0	Azkarra

### Oxido nitrosoa (N<sub>2</sub>O)

- Liposolugarritasuna oso txikia da, olio/ gas partizio koefizientea 1,4 da eta odola/gas banaketa koefizientea 0,5. Beraz, indukzio eta errekuperazio abiadurak oso azkarrak dira, izan ere, odol/gas banaketa koefizientea txikia da. Potentzia baxua du, MAC balio altua baitu (MAC = %105)
- Anestesikoa izateaz gain, eragin analgesikoa du. %20-ko kontzentrazioan 10 mg morfinak eragiten duen analgesia eragiten du.
- Anestesia osatzeko erabiltzen da klinikan, anesthesiaren sakontasuna mantentzeko, bena barneko anestesikoekin konbinatuz.
- Eragin kaltegarriak: erabilpen luzeetan, 6 ordu baino gehiago erabiltzen bada, mielodepresioa gertatu daiteke eta anemia megaloblastikoa garatu, izan ere, B12 bitaminaren oxidazioa bultzatzen du, beraz, B12 bitaminaren galera eta anemia megaloblastikoa garatu daiteke.

## Halotanoa

- Oxido nitrosoarekin alderatuz liposolugarritasuna handiagoa da: odol:gas banaketa koefizientea 2,3 da eta olio:gas banaketa koefizientea 224. Abiadura ertaina du eta potentzia handia du (MAC baxua, %0,75)
- Ez du propoetate analgesikorik.
- Bestalde, bronkozabalkuntza eragiten du eta ez du narritadurarik eragiten.
- Eragin kaltegarriak: gibel toxikotasuna da nagusia, izan ere, metabolito toxiko bat agertzen da (trifluoroazetiloa) eta gibekeko proteinetara lotu daiteke. Orduan, proteina trifluoroazetilatuaren aurako antigorputzak sor ditezke, erantzun autoimmune moduko bat garatuz, eta gibel eta giltzurrun toxikotasuna ager ditezke.

Hipertermia gaiztoa ere ager daiteke, arraroa da eta normalean blokeatzaile neuromuskularrekin eta anestesiko orokorrekin agertzen da. Gorputz tenperaturaren igoera handia gertatzen da, azidosi metabolikoa, konbultsioak... badirudi oinarri genetikoa duela, errianobinaren mutazioak daude eragin desiragaitz honen atzean.

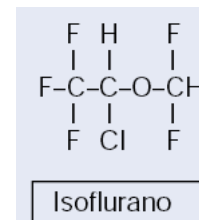
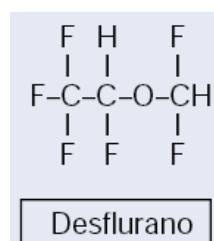
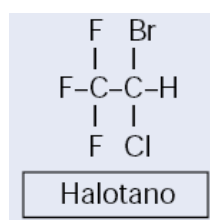
Beste eragin kaltegarriak: hipotentsioa, aritmia, arnas depresioa, umetokiaren erlaxazioa (obsterizian erabilgarritasuna txikiagoa da).

## Enfluranoa

- Liposolugarria da, odola:gas banaketa koefizientea 1,9 da eta olio:gas banaketa koefizientea 98, beraz, abiadura ertaina eta potentzia handia (MAC=%1,68) du, halotanoaren antzera.
- Eragin analgesikoa du
- Eragin desiragaitzak ditu eta horrek erabilera asko mugatzen du: hepatotoxikotasuna (halotanoak baino gutxiago), konbultsioak eta hipertermia gaiztoa.

## Isofluranoa

- Liposolugarria da, odola:gas banaketa koefizientea 1,4 eta olio:gas banaketa koefizientea 99 da. Beraz, abiadura ertaina eta potentzia handia du (MAC = %1,15).
- Eragin analgesikoa du
- Ez da hepatotoxikoa ez nefrotoxikoa, metabolismo gutxi pairatzen baitu eta ez ditu konbultsioak eragiten.
- Eragin desiragaitzak: hipotentsioa (oso basozabaltzailea baita), iskemia miokarikoaren arriskua handitzen du paziente koronarioengan eta hipertermia gaiztoa.



## Desfluranoa

- Liposolugarritasun txikiagoa du, odol:gas banaketa koefizientea 0,45 da eta olio:gas banaketa koefizientea 19 (aurrekoak baino txikiagoa). Beraz, ekintza azkarragoa du (kirurgia anbulatorioan) eta potentzia txikiagoa du aurrekoek baino (MAC = %6)
- Eragin analgesikoa du
- Ez da hepatotoxikoa ez nefrotoxikoa, metabolismo gutxi pairatzen baitu.
- Eragin desiragaitzak: arnas bdieko narritadura (eztula, bronkoespasma)

## Sebofluranoa

- Liposolugarriagoa da, odol:gas banaketa koefizientea 0,68 da eta olio:gas banaketa koefizientea 47. beraz, oso azkarra da eta potentzia handia du (MAC = %2).
- Eragin analgesikoa du
- Eragin desiragaitzak: hipertermia gaiztoa, nefrotoxikoa

**Tabla 28-3 Propiedades farmacológicas de los principales anestésicos inhalatorios, de interés en anestesia**

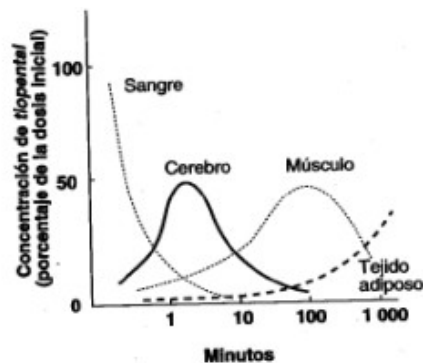
	Óxido nitroso	Halotano	Enflurano (etran)	Isoflurano (forano)	Sevoflurano	Desflurano
MAC (%)	105	0,75	1,68	1,15	2,0	6,0
Coeficiente de distribución lípido/aire	1,4	244	98	99	47,2	19,0
Coeficiente de distribución sangre/aire	0,47	2,3	1,9	1,4	0,68	0,45
Facilidad de inducción	Buena	Buena	Buena	Buena	Muy buena	Muy buena
Recuperación de anestesia	Rápida	Rápida	Rápida	Rápida	Muy rápida	Muy rápida
Posibilidad de intubación	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se puede llegar a la IV etapa	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Analgesia	Buena	Escasa	Muy buena	Muy buena	Muy buena	Buena
Estimulación de secreciones	No	Escasa	No	Escasa	Escasa	Sí, laringospasmo
Ventilación	Deprime	Deprime, taquipnea	Deprime	Deprime	Deprime	Deprime
Hipotensión	Ligera	Frecuente, grave	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Contractilidad cardíaca	No	Deprime	Deprime	No	No	No
Arritmias	Escasa	Sensibiliza a las catecolaminas	Escasa	No	No	No
Toxicidad tisular	No	Hepática	Hepática	No	No	No
Relajación abdominal	Escasa	Regular	Buena	Muy buena	Muy buena	Muy buena
Es inflamable	No	No	No	No	No	No

## BENA BARNEKO ANESTESIKOAK

- Zuzenean odolera doazenez, arnasbidekoak baino azkarragoak dira, ez baitago xurgapenik.
- Anestesiaren **indukzioa** lortzeko erabiltzen dira, oso azkar lortzen da, 20-30 segundutan lorzen da eragin anestesikoa.
- Anestesia mantentzeko arnas bideko anestesiakoekin konbinatzen dira.
- Oso arriskutsuak dira

### Tiopental

- Barbiturikoa da, beraz, GABA A hartzailletan lotzen da, zuzenean aktibatuz.
- Oso liposolugarria da, beraz, eragin arina eta iraupen laburra du, 10-20 segundutan eragina lortzen da eta 10 minutu irauten du. Gantz ehunean metatzen da eta ez du eragin analgesikorik. Horregatik, **indukziorako** erabiltzen da.
- Indize terapeutikoa estua da, beraz, dosi anestesiko eta depresio kardiobaskularraren dosia oso gertu daude.
- Eragin desiragaitza arnas depresioa da eta oso kotuz ibili behar da.

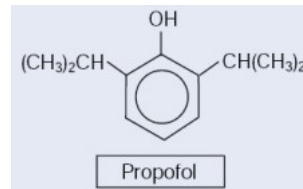


### Etomidatoa

- Hipnotikoa da, eta eragin azkar eta laburra du (tiopentalaren antzekoa), **indukziorako** erabiltzen da.
- Aurrekoarekin alderatuz indize terapeutikoa zabalagoa da.
- Ez da analgesikoa
- Eragin desiragaitzak: mugimendu mioklonikoak (bentzodiazepinekin batera), goragale eta gorakoak eta denbora luzez erabiltzen bada giltzurrun gaineko depresioa eragiten du, izan ere, 11-beta hidroxilasaren blokeoa eragiten du giltzurrun gaineko depresioa eraginez eta orduan aldosterona eta kortisolaren kontzentrazio plasmáticoak gutxitzen dira.

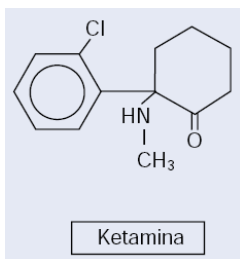
## Propofol

- Metabolizazioa azkarra da eta errekupeazioa arina da, ez dago ajerk ez goragalerik.
- Eragin azkar eta laburra du, tiopentalaren antzera.
- Erabilgarritasuna: kirurgia anbulatorioan eta anesthesiaren **mantenu fasean**.
- Eragin kaltegarriak: hipotentsioa eta bradikardia.



## Ketamina

- Anestesia “**disoziatiboa**” eragiten du: zentzumen galera (analgesia), anmesia, mugikrotasun eza, konorte galerarik ez.



- Indukzioa 2-5 minututan eragiten du.
- Eragin desiragaitzak: erreakzio psikomiketikoak esnatzean (haluzinazioak, disfuriak...) horregatik kalean droga bezala hartzen da.

## Bentzodiazepinak (*Diazepam, midazolam*)

- Eragin hipnotikoa, erlaxazio muskularra, amnesia anterogradioa.
- Ez dira analgesikoak
- Eragin kaltegarriak: arnas depresioa (arina).

# 8. Farmako antiepileptikoak

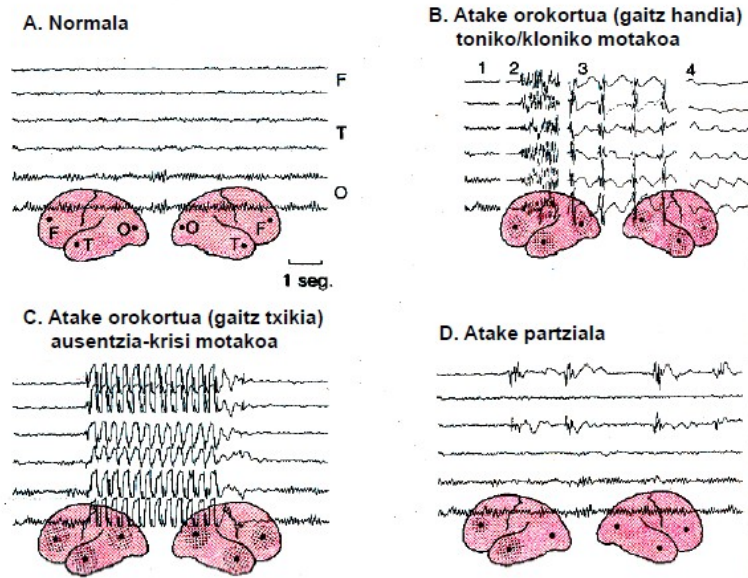
Etiologia ezberdinetako gaitz kronikoa da epilepsia; ez dakigu ondo zein den etiologia, arrazoi ezberdinak egon litezke: infekzio bat, traumatismo bat...

Neurona batzuen deskarga paroxistikoa gertatzen da, oso azkarra, euren aktibitatea pizten da bat batean eta oso gogorra da. Horren ondorioz agertzen da sintomatologia.

Seinale kliniko bereizgarriena krisi epileptikoa da, konbultsioak edo beste forma batzuk izan daitezkeena. Deskarga primarioaren garuneko lokalizazioaren arabera, hau da, deskarga paroxistikoa hori non gertatzen denaren arabera sintomatologia ezberdina ziango da: kortex motorrean agertzen bada konbultsioak agertzen dira, hipotalamoan deskarga autonomo periferikoa eta eraketa erretikularrean gertatzen bada deskarga konortearen galera gertatuko da.

Tratamendu farmakologikoa eraginkorra da baina bakarrik deskarga paroxistikoa horiek kontrolpean mantentzeko; ez baitakigu zein den etiologia. Pazienteen %70ean kontrolpean mantentzen dira krisiak. Hala ere, farmako antiepileptikoen eragin kaltegarri ugari eragiten dituzte eta kronikoki erabiltzen direnez, kontuz ibili behar da.

Bi epilepsia mota: epilepsia orokortua, non garun osoa dagoen inplikaturik; hau da, deskarga paroxistikoa garuneko gune zehatz batean gertatzen da baina ondoren garun osoa hedatzen da, konbultsioak, konorte galera eta deskarga autonomo periferikoa eraginez. Bestetik, krisi epileptiko parztailetan soilik garuneko gune batzuk daude inplikaturik eta gunearen arabera sintomatologia ezberdina da. Aldi berean, krisi partzial horiek sinpleak edo konplexuak izan daitezke, konortearen galera gertatzen denaren arabera.



## Krisi epileptikoen sailkapena

- **Orokortua:** garuneko leku zehatz batean hasi eta garun osoa hedatzen da, koadro kliniko konplexu bat eraginez. Orduan, pazienteak konortea galtzen du eta konbultsioak agertzen dira. Lau motako krisi orokor bereizten dira: toniko-klonikoak (*Le grand Mal*), tonikoak, klonikoak eta mioklonikoak.
  - Hauen artean **toniko-klonikoa edo “Le Grand Mal”** da nagusiena. Bertan aldi tonikoa eta klinikoa bereizten dira, lehenengo aldi tonikoa muskuluen zurruntasuna eta ondoren aldi klonikoa deskargak agertzen dira, konbultsioak, alegia eta miokloniak ere agertzen dira.
  - Krisi mioklonikoetan muskulu ezberdinen deskargak gertatzen dira.

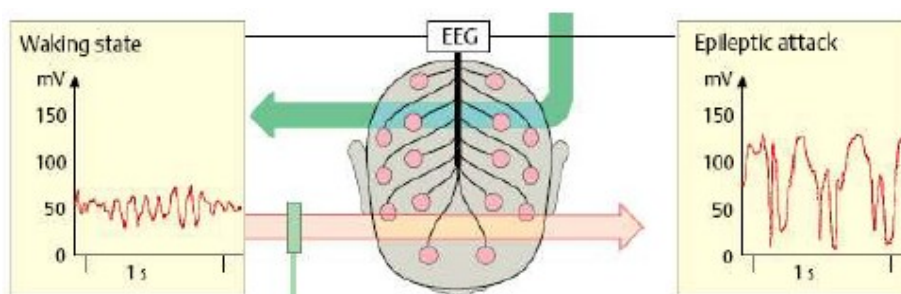
Gainera, talde honen barruan beste bi kasu berezi daude: ausentziak (“*Le petit mal*”) eta *Status epilepticus*. Ausentzietan sintomatologia ez da hain harrigarria, pazienteak egiten ari zen ekintza egiteari uzten dio eta geldi geratzen da, baina ez du konortea galtzen. Kasu honetan, lehenengo deskarga primarioa talamoko neuronetan gertatzen da, zehazki bide talamokortikalean. Hau garrantzitsua da, badakigulako talamoko neurona horien funtzionamenduan kaltzio erretan berezi batzuek (T motakoak) hartzen dutela parte, eta tratamendu farmakologikoan iturri terapeutikoa izan daitezke.

*Status epilepticus* egoera kliniko arriskutsua da, krisi toniko-klonikoetan agertzen dena, etengabeko krisia da eta hilkorra izan daiteke egoera hori.

- **Partzialak:** garuneko gune zehatz batzuk daude inplikaturik, baina ez garun osoa. Beraz, sintomatologia ezberdina da afektaturiko gunearen arabera. Krisi partzialak bi taldeetan sailkatzen dira:
  - **Sinpleak:** garuneko gune zehatz batean gertatzen da eta ez da konortea galtzen, segun eta zein den garuneko inplikaturiko gunea koadro kliniko ezberdina da.
  - **Konplexuak:** konortea galtzen da, izan ere, garuneko gune zehatz batean gertatzen da deskarga paroxitiko eta gune erretikularrera hedatzen da, konortea galera eraginez.

## Etiopatogenia

Ez dakigu zein den kausa, baina entzefalogrametan ikusten da zer gertatzen den. Neuronen deskarga paroxitiko gertatzen da, neuronan gehiegizko kitzikortasuna. Bi aukera daude transmisio GABAergikoa (inhibitzailea) gutxitua egotea edo transmisio glutamatergikoa (kitzikatzailea) handituta.





# FARMAKO ANTIEPILEPTIKOAK

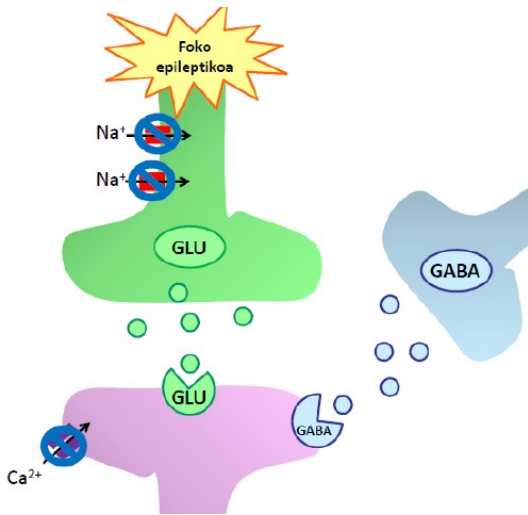
## Antiepileptikoen ekintza mekanismoak

- Ioi erretenen blokeoa (boltai menepeko Na eta Ca erretenak), neurona batzuen aktibitatea murrizteko.
- Sistema GABAergikoa indartu
- Neurotransmisio glutamatergikoa inhibitu

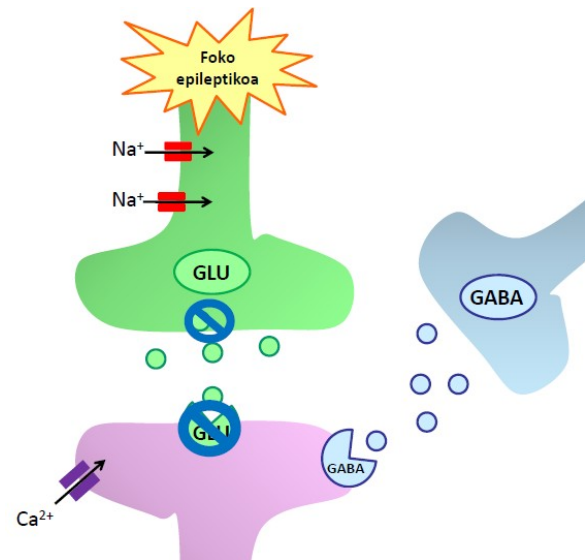
Edozein kasutan, farmako hauek guztiak konbultsio kontrako farmakoak dira, sintomak arintzeko erabiltzen dira.

### 1. Neuronen kitzikapenean inplikaturako ioi erretenen inhibizioa

Bi motatako boltai menepeko kanalak inhibitu daitezke, biak ekintza potentzialaren transmisioan inplikaturakoak: Na edo Ca erretenak.



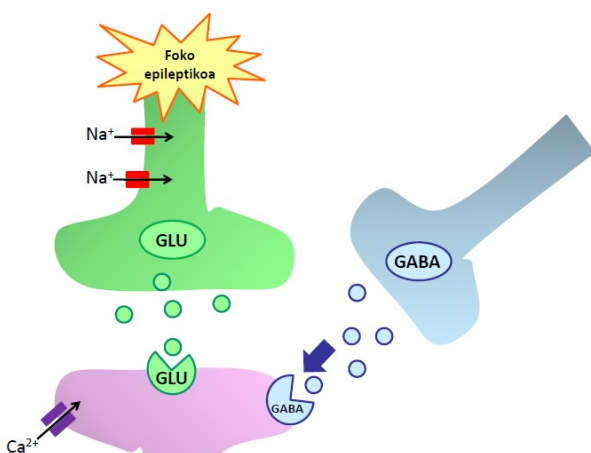
- Boltai menepeko sodio kanalen inhibitzaileak: *fenitoina*, *karbamazepina* eta *azido balproatoa* edo *balproikoa*
- Boltai menepeko kaltzio erretenen inhibitzaileak: *etosuximida* ausentzia krisietarako.



### 2. Neurotransmisio kitzikagarriaren inhibizioa

- Glutamatoaren askapenaren inhibizioa: *Lamotrigina*
- Glutamatoaren hartzaileen antagonismoa: *Topiramato*

### 3. GABA-k sortutako inhibizioaren potentziazioa



- Agonista GABergikoak: *Benzodiazepinak* (*diazepam*, *klonazepam*) eta *barbiturikoak* (*fenobarbital*, *primidona*)

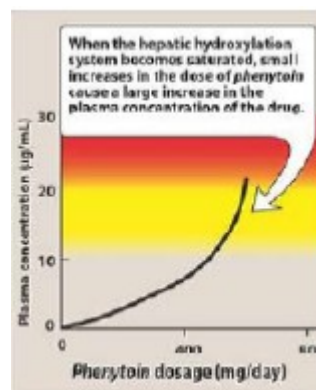
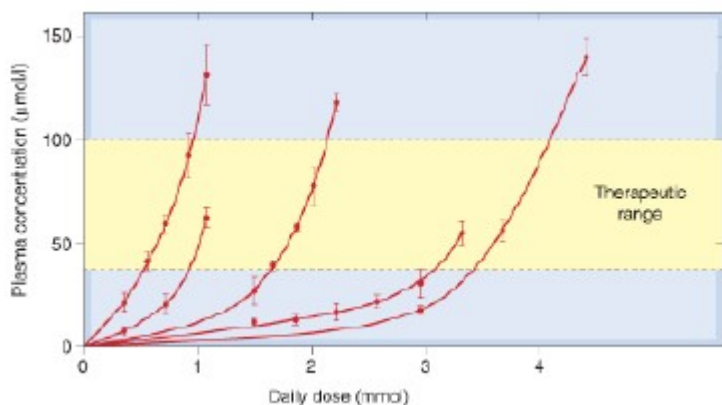
Farmako antiepileptikoen sailkapena eraginkrotasun klinikoaren arabera

1. **Espektro zabalekoak:** ia krisi guztietan dira erabilgarriak. *Fenitoina, Azido Balproikoa, Karbamazepina, Fenobarbital*
2. **Erabilera mugatukoak:** soilik egoera kliniko batzuetan dira erabilgarriak. *Etosuximida, bentzodiazepinak*
3. **Berriak:** berriagoak direnez gutxiago erabiltzen dira. *Lamotrigina, topiramato...*

## 1) Espektro zabaleko antiepileptikoak

### Fenitoina

- Ekintza mekanismoa: Boltai menpeko sodio kanalen blokeoa, modu honetan ekintza potentziala blokeatzen da.
- Erabilera terapeutikoa: Krisi toniko kloniko orokortuetan eta partzialetan, baina ez da hain erabilgarria ausentzia krisietan.
- Farmakozinetika. Bere metabolismoa saturagarria da, tarte terapeutikoa oso estua da (40-100µg/L) eta bere metabolismoa oso azkar asetzen da. Beraz, saturatzen bada, momentu horretan kontzentrazio plasmatikoen igoera gogorra gertatzen da eta arriskutsua izan daiteke. Horregatik monitorizatu egin behar dira kintzentazio plasmatikokoak
- Eragin desirgaitzak: alde ona da ez dala sedagarria, bai hainbat eragin desirgaitz ditu:
  - Eragin kaltegarri ugariak: NSZean ataxia, bertigoak, ikusmen nahasia (dosi menpekoak), urdail hesteko asaldurak (ohikoenak), hiperplasia gingibala, hirsutismoa, hipersentikortasun erreakzioak, sindrome fetala.
  - Elkarrekintza farmakologikoak: farmako batzuek Fenitoinaren metabolismoa handitzen edo murrizten dute. Indukzio entzimatikoa (P450 bidezkoa) gertatzen da antisorgailuekin, ahozko antikoagulatzaileekin, ziklosporinarekin, kortikoideekin, L-doparekin eta metadonarekin. Orduan, metabolismoa handitzen da eta ez da eraginkorra izango tratamendua.



### **Azido balproikoa**

- Ekintza mekanismoa: batetik, boltai meneko sodio kanalak blokeatzen ditu, ekintza potentzialaren sorkuntza blokeatuz. Gainera, GABA kontzentrazioa handitzen du, sintesia bultzatu eta desgradazioa murriztuz, beraz, neurotransmisio inhibitzailea handitzen du.
- Erabilera: krisi guztietan erabiltzen da (espekro zabalekoa da) eta mioklonikoetan erabilgarriena da, eta ausentzia klinikoan ez haibeste.
- Eragin desiragaitzak: "jasangarriak" dira eragin hauek: urdail hestekoak, NES-ean, hiperandrogenismoa, gibel toxikotasuna eta asaldura hematologikoak arraroak dira.
- Beste erabilerak: analgesikoa (min neuropatikoan eta migrañan) eta antimaniakoa

### **Karbamazepina**

- Ekintza mekanismoa: Boltai menpeko Na kanalen blokeoa, eta dosi altuetan boltai menpeko kaltzio erretenen blokeoa ere. Maiztasun hendaiko deskarga errepikakorrak inhibitzen ditu krisi hedapena blokeatuz.
- Erabilera terapeutikoa: krisi toniko kloniko orokrotuetane ta partzialetan. Ausentzia krisietan ez dira erabilgarriak.
- Eragin desiragaitzak:
  - "Jasangarriak": neurologikoak (dosi altuetan), hipersentikortasun erreakzioak (exantemak %5-15), gibekeko toxikotasuna.
  - Elkarrekintza farmakologikoak: Autoindukzio entzimatikoa eragin dezakete, bere metabolismoa bultzatzen dutenez, tolerantzia moduko bat agertuko da, eta dosi altuagoak beharko dira.
  - Sindrome fetala
- Beste erabilerak: analgesikoa (trigeminoaren neuralgian...), antimaniakoa, gaitz bipolarrak (aldi depresiboa prebenitzeko), etanolak eragindako abstinentzia sindromea.

### **Fenobarbital**

- Ekintza luzeko barbiturikoa da, GABA/Cl hartzailletan lotu eta hauen potentziazioa eragiten du, NSZ-eko inhibitzailea da.
- Erabilera terapeutikoa: la krisi guztietan erabili daiteke baina bigarren auekrako farmakoa da. Umeengan ere erabilgarria da sukarrak eragindako konbultsioetan, konbultsio errepikakorretan eta jaioberriengan. Ausentzia krisietan ez da erabilgarria.
- Eragin desiragaitzak: sedagarria, gaindosi hilgarriak, jasangarritasuna tolerantzia eta medekotasun farmakologikoa eragiten du, eta ondoren abstinentzia sindromea. Beste batzuk: anemia megaloblastikoa, asaldura kognitiboak (ikasteko gaitasuna umeengan), sindrome fetala. Elkarrekintza farmakologikoak: indukzio entzimatikoa.

**Primidona** potentzia txikiagoko farmako analogoa da. Profarmakoa da, hare metabolismoaren bidez fenobarbitala eta feniletilamionamida metabolitoak sortzen dira. Karbamazepina eta fenitoinarekin batra administratzen da dosiak jeisteko.

## 2) Erabilera mugatutako antiepileptikoak

### ***Etosuximida***

- Ekintza mekanismoa:  $\text{Ca}^{2+}$  erretenen blokeoa , T motako korranteak eragiten dituztenak zirkuito bereizietan (talamoan)
- Erabilera terapeutikoa: Auentzietan bakarrik, non deskarga paroxisitikoa gertatzen den talamoan
- Eragin desiragaitz gutxi ditu: urdail hestekoak, sedazioa eta batzuetan konbultsio toniko kloniko orokortuak.

### ***Benzodiazepinak: diazepam, klonazepam, lorazepam, klobazam***

- Ekintza mekanismoa: GABA/Cl erretenen potentziazioa eragiten dute, GABAren afinitatea handituz.
- Erabilera terapeutikoa: *status epilepticusean* erabiltzen dira, non krisia kontrolpean mantendu behar den arriskutsua izan baitaiteke.
- Diazepam zeinbarnetik dministratzen da eta eragin azkarra (1-2 min) eta laburra (15-30 min) du. Konbultsioak kontrolpean dauden bitartean eragin luzeago antiepileptikoak administratzen dira (adibidez, fenitoina, fenobarbital)
- Eragin desirgaitzak: sedazioa, gaindosi hilgarriak, jasankortasuna, menpekotasuna, abstinentsia, asaldura kognitiboak (ikasteko gaitasuna murrizten da umeengan). Desegokiak dira tratamendu kronikoetarako.

## 3) Antiepileptiko berriak

Orokortasunak:

- Espektrio zabalekoak bezain eraginkorrak dira
- Entzima hepatikoetan ez dute eraginik
- Elkarrekintza gutxi dituzte
- Profil toxikologikoa hobea da

Berriak direnez kontuz beren erabilerekin, bigarren aukerakoak dira lamotrigina izan ezik.

### **Lamotrigina eta topiramao**

- Ekintza mekanismoa: Boltai menpeko sodio kanalen blokeoa. Baina gainera:
  - Lamotriginak glutamatoaren akapenaren jeitsiera eragiten du
  - Topiramatoak GABA A harztaileen potentziazioa eragiten du, eta AMPA (glutamatoaren harztaileak) blokeoa eragin.
- Erabilera terapeutikoa: espektro zabalekoak dira, eta krisi mistoetan lamotrigina erabilgarria da. Epilepsia errefraktarioetan ere erabilgarriak dira (bakarrik edo politerapian)
- Arazoak: neurologikoak, elkarrekintzak.

### **Gabapentina eta tiagabina**

- Ekintza mekanismoa:
  - GABA berxurgapenaren blokeoa eragiten du, NT horren kontzentrazioak handituko dira.
  - Gabapentinak, gainera, mekainsimoa odno ezagutzen ez den arren, sintesia bultzatzen du.
- Erabilera terapeutikoa: krisi partzial errefraktarioetan eta min neuropatikoan (Gabapentina)
- Arazoak: neurologikoak

Bigabatrinak GABA tansmainarsren blokeoa ergaiten du.

### **Sindrome fetala**

Antiepileptiko gehienek eragin teratogenikoak dituzte, sindrome fetala eragiten dute, ezagunena fenitoinak eragindakoa da, eta batez ere politerapian eta antiepileptiko dosi altuetan gertatzen da. Malformazioak eragiten dituzte, espina bifida ergaiten dute. Ondorioz: aurpegiko malformazioak, hatz malformazioak, adimen atzerapena eta kardiopatiak eragiten dituzte haurraren.

### **Mistenia Gravis**

Beste asaldira neurologiko bat da, asaldura motorra da. Etiologia ez da ezaguna, baina badakigu erantzun autoimune bat gertatzen dela, non harztaile nikotinkoen kontrako antigorputzak sortzen diren eta horren ondorioz, hasieran betazalak erortzen dira eta muskuluak ahultzen doaz.

Tratamendua immunokentzaileak eta azetilkolnesterasaren inhibitzaileak.



# 9. Asaldura neurodegeneratiboen farmakologia I: Parkinson gaixotasuna

Parkinsona nerbio sistema zentralaren gaixotasun neurodegeneratiboa da. 1817an deskribatu zuen lehenengo aldiz Londreseko James Parkinson fisikariak.

Sintomatologiaren arabera diagnostikatzen da: zurruntasun muskularra, dardarak atsedenean, jarrera anormaltasuna, aurpegi espresioaren eza eta nahitako mugimenduen gutxipena. Gainera, asaldura kognitiboak ere agertzen dira asaldura motorrez gain.

## PARKINSON GAIXOTASUNA

Badakigu zer gertatzen den, baina etiologia ezezaguna da, ez dakigu zergatik gertatzen den.

### Substratu patologikoa

- Neurona dopaminergikoen galera gertatzen da *substantia nigra*
- Beste neurotransmisio sistemen aldaketak: 5-HT (serotonergikoa), NA (noradrenergikoa).
- Ondorio neurokimikoak: dopaminaren defizita *estriatum*-ean, hau da, substantia nigratik estriatamera doazen neuronak galtzen badira, *estriatum*ean dopamina gutxipena gertatzen da.

### Ebidentzia neuropatologikoa

Azterketa fisiopatologikoetan **Lewy gorputzak** agertzen dira, alfa-sinukleinaren agregatuak, inklusio zitoplasmatiko modura. Gainera, alfa-sinukleinarekin batera ubikitina eta neurofilamentuko proteinak agertzen dira inklusio zitoplasmatiko horietan.

**Tratamendu farmakologikoa** sintomatikoa da, ez da kausa deuseztatzen, sintomak hobetze aldera erabiltzen da farmakologikoa.

### Etiologia

Etiologia ezezaguna den arren, kasu batzuetan badadue arrazoiak:

- **Jatorri familiarra:** akatsak daude hainbat proteina ekoizten dituzten geneetan:
  - **Alfa sinukleinaren** genetari akatsak gertatzen direnean: proteina hori besikula aurre-sinaptikoen berzikapen prozesuetan inplikaturik dago, eta akatsen bat badago, dopamina ez da metatuko besikula aurre-sinaptikoetan, zitosolean metatuko da, metabolizatu egingo da eta erradikal askeak sortuko dira. Ondorioz, neurotoxikotasunaren bidez neurona dopaminergiko horiek hil egingo dira. Alfa sinukleinak funtzio fisiologiko bat betetzen du eta ondare genetiko horretan akatsen bat badago gene horretan, neurona dopaminergikoen galera gertatzen da.
  - Beste kasu batzuetan, akatsa gerta daiteke **parkinaren** genetari. Parkina inplikaturik dago zelula barneko proteinen degradazio bideetan, eta parkinak bere funtzioa

betetzen ez duenean, proteinak ez dira degradatuko eta neruona dopaminergikoak hil daitezke, parkinson gaixotausna garatuz.

- Azken kasu batzuetan, **dardarinaren** geneetan dago akatsa. Dardarinak funtzio metabolikoak ditu, proteinaren metabolismoan. Ikusi da probalentzia alua dagoela Gipuzkoan beste probintzia batzuekin alderatuz.
- **Kanpoko arrazoiak:**
  - Ingurugiroko toxikoak: toxina batzuek ere eragin dezakete parkinson gaixotauna: **MPTP**. Ikusi zen drogazale batzuek heroína hartu zutela toxina hori zutena eta parkinson gaxiotasun gogor bat garatu zuten. MPTP metabolizatu egiten da B motako monoaminoxidasaren bidez, eta bide horretan MPTP+ erradikal aske bat sortzen da, dopaminaren garraiatzaileak harrapatzen dituena. Ondorioz, neurona dopaminergikoetan erradikal aske hori metatuko da, neurona horien heriotza eragien eta parkinson gaixotasuna garatuz.
  - Esposizio iraunkorra pestizidekin eta herbizidekin
- **Arrazoi endogenoak:** zelula dopaminergikoen galera gerta daiteke jaiotza ondoren edo mikrotraumatismo eta infekzioek eraginda.
- **Parkinson iatrogenikoa:** farmakoek eragindako Parkinson gaixotasuna, adibidez, neulerleptikoak hartzen direnean, izan ere, eskizofrenian neurotransmisio dopaminergikoa blokeatzen da (bide neruokortikalean) eta bide nigroestriatalean blokeatzen denean Parkinsona gatutzen da.

Ondorioa beti da dopamina eskasia *estriatumean*.

Beraz, helburu terapeutikoa gongoil basaletan sistema dopaminergiko eta kolinergikoaren arteko desoreka zuzentzea da. Izan ere, normalean estriatumean neurona gantzatsuak dira nagusienak (dopaminergikoak), beste eremu bat inerbatzen dutenak, kortex motorrera aterako dira proiektzio batzuk eta hauen funtzionamendua kontrolpean dago. Kontrol horretan inplikaturik daude inerbazio ezberdinak, nagusienak inerbazio dopaminergikoa (substanzia nigratik datorrena) eta estriatum bertako interneurona batzuk, kolinergikoak. Beraz, inerbazio dopaminergiko eta kolinergiko hori integratu eta horren arabera kontrol motorra egiten da.

Parkinsonen, *substanzia nigratik* datorren inerbazioa gutxitzen denez, hipoaktibitate dopaminergikoa eta hiperaktibitate kolinergikoa gertatzen da estriatumean. Tratamenduaren bidez hori konpontzen saiatzen da hainbat moutan:

- Hipoaktibitate dopaminergikoa zuzentzeko dopamina maila igotzea edo dopamina hartzaileak kitzikatzea
- Hiperaktibitate kolinergikoa zuzentzeko azetilkolina hartzaileak blokeatzea.



## PARKINSONAREN TRATAMENDUA

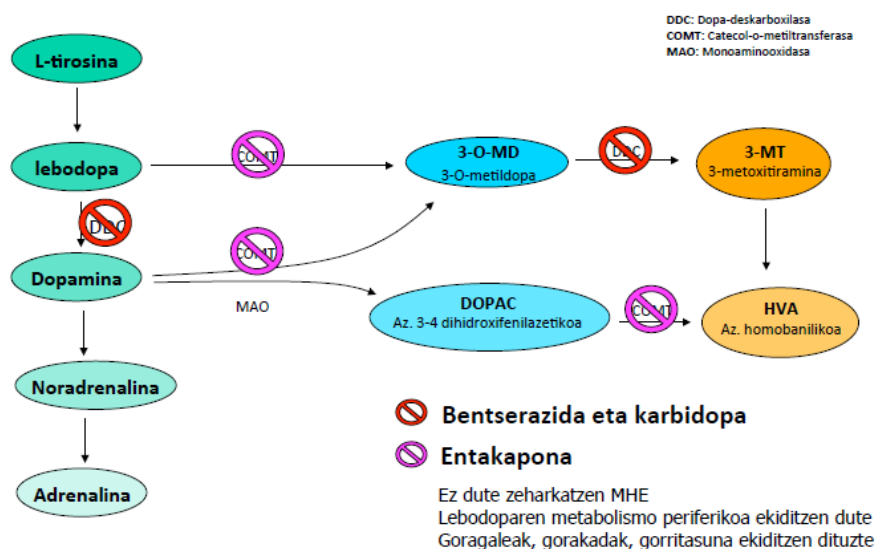
1. Neurotransmisio dopaminergikoa handitzen duten farmakoak: *Levodopa eta agonista dopaminergikoak (Ropirinol, Bromokriptina, Pergolida)*.
2. Neurotransmisio kolinergikoa txikitzen dutena farmakoak: *farmako antikolinergikoak (biperideno)*
3. Beste farmako batzuk: *Selegilina, Amantadina*

### 1. Neurotransmisio dopaminergikoa berreskuratzea

#### Levodopa

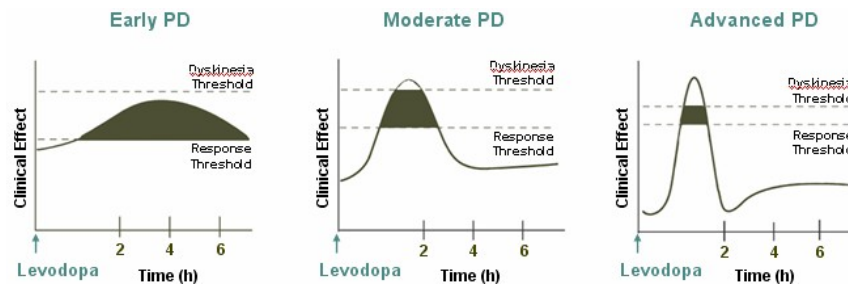
Dopaminaren aintzindari metabolikoa da, bertatik dopamina, NA eta adrenalina sintetizatzen dira. Dopamina zuzenean ez da ematen dopaminak ez duelako hesi hematoentzefalikoa zeharkatzen. Levodopak hesi hematoentzefalikoa zeharkatzen du. Baina metabolismo periferikoa oso handia da eta Levodopa dopamina bihurtuko da perferian eta ez du HHE zeharkatuko, horregatik Levodopa beti administratzen da dopamina deskarboxilasaren inhibitzaileekin (*Karbidopa* edo *Bentserazida*) edo katekol metiltransferasaren inhibitzaileekin (*entakopona*).

Farmako hauen bidez metabolismo periferikoa gutxitzen da, baina ez da guztiz deuseztatzen. Horregatik metabolismo periferiko horren ondorioz hainbat ergain desiragaitz ikusten dira: okadak (oka zentruan D2 hartzaileen kitzikapenagatik), takikardia (bihotzean alfa2 hartzaileen kitzikapena) eta hipotentsioa.



Formulazio komertzialak badaude prestatuta zuzenean levodopa eta inhibitzaile batekin.

Levodopa farmako eraginkorra da parkinsonaren sintomatologia tratatzeko, normltasun motorea beste farmakoek baino hobeto berreskuratzen du (zurruntasuna eta hipozinesia). Baina denbora pasa ahala eraginkortasun galera gertatzen da, beraz tratamendu hau eraginkorra izango da lehenengo 5 urteetan.



## Eragin desiragaitzak

- **Metabolismo periferikoa:** Eragin hauek metabolismo periferikoaren ondorioz gertatzen dira: goragaleak eta groakadak (dopaminaren hartzailen kitzikapenagatik eria postreman), hipotentsio ortostatikoa (dopaminak garun enborrean), takikardia (estimulazio beta adrenergikoa).
- **Asaldura psikiatrikoak:** aktibitate dopaminergikoaren handipenagatik eria postreman: amets oso biziak, desorientazioa, loezina, aluzinazioak, maniak, paranoia, hipersexualitatea, desorientazio espaziala eta tenporala, psikosia (eskizofrenia eta brote psikiatrikoak).
- **Asaldura motorrak:** lehenengo bost urteak igaro ondoren. on-off egoerak agertzen dira, izan ere, geroz eta gehiago behar da kanpoko administrazioa. Hasieran neurona dopaminergikoen galera gertatzen denean, sintomatologia motorra agertu eta levodopa eman ondoren dopamina mailak igo eta sintomatologia motorrak kontrolatzen dira, baina gaixotasun neurodegeneratiboa denez, neuronak hiltzen jarraituko dute eta iritsiko da momentu bat non ez den neurona nahikoa izango behar den dopamina metatzeko eta berriro agertuko dira sintomatologia motorrak. Dopamina bilteiratzeko gaitzuna galtzen da.
- Bost urte igaro ondoren **diskinesiak**. Nahigabeko mugimenduak (tikak, keinuak, gorputz adarretako mugimenduak).

## **Agonista dopaminegikoak**

Zekale aintotik lortutako farmakoak dira (*Claviceps purpurea*). Ergotikoak edo ez-ergotikoak izan daitezke. Erdibizi plasma $\delta$ koa levodoparena baino luzeagoa da eta estimulazio dopaminergiko jarraitua eragiten dute. Hasieran monoterapian erabiltzen dira, levodoparekin sortzen diren eragin desiragaitzak atzeratzeko. Aho bidez edo luarruzal azpiko bidez administratzen dira. Levodopa baino garestiagoak dira.

- **Ergotikoak:** *Bromokriptina, Pergolida, Lisurida*
- **Ez-ergotikoak:** *Ropirinol, Apomorfina, Pramipexol, Rotigotina*

## Ekintza mekanismoa

Agonista dopaminergiko zuzenak dira, hartzaila dopaminergikoetan eragiten dute. Orokorrean D2 hartzailak kitzikatzen dituzte, baina batzuek D1 eta D2-erikiko afinitatea dute. Eraginkorrek dira gaixotasunaren edozein egoeran (adibidez bukara sinaptiko nigroestriatalak galdu arren)

## Erabilera

- Tratamendu goiztiarrean geroko zailtasunak prebenitzeko lebodopa amdinstratu baino lehen. Fluktuazio motorren eta diszinesien agerpena atzeratzen dute.
- Monoterapian lebodoparen erabilera atzeratzeko. Horregatik hainbat faktore hartu behar dira kontuan, adibidez, adina. Izan ere, pazienten gazteengan erabiltzen dira, adinekoengan asaldura neuropsikiatrikoak eragiten baitituzte. Eraginkortasuna lebodoparena baino txikiagoa da.
- lebodopa + agonistak monoterapia eraginkorra ez denean

## Eragin desiragaitzak

Zuzenean hartzaile doapminergikoak kitzikatzen dituztenez eragin desiragaitzak gogorragoak dira.

- Goragaleak eta okadak: maiztasun handian gertatzen dira lehenengo dosiarekin, D2 kitzikatzegatik area postreman eta urdailean. Aldi baterako eraginak dira eta janaria hartu ondoren gutxitzen dira.
- Hipotentsio ortostatikoa: batez ere agonista ergotikoekin gertatzen da. Sodioa eta likidoak dituen jan neurriekin eta konpresio galtzerdiekin hobetzen da. Farmakoterapia: 9-alfa-fluorocortisola edo fludrocortisona
- Asaldura neuropsikiatrikoak: psikosiaren arriskua handitzen da.

## **2. Neurotransmisio kolinergikoaren blokeoa**

### ***Biperidona***

Farmako antimuskarinikoa da, ekintza antiparkinsoniano eskasa du baina zurruntasuna, jarrera eta dardara hobetzen dira.

Eragin desiragaitz ugarditu: aho lehortasuna, ikusmen lausoa, gernu erretentzioa, oroimenaren galera, aluzinazioak, nahastea, batzuetan lebodopak eragindako diszinesiak okerrarazten ditu.

65 urte baino gehiago duten pazienteetan ez erabili asaldura kognitiboen arriskua askoz handiagoa delako.

### 3. Beste farmako batzuk

#### ***Selegilina***

Monoaminoxidasa B inhibitzailea da. Antidepresiboa da, baina parkinson gaxiotasunean erabilgarria da. "gazta erreakzioa" eragin dezake, tiramina duten janariekin (ardo, garagardo eta gazta) ezin dira hartu krisi hipertentsiboa gerta daitekelako

B motako monoaminoxidasaren inhiibitzailea da. MAO bi isoforma daude; printzipioz biek metabolizatzen dute dopamina, baina B motako isoforma gehiago espresatzen da neurona dopaminergikoetan, beraz, isoforma honen blokeoa nabariagoa izango da neurona dopaminergikoetan besteetan abino.

#### ***Amantadina***

Antibiriko bat da, *influenza* tratatzeko. NMDA antagonista ez lehiakorra da, dopaminaren jariaketa bultzatzen du eta entsegu klinikoetan ikusi da erabilgarria izan daitekeela parkison gaixotasuna tratatzeko, diskinesiak tratatzeko.

Eragin desirgaiatzak: haluzinazioak, ikusmen lausoa, begi lehortasuna...

NMDA glutamatoaren hartzaile nagusia da, neurotransmisio kitzikatzailea jeisten da.

# 10. Asaldura neurodegeneratiboen farmakologia II: Alzheimer gaixotasunaren farmakologia

Alzheimer gaixotasun neurodegeneratiboa da, ez dago guztiz sendatzen duen tratamendurik eta ez dakigu etiologia zein den ere. Farmakoen bidez gaixotasuna atzeratzen saiatzen da, baina azkenean ezinezkoa da ekiditea. Txertoak ikerketan daude.

## ALZHEIMER GAIXOTASUNA

Alzheimer dementzia mota bat da, OMS-en arabera: "Garun gaixotasunak eragindako sindromea da, normalean kroniko edo progresibo izaera duena, non hainbat funtzio kortikaletan gabeziak dauden, gaixoaren eguneroko bizitzan eraginez". Alzheimer maiztasun handieneko dementzia da.

Gaixotasun hau zehartzearekin erlazionatutako gaixotasun neurodegeneratiboa da, prebalentzia aldakorra da adinaren arabera: 65-69 urteen artean biztanleriaren %1ak pairatzen du, 90 urtera arte %32-38ak eta 95 urte edo gehiagoko pazienteetan %40-50ak.

Kalkuluaren arabera, gaur egun 20000 pertsona inguruk dute gaixotasun hau Euskadin. Aurreikuspenen arabera, kopuru hori handitu egingo da datozen urteetan, bizi itxaropena pixkanaka goruntz egiten baitu.

### Sintomak

- Asaldura kognitiboak: haluzinazioak, eldarnioak, gezurrezko ezagutzak, memoriaren, arretaren, orientazioaren eta abarren asaldurak
- Jokabidearen asaldurak: agresibitatea, noraezean ibiltzea, objektuak ezkutatzea eta galtzea
- Emozio egoera: lehenengo aldietan, dementziak depresioarekin eta/ edo antsietatearekin batera gertatzen dira maiz, eta horrek zenbait jarduera egitea oztopa dezake
- Funtzio betearazleak: ekintzak egiteko eta planifikatzeko zailtasunak
- Lo egiteko arazoak

### Arrisku faktoreak

- Ondare genetikoak zerikusia dauka, eta gazteengan agertzen bada, ondare genetikoaren rola askoz garrantzitsua da. Deskribatu diren aldaketa genetikoaren artean, hainbat mutazio deskribatu dira gene batzuetan: APP (Amiloidearen proteina kodetzen duena) eta PS-1 eta PS-2 geneetan (presenilinarene geneak).
- Traumatismo kraneoentzefaliko gogor baten ondoren Alzheimer izateko arriskua handitzen da.
- Alkohola gehiegi hartzea
- Down sindromea lehenengo mailako ahaideetan

- Narritadura kognitibo atina (eguneroko aktibitateetan ez eragin larrik)
- Depresioa
- Gaixotasun kardiobaskularrak
- Diabetesa

### Gaixotasunaren faseak

Sintomatologia lau aldi ezberdinetan agertzen da:

1. **I Fasea:** ez da oso adierazgarria. Oroimen "lapsus" txikiak ditu, zerbait izendatzeko hitz egokia aurkitu ezinik egoten da, eta hurbileko inguruarekiko eta bere gauza pertsonalei buruz gero eta interes gutxiago edukiko du
2. **II Fasea:** memoriaren galera nabarmenagoa da ezen familia berehala konturatzen baita, Pazienteak duda-muda handiak dauzka erantzunak emateko, desorientatua ibiltzen da, zitak eta familiako urtebetetzeak, adibidez, oso maiz ahazten zaizkio
3. **III: Fasea:** Nortasunaren desintegrazioa erabatekoa da. Ia erabat desorientatua dago pertsonetikiko, denborarekiko eta espaziorrekiko, Berarekin elkarrizketa normala mantentzea ia ezinezkoa da eta Noraezean ibili ohi da, ilunabar aldera bereziki.
4. **IV Fasea:** Hondamena mentala eta fisikoa oso nabarmena da. Gaixoa ez da ibiltzeko gai ere, Komunikatzeko gaitasuna erabat galtzen du, Ez ditu bere senideak ere ezagutzen, Hesteetako eta maskuriko kontrola sarritan galtzen du eta Pazienteari janaria ahora eman behar izaten zaio

### Aurkikuntza patologikoak

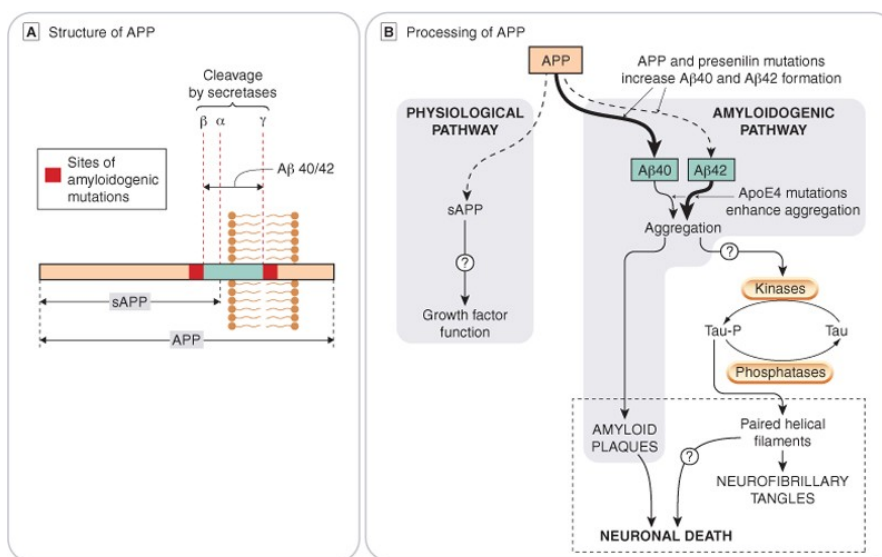
Aurkikuntza patologiko batzuk oso bereizkagarriak dira, soilik Alzheimer gaixotasunean duade:

- a) **Anatomikoak:** Post mortem azterketetan, ondoreno ezaugarriak ikusi izan dira garunean, maila makroskopikoan:
  - Pisua, garun bolumena eta kortexaren lodieraren gutxipena
  - Zirkunboluzioaren arteko eremua handia
  - Zimurren sakontasuna handitzen da
  - Garun bentrikuluen zabalkuntza simetrikoa
- b) **Mikroskopikoak:** neuronetan aldaketak ikusten dira:
  - Neuronen galera hainbat tokitan: **Hipokanpoan, Meynert nukleo basalean**, kortex tenporo-parietalean, Kortex frontalean, Locus coeruleusean, Substantzia innominatan. Horregatik agertzen dira asaldura kognitiboak.
  - Gainontzeko neuronetan asaldura patologikoak ikusten dira: neuronen eta dendriten atrofia eta horrekin batera garuneko konexio sinaptikoen gutxipena.
  - Glia zelulen kopuru eta tamainaren handipena. Ez da ezaguna degenerazio prozesuari aurre egiteko gorputzaren erantzun bat den edo ez; baina neurodegenerazioaren adierazle da.

Ondorengo ezaugarri histologikoak soilik Alzheimer gaixotasunean:

- **Xafla senilak:** proteina beta amiloideen metaketak dira, agregatuak. Neuronen arteko eremuetan agertzen dira, zelulaz kanpoko metaketak dira.
- **Haril neurofibrilarrak:** zelula barneko metaketak dira, neuronen zitosolean agertzen direnak, tau proteinaz osatutakoak. Disolbaezinak dira.

Honekin erlazionatuta, hipotesiak daude: Beta-amiloide proteinaren plakak alzheimerra dutenen garunean agertzen dira. Baina orain arte ez zegoen argi proteina-plakak gaixotasunaren erantzule diren edo gaixotasunaren ondorioz sortzen diren. Saguekin egindako ikerketa batean, zalantza hori argitu dute zientzialariek. Proteina plakek garuneko zelulak hondatzen dituztela ikusi dute. Saguak mutatu dituzte, garunean beta-amiloide proteinaren plakak sor ditzaten. Plakak sortu eta bi asteren buruan, neuronak progresiboki kaltetzen hasten dira.



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Hipotesi nagusia hipotesi **biokimikoa** da. APP-aren metabolismoan akatsa. APP mintzetan dagoen proteina da eta hiru entzimen bidez metabolizatu daiteke: alfa, beta eta gamma sekretasak eta bakoitzak zati ezberdinetan mozten du APP proteina. Alfa sekretasak metabolizatzen duenean APPa, molekula moztu eta zati disolbagarriak lortzen dira; baina beta eta gamma sekretasaren bidez metabolizatzen denean, zati txikiak sortu daitezke, pisu ezberdinetako beta amiloide proteinak, APPa zen gunetan mozten dutenaren arabera.

Beraz, bi bide ezberdin daude: bide fisiologikoa eta bide amiloideogenikoa. Bide fisiologikoa garun normalean gertatzen da eta alfa sekretasak hartzen du parte, APP disolbagarria sortuz eta honek hazkuntza faktore moduan jokatzen du, inplikaturik dago dendriten hazkuntzan, etab. Bestalde, bide amiloideogenikoa beta eta gamma sekretasak daude inplikaturik eta hauen metabolismoaren ondorioz beta amiloide peptido txikiak sortzen dira, pisu ezberdinetakoak. 42 kD-eko amiloide zatiek agregatzeko joera dute eta metaketa horiek xafla senilak sortzen dituzte. Ez dakigu zehazki zein den ekintza mekanismoa, baina badakigu metaketa horiek neuronan heriotza eragin dezaketela; eta bestetik jakina da metaketa horrek kinasa ezberdinen aktibazioa eragiten dutela. Kinasa horietako batzuek tau proteinak fosforilatzen dituzte; eta fosforilatzen direnean, mikrotubuluetatik askatu eta zitosolean hauspeatzen dira, haril neurofibrilarrak sortuz. Hauek toxikoak dira eta neurona horren heriotza eragiten dute.

APPaz gain, **presenilina genean** ere arazoak gerta ditezke. Gene horretan mutazioak gertatzen badira, sortzen diren proteinetan akatsak daude eta proteina horren metabolismoa batez ere beta eta gamma sekretasaren bidez gertatuko da. Hau da, mutazio horrek bide amiloidogenikoa faboratzen dute, gaixotasun honen garapena faboratuz. Gamma sekretasa konplexu makromolekular bat da, osagai ezberdinez eratutakoa, horien artean presenilina, mintz arteko proteina. Beraz, presenilina horretan mutazio bat gertatzen bada, gamma sekretasaren aktibitatea handitzen da, bide amiloidogenikoa faboratuz; ondorioz xalfa senilak eratzen dira eta neuronen heriotza gertatzen da.

Txertoak garatzen saiatzen ari dira, adibidez beta eta gamma sekretasen aurkako antigorputzak.

- c) **Biokimikoak:** maila biokimikoan ikusten da neurona kolinergikoen galera selektibo bat gertatzen dela, hau da, gehien hiltzen diren neuronak kolinergikoak dira, eta ondorioz, azetilkolina sistema afektatuta dago. Orduan hartzaille kolinergikoak (M2 eta nikotinkoak) galtzen dira kortexean, hipokanpoan eta estriatumean. Beraz, neurotransmisio kolinergikoa faboratzen bada farmakoen bidez baliteke hobetzea. Gaur egungo helburu terapuetiko nagusia neurotransmisio kolinergikoa faboratzea da.



## FARMAKOAK

Nagusiki azetilcolinesterasaren inhibitzaileak erabiltzen dira, askatutako azetilcolinaren erdibitza handitzen dutenak bukaera kolinergikoetan. Modu honetan asaldura kognitiboak atzeratzea lortzen da baina ez dira sahiesten, amaieran agertuko dira. Paziente guztietan ez dira erabilgarriak.

### ***Takrina***

- Inhibitzaile ez-selektiboa (azetilcolinesterasa periferiko eta zentrala blokeatu) eta itzulgarria. Erdibitza txikia du (6 ordu)
- Sintoma kognitiboen hobekuntza ikusten da, baina eragin desirgaiatz larriak eragiten ditu. Horregatik kontrolpean erabili behar da (gibeleko toxikotasuna eta nefrotoxikotasuna).

### ***Donepezilo***

- Inhibitzaile selektiboa eta itzulgarria
- Takrinaren profila terapeutikoa du eta erdibizi luzeagoarekin (24 ordu, dosi bat egunero)
- Sintoma kognitiboen hobekuntza eragiten du eta ez du gibeleko toxikotasunik eragiten.

### ***Ribastigmina***

- Inhibitzaile selektiboa eta itzulezina
- Eragin desiragaitz gastrointestinalak dosi altuekin

### ***Galantamina***

- Inhibitzaile selektiboa eta itzulgarria
- Sintoma kognitiboen hobekuntza, baina eragin desiragaitz gastrointestinalak dosi altuekin

### ***Memantina***

- NMDA hartzaileen agonista partziala da, batez ere neurotransmisio inhibitzailea indartuko da.
- Oroimen galerak atzeratzen ditu
- Eragin desiragaitz gutxi ditu (urduritasuna).



# 11. Farmakomenpekotasuna

Farmakomenpekotasuna eta adikzioa ez dira gauza bera, drogazaletasuna farmakomenpekotasun bat da azken finean.

Farmakomenpekotasunean koadro kliniko bat garatzen da farmako bat kronikoki hartzen denean, adibidez, heroina behin hartzeagatik ez da mendekotasunik garatzen, kronikoki hartu behar da. Eragin akutuek, beraz, ez dute ondo azaltzen zer gertatzen den mendekotasunean, eragin akutuaren mantenuak azaltzen du hori.

Zelulen egokitzapen prozesu baten ondorioz agertzen da farmakomenpekotasuna. Bi motatakoa izan daiteke: menpekotasun fisikoa eta psikikoa (MP), baina sailkapen hau desagertzen ari da, biak baitaude inplikaturak.

- Menpekotasun fisikoan tolerantziaren agerpena (menpekotasuna eragiten duten droga guztiekin gertatzen da) eta abstinentzia sindrome baten agerpena (kronikoki hartu ondoren droga bat batean uztean agertzen den koadro klinikoa) gertatzen da.
- Menpekotasun psikikoa, OMS-en arabera portaeraren asaldura bat da, non pertsonak substantzia baten kontsumoaren kontrola galtzen duen. Substantziaren kontsumoa konpulsiboa izaten da eta beste beharren aurrean lehentasuna bihurtzen da. Menpekotasun Psikikoa sortzen duten substantzia denek ezauagri komunak dituzte, sari efektuak dituzte, plazerra sortzen dute eta horregatik eragiten dute menpekotasun psikiko hori, porteraren asaldura hori, alegia.

Farmako guztiek sortzen dute farmakomenpekotasuna, adibidez bular anginaren nitroglicerina menpekotasuna sortzen du eta bat batean tratamendua uzten bada, bular angina gogor bat agertuko da eta bihotzeko bat gerta daiteke. Hau da, gaixotasun kronikoetan farmakoa beharrezkoa da, hau kentzen bada arriskutsua izan daiteke eta gorputzak farmako hori behar du osasuntsu egoteko.

Baina guztiek ez dute eragiten portaeraren asaldura hori (bular angina duen gaixoa ez da aterako gauean nitroglicerina bila, baina heroinak bai eragiten du menpekotasun hori).

Kontzeptu batzuk:

- **Craving:** kontrol gabeko kontsumo desira
- **Relapse:** berrerortzeak, abstinentzia sindromea igaro ondoren berriro kontsumitzen da.
- **Abstinentzia:** hartzea etetean agertzen den klinika.
- **Tolerantzia:** substantziak eragindako eraginaren murrizketa
- **Sentsibilizazioa:** eraginaren mailaren igoera, erantzun farmakologikoa handitzen da.

## Menpekotasunaren ezaugarri nagusiak

- Desira bizia (craving) eta kontsumo konpultsiboa
- Kontsumoa kontrolpean mantentzeko gaitasuna galdu giten da, eta ondorio txarrak ezagutu arren mantendu egiten da.
- Tolerantziaren garapena eta droga hartzeari uztean abstinentzia sindromearen agerpena
- Droga utzi ondoren berrerortzearen arriskua oso handia da. Kontsumitu barik urte batzuk meanda ere, berrerortzearen erriskuak handia izaten jarraitzen du.

## Neurobiologia (psikologia eta portaera zientzien oinarrizko hastapenak)

Gaur egun esaten da menpekotasunea dagoenean ikasketa prozesu txarrak gertatzen direla, hau da, droga hartzen ikasten da eta behin ikasita oso gogorra da eta behin finkatuta ikaste forma horrek kontsumitzera bultzatzen du.

Bi ikasteko modu daude:

- **Baldintzapen eraginkorra edo instrumentala (Skinner):** oinarrizko ikaste forma da non portaera bat eta errefortzu bat elkartzen diren. Hau da, oinarrizko ikasten forma da gizaki eta animalietan gertatzen direlako eta modu honetan portaera bat izaten duenean horren truke jaso duen saria plazereroa da, adibidez, palanka bat sakatu eta janaria lortzen bada, portaera horrek (palanka sakatzea) saria du (janaria). Ikaste modu honetan bi osagai daude:
  - **Errefortzu positiboa:** estimulu atsegingarria da, zeinek errefortzu estimuluaren agerpena eragin zuen portaera errepikatzeko probabilitatea handitzen den. Egoera normal batean plazerra edo euforia sentiarazten duen errefortzua da.
  - **Sari sistema:** portaera baten ondorioz barneko egoera atsegingarriaren sorkuntza (errefortzu positiboa) baimentzen duen sistema. Saria ondo nabaritzeko.
- **Baldintzapen klasikoa edo Pavlovianoa (Pavlov):** oinarrizko ikaste forma bat da, non estimulu neutro bat eta erantzun erreflexua (baldintzatu gabeko erantzuna) pizten duen errefortzu estimulu bat elkartzen diren. Estimulu askoziazioak estimulu neutroa baldintzatutako estimulu bilakatzen du. Horren ondorioz, estimulu neutroak berez erantzun erreflexuaren antzeko erantzuna piztu dezake (baldintzatutako erantzuna). Testuinguruari buruzko ikasketa da, estimulu errefortzu bat hartu zeinek erantzun erreflexu bat eragiten duen. Adibidez haragi zati bat erakusten denean txakur bati listu jariaketa eragiten du; ondoren, estimulu neutro bat hartu (kanpai baten soinua, zeinek ez duen erreflexurik eragiten) eta estimulu neutro horen ondoren erreflexu estimulua (haragia erakustea) erakusten bazaio behin eta berriz errepikatuz, denbora baten ondoren soilik estimulu neutroa erabiliz (kanpaia) erantzun erreflexua ikusten da (listu jariaketa).

Hau drogekin ere gertatzen da. Drogazale batek heroina hartzen ikasten du eta plazerra sentitu du, portaera ikasi du. Gainera, testuingurua ere ikasi du, hau da, non, noiz, nola eta norekin kontsumitzen duen. Beraz, adibidez heroina hartzeari uzten zaionean, urte batzuk igaro ondoren berriro testuinguru berdinean jarriz gero, horrek bultzatu dezake berriro kontsumitzera, testuingurua neutroa da baina zuzenean erantzun erreflexua pizten du.

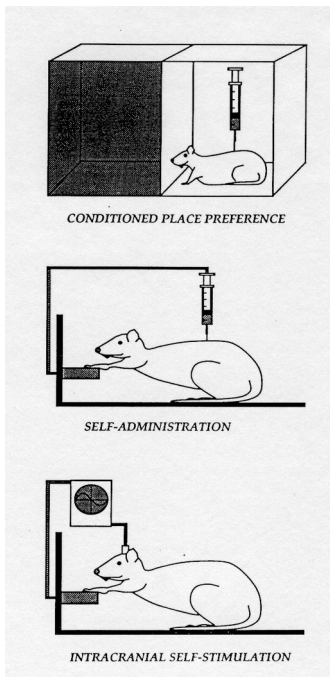
Bi ikaste forma hauek drogekin era patologikoan gertatzen dira. Gure gorputzeko sari sistemak egoera normaletan edo errefortzu naturaletan errefortzu batzuk bultzatzeko sortzen dira, batez ere janariarekin eta harrean sexualetan, biziraupenerako beharrezkoak direnak. Beraz, sari sistema hauek espeziearen biziraupena bermatzeko modu bat dira. Baina drogekin modu patologikoan gertatzen da, biziraupenerako beharrezko moduan hartzen dute drogen kontsumoa, lehentasunez jokatzeko modu drogen aurrean.

Motibazio egoera ezberdinak sortzen dira estimuluen arabera. Motibazio guztiak batu egiten dira portaera bat ordenatzeko eta helburua lortzeko. Baina gizakietan kortexak kontziente egiten da portera hori eta kontrolpean mantentzen ditu portaera horiek. Baina lehentasun gogora bilakatu bada drogen kontsumoa kortexak duen portaeraren kontrola guztiz deuseztatzen da.

## Animalia ereduak

Ikerkuntza munduan asko ikertu izan da animaliekin zer gertatzen den drogazaletasunean.

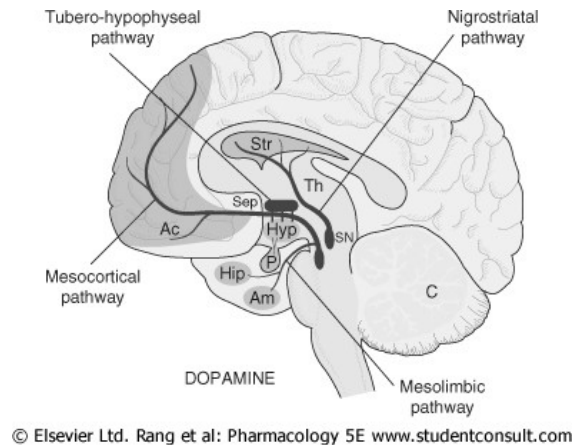
1. Kutxa handi bat dago non bi esparru dauden eta animalia leku batetik bestera igarotzen da. Orduan, farmakoa leku zehatz batean ematen zaio. Leku horretan egoteko animalia jeneratzen da, izan ere, ikasi du leku horretan dagoenean saria jasoko duela. Beraz, konposatu horiek errefortzu propietateak dituzte portara konpulsibo hori eragiteko. Leku horretan ematen duen denbora aztertzen da. Baldintzapen klasikoan oinarritutako ereduak.



2. Baldintzatutako lekuko zaletasuna dago, bi esparru ezberdinetan batean animaliak droga jasotzen du eta bestean seruma eta neurtzen da zenbat denbora eman duen animaliak droga dagoen esparruan. Horrek testuinguruaren garrantziari buruzko informazioa ematen du.
2. Animaliak palanka bat sakatu ondoren farmakoa jasotzen du (lurrazalpeko bidetik edo garun barneko bidetik). Autoadministrazio portaera konpulsiboak lortzen dira. Baldintzapen eraginkorrean oinarritutako ereduak. Mailakako ratio paradigmaman animaliak gehiago lan egin behar du dosia jasoteko (10 aldiz sakatu behar du palanka).
3. Garuneko eremu batean mikroelektrodoak ezartzen dira. Animaliak palanka sakatzen duenean estimulu elektrikoa jasotzen du. Portaera konpulsiboak lortu daitezke. Orduan, kontuatu ziren elektrodo horiek area tegmnetal bentranean kokatuta badaude portaera konpulsibo bat pizten duela. Beraz, gune zehatz horiek inplikaturik daude drogen kontsumoarekin erlazionaturiko portara konpulsiboan. Drogen administrazioak estimulu elektrikoaren intentsitate-ataria jaisten du. Baldintzapen eraginkorrean oinarritutako ereduak. Abstinenzian, emozio-egoera negatiboan, estimulu elektrikoaren intentsitate-ataria handitu behar da autoadministrazioa lortzeko.

## Ordainsari zirkuitoak

Dopaminaren gune mesolibiko kortikalean, azpibide bat dago area tegmental bentraletik (VTA) nukleo akumbensera (NAc) doana. Bide dopaminergiko zehatz bat da, eta inplikaturik dago drogek eragindako portara konpultsiboetan, mendekotasuna eragiten duten droga guztiek dopaminaren jariaketa handitzen dute bide honetan. Beraz, portaera konpultsibo hori lor daiteke zuzenean bide hau etsimulatuz.



## Ekintza mekanismoak

Droga guztiek dopaminaren igoera sari sistema bidean, baina droga bakoitzak ekintza mekanismo ezberdina du dopamina horren igoera hori eragiteko.

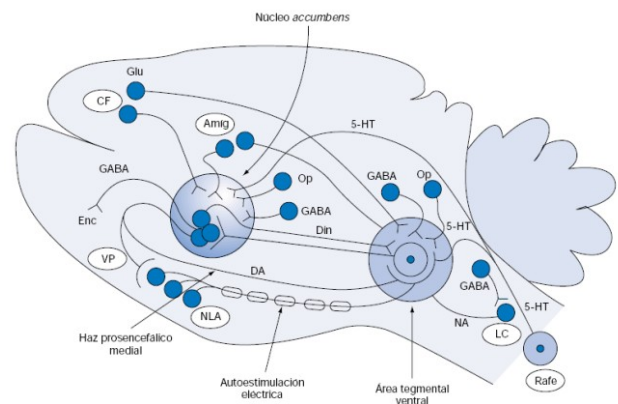
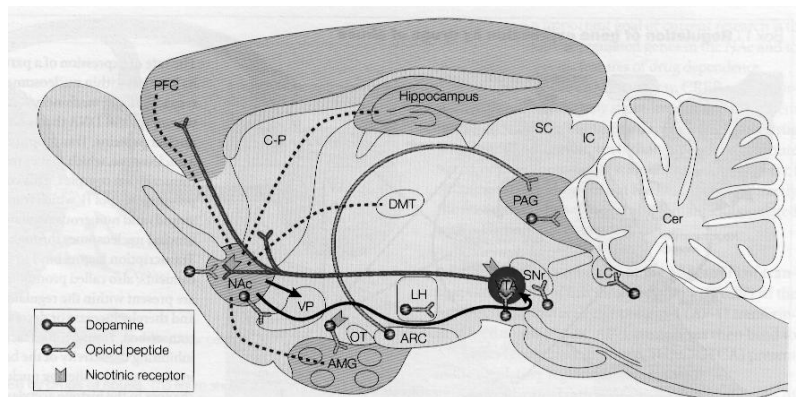
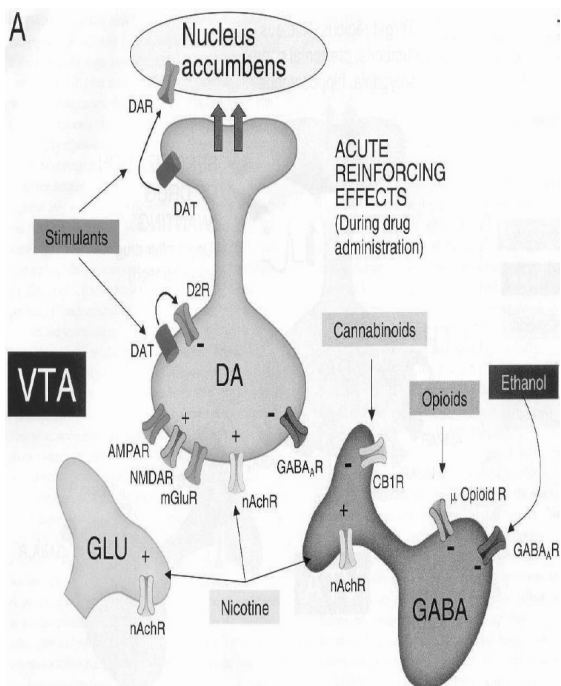
<i>Drogas</i>	<i>Propiedades</i>	<i>Neurotransmisores implicados en el refuerzo.</i>
Cocaína y anfetaminas	Agonistas indirectos de los receptores de dopamina, mediante la inhibición del recaptador de dopamina.	Dopamina y serotonina
Opiáceos	Agonista de receptores opiáceos $\mu, \delta, \kappa$	Dopamina y péptidos opiáceos
Etanol	Facilita la transmisión a través de $GABA_A$ e inhiben la transmisión NMDA	Dopamina, péptidos opiáceos, serotonina, GABA, glutamato.
Nicotina	Agonista de receptores nicotínicos.	Dopamina y péptidos opiáceos
Cannabinoides	Agonistas de receptores cannabinoides CB1 y CB2.	Dopamina y péptidos opiáceos

Menpekotasuna sortzen duten droga guztiak errefortzu efektua izango dute. Esperimentu batzuk egin dira eta behin hartuta asko gustatzen zaigunez errepikatu egiten da portaera. Badakigu gainera, horrelako portaerak lortu daitezke garuneko zonalde batzuek kitzikatzen.

Bide mesolimbikokortikala area tegmental bentraletik nukleo accumbensera doan bidea da. doazenak. Nukleo accumbensean dopamina askapena izango da eta horren ondorioz, sari efektua estimulatuko da. Hau ez bada gertatzen animaliek ez dute errepikatzen joera hori. Sistema hau oso garrantzitsua da biziraupenerako. Biziraupenerako beharrezkoak diren portaerak errepikatzeke daude.

Droga ezberdinak daude. Cocaina hartu duenak midriasiarekin, asko hizketan. Heroinarekin berriz lasai egongo dira. Droga bakoitzak ekintza mekanismo bat izango du. Heroina opiazeo bat izango da. Mu hartzaileen kitzikapena burutuko dute. Horren ondorioz, sari efektua, eragin analgesikoak... ikusiko dira. Cocaina eta anfetaminen kasuan, dopaminaren garraiatzaileen blokeoa burutuko dute. Askatutako dopamina ez da biruxagutuko eta gune sinaptikoan dopamina kontzentrazioa hasi egingo da.

Mu hartzaileak ez dira neurona dopaminergikoetan kokatuko. Neurona inhibitzaileetan kokatzen badira eta hauek DOPAMINAREN aktibitatea txikitzen dute. Neurona inhibitzaileak inhibitzean dopaminaren inhibizioa ekidingo dute. Interneurona GABAergikoetan kokatuko dira, horren ondorioz neurona inhibitzailea inhibitzen bada neurona dopaminergikoen aktibazioa ez da inhibituko sari sistema edo nukleo accumbens kitzikatu.



**Fig. 33-1** Representación esquemática y simplificada de los circuitos de recompensa cerebrales de rata, con los lugares de actuación especialmente relevantes para las sustancias de abuso y los diversos neurotransmisores implicados. *Amig*: amígdala; *Autoestimulación eléctrica*: vías descendentes que forman el primer nivel de recompensa, especialmente relevantes en la autoestimulación eléctrica; *CF*: corteza frontal; *DA*: dopamina; *Din*: dinorfinas; *Enc*: encefalinas; *GABA*: ácido  $\gamma$ -aminobutírico; *Glu*: glutamato; *5-HT*: serotonina; *LC*: locus coeruleus; *NA*: noradrenalina; *NLA*: núcleos del lecho anterior; *Op*: opioides; *Rafe*: núcleos del rafe; *VP*: pálido ventral (tomado de Gardner).

## Ezaugarri farmakozinetikoen garrantzia

Menpekotasunean oso garrantzitsua da farmakozinetika. Kokaina esnifitzen bada farmakozinetika oso azkarra da eta azkar desagertuko da. Menpekotasuna sortzeko aukera handiagoa da. Zain barneko bidetik hartzen bada oso azkar joango da odolera eta menpekotasuna garatzeko aukera handiena izango da.

Farmakozinetikak rol oso garrantzitsua beteko du menpekotasunaren kasuan. Badakigu, oso azkar sentitzen baditugu sari efektuak eta oso azkar desagertzen badira. Egokitzapen prozesu baten

ondorioz, gure organismoa droga horren presentziara ohituko da. Abstinentzia sindromea oso gogorra izango da horrela.

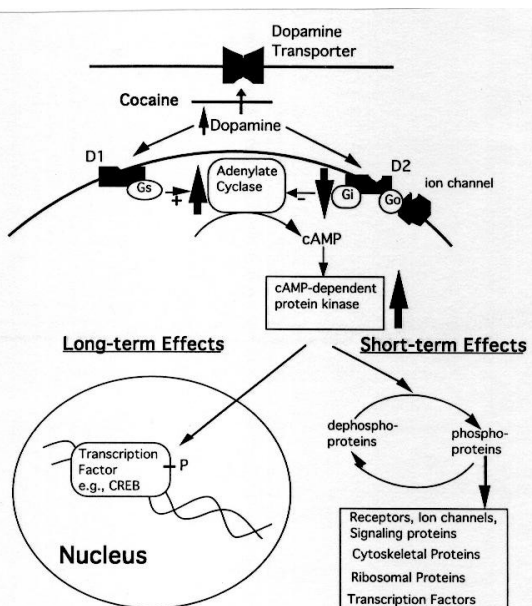
Oso garrantzitsua da sari-efektua oso azkar sentitzea. Menpekotasuna errazago garatuko da.

Guztiok hartzen badugu droga bat guztiak sentituko dugu plazerra (sari sistema kitzikatzean). Batek garatzen du menpekotasuna eta besteak ez. Beste ezaugarri batzuk egon beharko dira menpekotasuna azaltzeko.

## Kontsumo kronikoaren ondoriozko aldaketa zelular eta molekularrak

Neurozientzian, menpekotasuna garuneko gaixotasun bat da. Ikus dezakegu, garuneko zatiak desberdin aritzen direla normalarekin alderatuz. Portaeraren asaldura da eta aldaketak izango dira garunean:

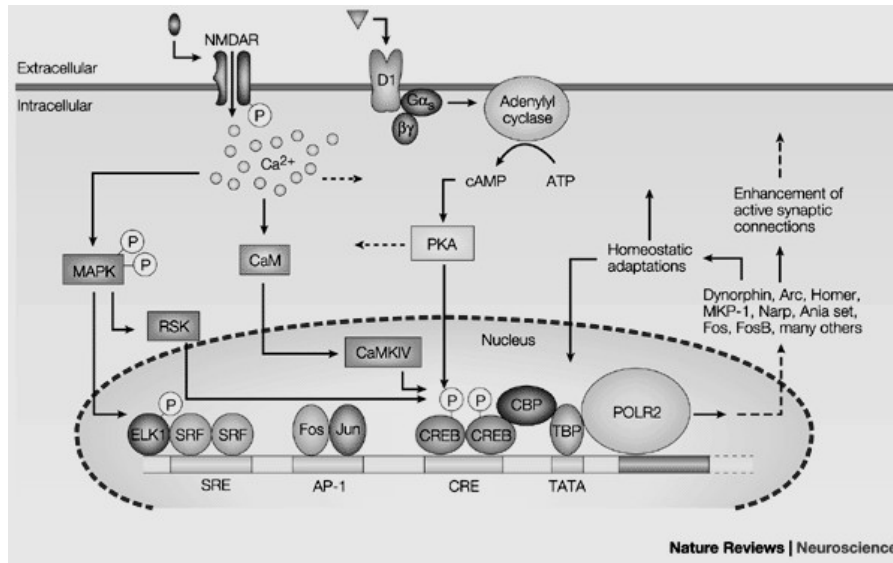
- Sistema dopaminergikoaren hipoaktibitatea (anhedonia eta disforia). Sari sistemaren desentsibilizazioa izango da. Hartzaille bat etengabe kitzikatzean, hartzailleen funtzioa aldatzen da. Sari-sistemaren funtzionamendua ez doa ondo. Ez diote ilusiorik ezerrek. Errefortzu propietateak ezabatu egiten dira.
- Sistema opioidea: antagonistekiko sentsibilitatea handitu egiten da. Gure barneko sistema opioideoan, batzuk plazerra sentitzeko daude eta beste batzuk deseroso sentiarazten dute.
- Dinorfina daukatean neurona GABAergikoen aktibitatearen igoera (Nac). Horrek disforia eta sentsazio atseginak handitzen dute. Estresaren ardatza, hipotalamotik hipofisira, kitzikatu egiten da.
- Aldakoetak bigarren mezularietan:
  - AMPz seinalea handitu(locus coeruleus eta Nac). Behin eta berriz AMPz-ren ekoizpena txikitzen ari zara, beraz, sahiatuko da hau ekoizten eta beraz AMPz-koa gehiago espresatuko du. Droga kentzean, AMPz mailak handiagoa izango dira kontrol gabe.
  - Eragileak: Gi/o txikitu, adenilato ziklasa handitu eta PKA. Dopaminak D2 hartzailleak kitzikatuko ditu. Egokitzen prozesu baten bidez, behin eta berriz inhibitzen da.



Irudia: Droga guztiek eragin akutuak dituzte, hartzaille batzuen kitzikapenagatik; baina epe luzerako aldaketak ere eragiten dituzte. Hartzailleek aktibatutako seinaleztapen bideek transkripzio faktore ezberdinen aktibitatea adaten da eta geneen epresioa aldatuko da. Medekotasuna eragiten duten droga guztiek KREB eta deltafosB transkripzio faktoreen aktibitatea aldatzen dute eta transkripzio faktore hauek kontrolatzen dituzten geneetan adaketak gertatuko dira. Ondorioz, aldaketa morfologikoak gertatzen dira lzan ere, bi transkripzio faktore hauek dendriten hazkuntzan eta neogenesian parte hartzen duten proteinak kodetzen dituzten



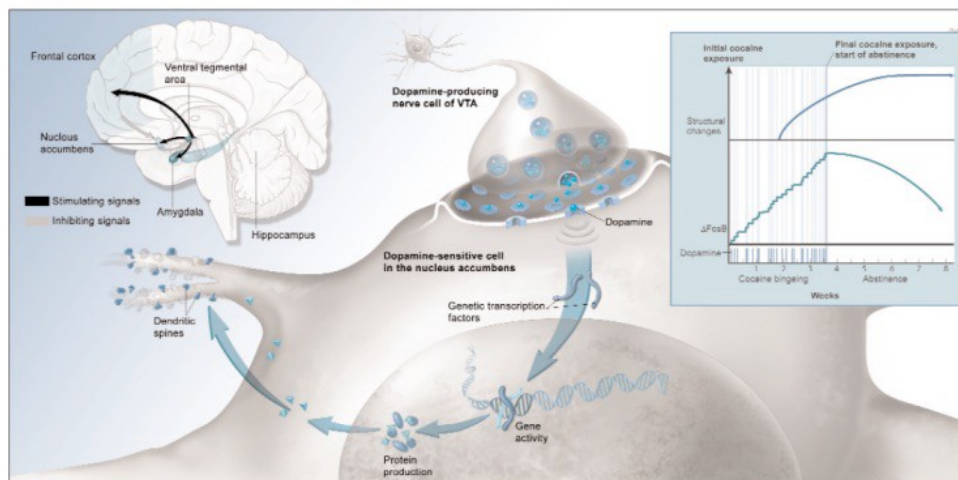
geneetan eragiten dute eta ondorioz aldaketa morfologikoak ikusiko dira.



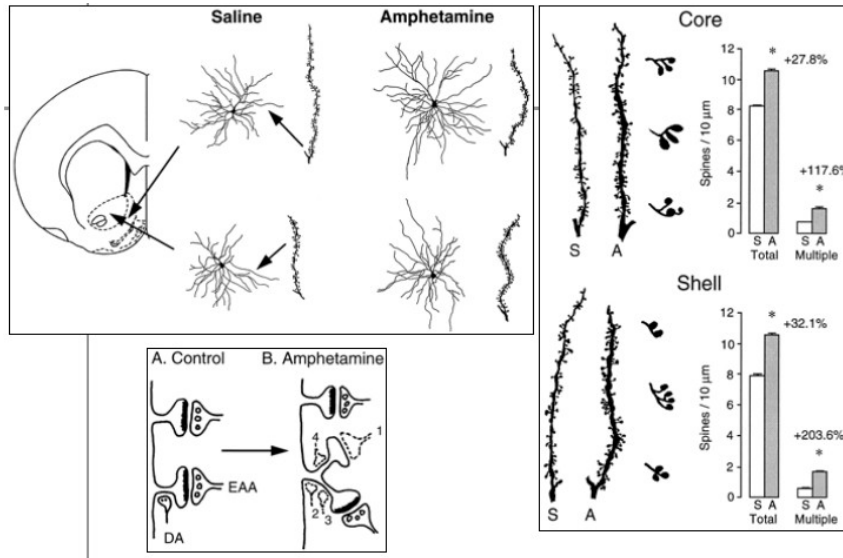
Aldaketa morfologiko horiek hipokanpoan, kortexean eta amigdalan gertatzen dira, eta hauek inplikatur daude ikaskuntzan, oroimenean eta mtibazio prozesuetan. Beraz

Delta fosen aktibitatea handituta dago hiru hilabeetan zehar, eta ondoren desagertu egiten da. Beraz, hasieran nukleo acubensean dopaminaren aktibitatea handiaga da eta hiru hilabete igarotzen direnean jeitsi egingo da. Baina hiru hilabete igoera horrek uzten duen azterna denbora luzean mantentzen da, konektibitate sinaptikoak galtzen dira eta garunaren morfologia adlatu egiten da.

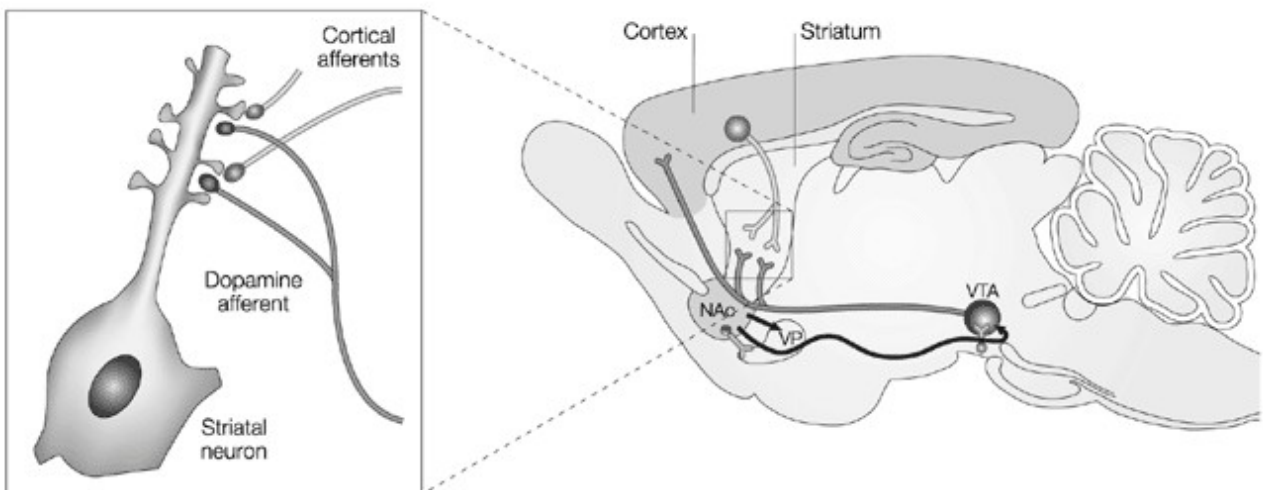
FROM THE RUSH TO THE ADDICTION, COCAINE'S EFFECTS IN THE BRAIN



Aldaketa hauek azaltzen dute drogazaleetan ikusten den portaera.



LTP eta LTD ikasketa prozesuetan parte hartzen dute, oroimena gordetzeko garunean aldaketak gertatzen dira, konektibitate sinaptikoak indartu edo ahulduz. Orduan elektrofisiologoak estimulu elektriko baten bidez neuronak kitzikatu zituzten eta kitzikapenaren arabera estimulua handiagoa edo txikiagoa da. Ondoren neurona bat kitzikatuz bigarrenaren aktibitatea nolakoa den ikusi zuten, lehenengoak bigarrena kitzikatuko baitu. Kitzikapen hori behin eta berriz errepiktzen bazen, konturatu ziren lehenengo neuronaren kitzikapena gertatzeko behar den intentsitatea txikiagoa zela, beraz, horrek esan nahi du bi neuronen arteko konektibitatea indartu zela. LTP (Long Term Potentiation) sinapsi hori indartu da epe luzeko kitzikapenaren bidez. Hori azaltzeko, bi neuronen arteko komunikazioa indaru egin da eta horretarako lehenengo neuronaren morfologia aldatu egin da, adibidez arantza dendritiko berriak sortu dira eta sinapsi puntu gehigo sortu dira bi neuronen artean.



Hori gertatzen da drogazaleetan zirkuitu kortikalean. Nukleo occunsak kortxetik, amgadaltik eta hipokanpotik jasotzen du infromazioa (glutamaterikoa) eta kitzikapen dopamiergikoa area

tegmental bentraletik. Nukleo accumbensean mota honetako aldaketak gertatzeko bi neurotransisoreen kitzikapenak haso behar dira, neuroplastikotasun prozesuak gertatzeko. Orduan, drogazaleetan dopaminaren inerbazioaren igoera gertatzen da, dopamina mailak igotzen abitura eta plastikotasun prozesuak martxan jarriko dira.

Orduan indartu egingo dira eta berriro estimula agertzan inpultso oso gogorra sortuko da sari sisteman drogak kontsumitzeko, drogen kontsumoa lehenetsuna bihurtzen d eta portaera drogen kontsumora bideratzen da.

## Drogamenpekotasunaren tratamendu farmakologia

**Tabla 43.2** Métodos farmacológicos para tratar la dependencia de las drogas

Mecanismo	Ejemplos
Sustitución para aliviar los síntomas de abstinencia	Metadona, utilizada a corto plazo para amortiguar la abstinencia de opiáceos Benzodiacepinas, para amortiguar la abstinencia de alcohol Agonistas del receptor $\alpha_2$ -adrenérgico (p. ej., clonidina, lofexidina) para reducir los síntomas de abstinencia
Sustitución a largo plazo	Metadona como sustitución de la adicción a los opiáceos Parches o chicles de nicotina
Bloqueo de la respuesta	Naltrexona para bloquear los efectos de los opiáceos Mecamilamina para bloquear los efectos de la nicotina Inmunización frente a la cocaína para producir anticuerpos circulantes (aún no demostrado)
Tratamientos de aversión	Disulfiram para inducir una respuesta desagradable al alcohol
Modificación del ansia	Bupropión (antidepresivo) Naltrexona (bloquea los receptores de opiáceos; también es útil en el tratamiento de otras adicciones) Clonidina (agonista del receptor adrenérgico $\alpha_2$ ) Acamprosato (antagonista del receptor NMDA) utilizado en el tratamiento del alcoholismo

Tratamendu ezberdinak daude:

Ordezko terapia: antzeko farmako bat eman farmakozinetika geldoago batekin abstinentzia sinromea murrizteko eta

Ordezko antagonistak: drogaren eraginaren antagonista.

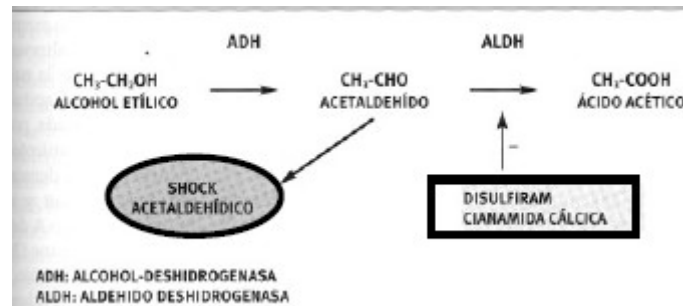
## Ankholismoa

Alkoholaren eragin akutuan GABA, Dopamina, Serotonina eta opioideen igoera eta glutamatoaren jeitsiera gertatzen da. Eragin kronikoa kontrakoa gertatzen da, GABA, serotonina, dopamina eta opioideak jetsi eta glutamatoa igotzen da.

	GABA	Glutamato	Dopamina	Serotonina	Opioldeak
<b>ERAGIN AKUTUA</b>	↑	↓	↑	↑	↑
<b>ERAGIN KRONIKOA</b>	↓	↑	↓	↓	↓

## Farmako abertsiboak

Normalean farmako abertsiboak erbailtzen dira, ohikoenak disulfiram eta zianida klatzikoak. Aldehido deshidrogenasaren inhibizioa egiten dute, alkoholaren metabolismoan parte hartzen duen entzima, hau inhibituz, azetaldehidoaren emaketa gertatuko da eta hori da ajea eragite duena. Orduan, ajearen sintomatologia agertuko da eta alkohol pixka bat ematerakoan ajearen sintoma gogorrak agertuko dira eta edateari utziko dio gaixoak.



## Kontsumoa murrizten duten farmakoak:

- Antagonista opiazeoak erabiliz kontumoa murrizteko plazerra ez da handia izango. *Naltrexona, Nalmefeno*
- *Akanprosato* ez dakiug ondo zein dan ekintza mekanismoa, uste da GABAekin erlazionatuta dagoela eta ikusi da NMDA jeitsiera eragiten duela
- Serotoninaren berxurgapenaren inibitzaile selektiboa antidepresiboak dira, sintoma depresiboak kontrolatzeko. %15-20 murrizketa eragiten du paziente ez deprimituetan. Aurrekoekin batera edo alternatiba gisa erabili daiteke.

## **Tabakismoa**

Ondo diagnostikatu behar da. Tabakismoren tratamendua erretzeari uko egitea da. Kalada bakoitzeko zazpi segundutan dopaminaren igoera nukleo akumbensean eta hori gertatzen den bakoitzean portaera hori erreforzatzen da.

Terapia ezberdinak daude (psikoterapia, laguntza taldeak...), baina terapia farmakologikoak beste terapien arrakasta portzentaia bikoizten du (nikotina, bupropion, bareniklina)

### Nikotinazko ordezkotopia

Nikotubazko ordezkotopia hainbat formulazio daude. Nikotinaren mailak kote mantentzea da helburua baina farmakozinetika geldoagoarekin. Taplatak, tikleak, sudurreko nebulizadoreak, aho inhaladoreak edo miazkatzeko pilulak.

**Bupropion** dopamina eta Na berxurgapenaren inhibizioa eragiten du eta dopaminaren mailak handitzen direnez, mendekotasun hau kote mantendu daiteske. Eragin desirgaitza konbultsioak eta horregatik merkatutik kendu zuten antidepresibo moduan, baina tabakismoa tratatzeko abili daiteske, kontuz.

**Bareniñina** hartzaile nikotinkoen agonista partziala da, eta erretzeko irrika eta abstinentziaren sintomak arintzen ditu. Lehenengo bi asteetan erretzen jarraitu behar da, modu honetan agonistaren kontzentrazioak handiak direnean jeitsi eiten du bere ergaina beraz plazerra ez da haibetsekoa. Orduan bi asteetan erretzeari utzi eta dopaminaren jeitsiera ez da hain baxu aizango, izan ere, agonista moduan jokatuko dute. Eragin desirgaatzak botagurea, loezina eta lo egite anormalak eta buruko mina dira.

antidepresibo batzuk ere erdabili daitezke depresioa eta antsietatea tratatzeko. Adibidez, **Nortriptilina** edo ISRS (ez dira ergainkorrak)

## **Heroina**

Gaindosietan antagonista opioideak (**Naltrexona**) eta manteuan agonista opioideak (batez ere **metadona**), farmakozinetika geldoagao dutenak. Heroia ere erabili izan da baina tratamendu mota ezberdina da, eta esperimentaal da.

Metadona agonista opioideo sintetikoa da, aho bidez haryzen da, erdibi plasmatikoz luzea, baina kontuz beste farmako batzuekin administratzerakoan izan ere jasankortasun gurutzatua du beste opioideekin eta heroinaren eragin euforizanteak murrizten dira eta farmakoek (errifanpizina, fenitoina, karbamazepina, zenbait antierretrobiral) metabolismoa handitzen dute eta orduan metadonaren dosia igo gin behar da. Ez du abstinentzia edo "craving" sintomarik eragiten eta toxikotasun txikia du.

## **Kokaina**

Tratamendu espezifikorik ez dago baina intoxikazio akutuetan brote psikotikoak gertatzen badira neuroleptikoak erabiltzen dira (antagonista dopaminergikoak)

Abstinentzia akutuetan agonista dopaminergikoak (bromokriptina, amantadina) edo dopaminaren aintzindariak (L-DOPA).

Abstinentzia eta errekupeazio aldirian antidepresiboak (desipramina, imipramina, trazodona)



# II. ARNAS APARATUKO FARMAKOLOGIA

## 12. Arnas aparatuko farmakologia

Bronkioen muskulu leunaren erregulazioan NS sinpatiko eta parasinpatikoa daude inplikatuta. NS parasinaptikoak bronkouskurdura eragiten du (nerbio bagoak), azetilkolinak kitzikatutako M3 hartzailen kitzikapenaren bidez; eta bestetik, NS sinpatikoak bronkioetako muskulu leunaren erlaxazioa eragiten du, bronkozabalkuntza eraginez beta2 hartzailen bidez.

Gainera, beste zuntz ez kolinergiko ez adrenergikoak daude: NANC zuntzak, neuropeptidoek erregulatutakoak eta bronkouskurdura zein zaalkuntza ein dezakete.

### **ASMAREN ETA BIRIKETAKO GAIXOTASUN BUXATZAILE KRONIKOAREN (BGBK edo EPOC) FARMAKOLOGIA**

Asman eta EPOCean erabiltzen diren farmakoak berdinak dira, lehenengo aukerakoak izan ezik.

#### **Asma**

Asma arnas aparatuko gaixotasun inflamatorioa da, gehiegizko erantzuna estimulu batzuen aurrean. Inflamazioaren hainbat bitartekari molekularrek eta zelulek hartzen dute parte. Bronkouskudruek hanturazko errekaizo baten ondorioz gertatzen da eta ondorengo sintomatologia agertzen da:

- Bronkioen gehiegizko erantzuna eta aire fluxuaren buxaketa
- Agerpen ohikoa da gauzez eztula eta arnasestua edukitzea (disnea) eta txistualdiak entzutea toraxen (bronkouskurdura)

Sintomatologia itzulgarria da, sintomak berehala desagertzen dira edo tratamendu farmakologikoaren bidez erraz kentzen dira.

#### Epidemiologia

Asma populazioaren %12ak pairatzen du eta prebalentzia aegotzen ari da (mendebaldeko bizimoduarengatik). Mortalitate eskasa du eta arrisku faktore asko daude asma larritzen dutenak (ogibideari lotutako asma). Patroi mistoa: osagai mistoa + ingurunekoa.

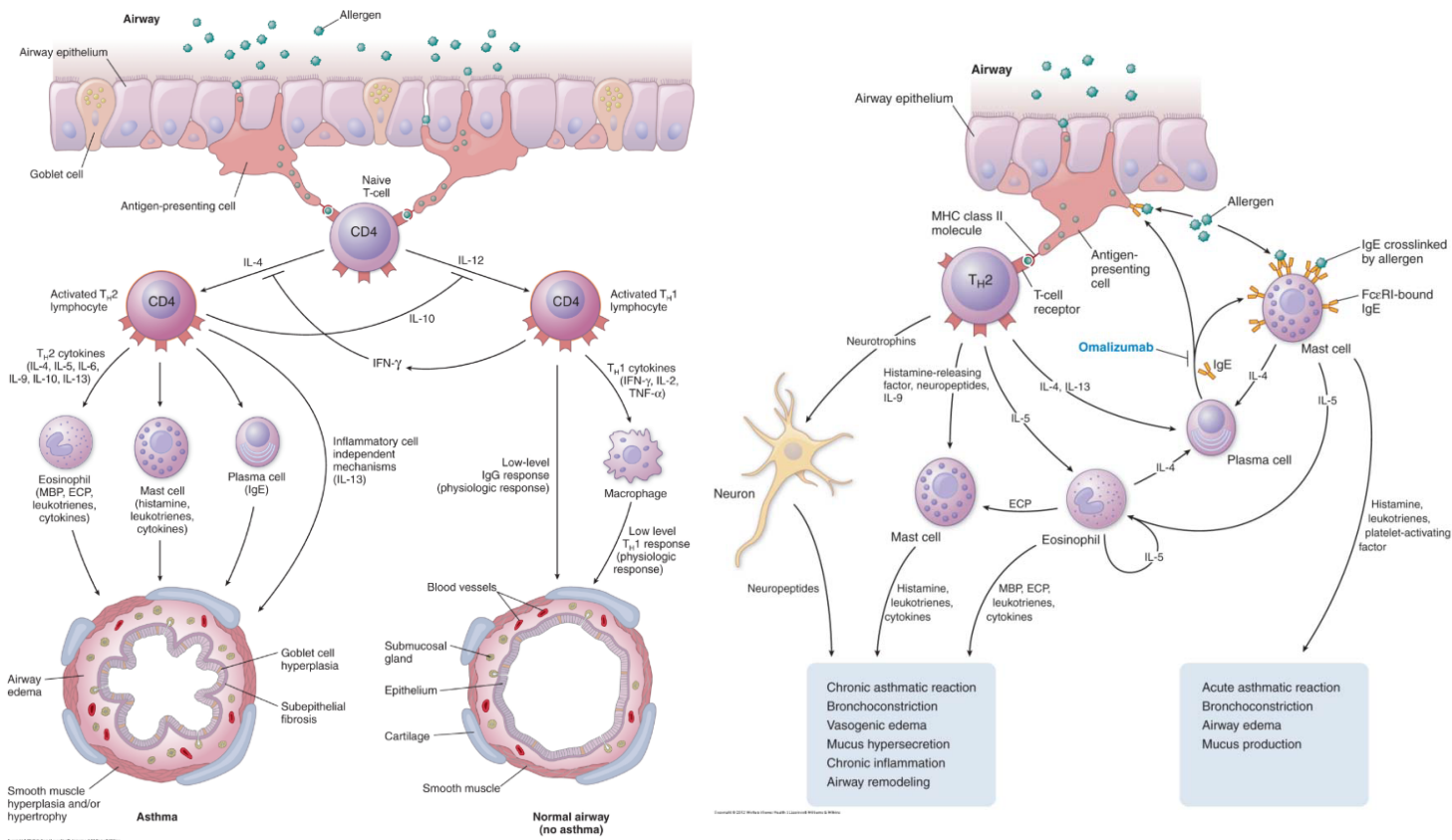
#### Etiologia

Etiologia ez da ezaguna, baina badakigu zer gertatzen den. Bi osagai desberdin daude: osagai buxatzailea eta osagai inflamatorioa, eta bata bestea baldintzatzen du. Horren arabera tratamendu farmakologikoan farmako batzuk bronkozabaltzaileak dira eta beste batzuk antiinflamatorioak.

Bronkioetan muskulu leuna eta mukosa daude eta mukosa horretan zelula ziliodunak eta kaliziformeak (mukiaren jariaketaren erantzuleak). Ondorengo ezaugarri patologikoak ditu asmak:

- Bronkouskurdura
- Arnas bideko edema
- Zelula kaliziformeen hiperplasia
- Mukien jariaketa
- Inmune eta hantura zelulen sarrera eta zitokinen jariaketa

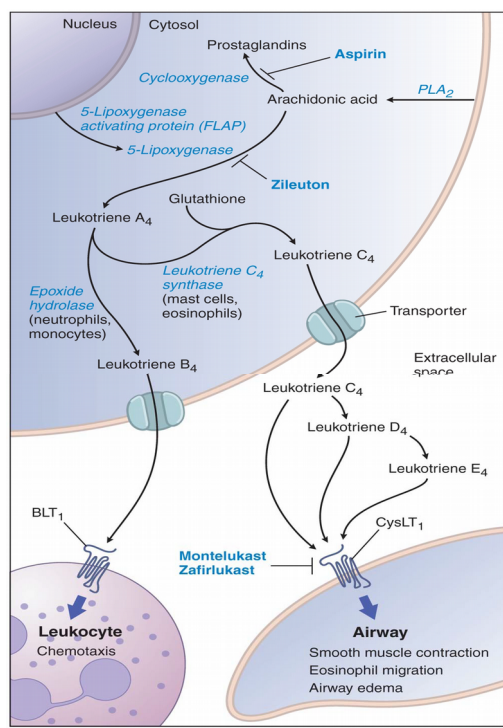
Prozesu guzti hauen zergatia ez da ezagutzen, baina paziente hauetan desoreka immunitario bat dago, eta bi motako T linfzito laguntzaileen aktibitatea askoz handiagoa dela ikusi da. Egoera normal batean, alergenoekin kontaktuan jartzean, antigenoaren zelula aurkezleek T laguntzaileen erantzuna pizten dute, ekoizten dituzten zitokinen arabera bat motakok edo bi motakoak aktibatuz. Normalean bat motakoak aktibatzen dira, hainbat zitokina jariatuko dira (batez ere interferoiak) eta makrofagoen erantzuna aktibatuko da, erantzun zelularra da eta fagozitosiaren bidez antigenoa kanporatuko da. Intentsitate baxuko erantzuna da, antigenoa kanporatu eta G motako Ig ekoizten dira. Asmatikoetan, ordea, bi motako T laguntzaileen aktibitatea aktibatzen da, orduan beste interleukina batzuk askatuko dira, eosinofiloak erakarriko dira, B linfzitoen ezberdintzapen prozesua aktibatu eta E motako Ig ekoiztuko dira; eta gainera, makrofagoetatik eta eosinofiloetatik leukotrienoak, histamina eta zitozinak jariatzen dira. E motako immunoglobulinak mastozitoetan dauden hartzaileetan lotuko dira, eta hipersentsibilizatuta geratzen dira. Orduan, bigarren kontaktuan, erantzuna askoz gogorragoa izaten da, alergia bat sortu da. Desoreka immunitario horren bidez azaldu daiteke asmaren patologia.





Maila molekularrean hanturazko bitartekari nagusiak leukotrienoak izango dira, mastozitoetatik askatzen direnak. Leukotrienoek erantzun buxatzailea eta inflamatorioa bultzatzen dute. Leukotrienoak A fosfolipasaren aktibatetaren ondorioz sintetizatzen dira, azido arakidonikoa lortzen da eta hau bi bidetik metabolizatu daiteke, COX bidetik eikosoanoideak, prostaglandinak eta tronboxanoak sintetizatuko dira eta lipooxigenasen bidetik leukotrienoak lortzen dira.

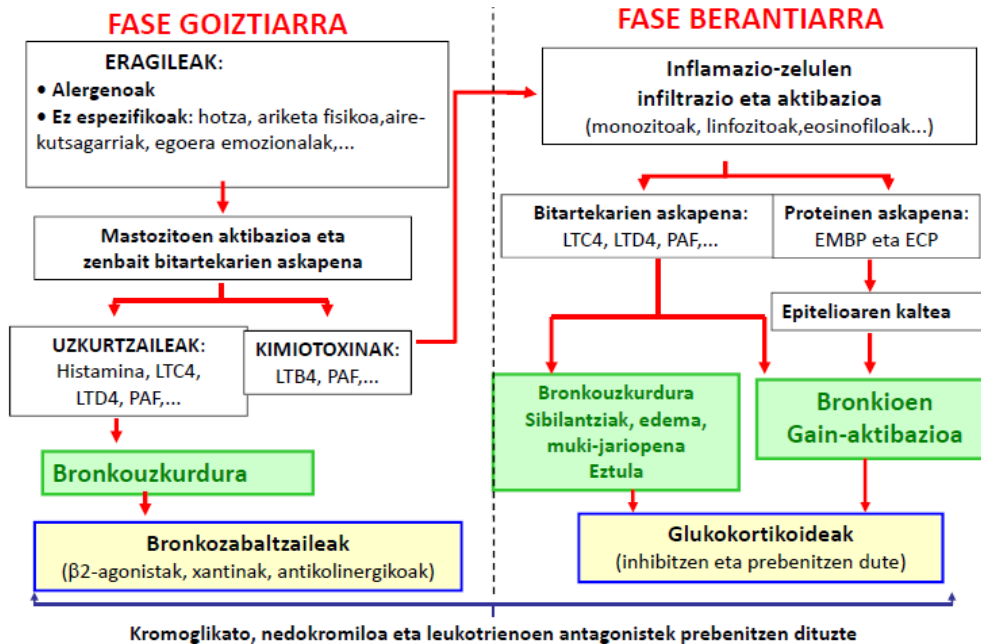
Leukotrienoek euren hartzaileak kitzikatzen dituztenean muskulu leunean bronkouzkurdura eta mastozitoetan hanturazko bitartekariak askatuko dituzte beraz. Beraz bi osagaiak daude indartuta.



## Klinika

Bi aldi ezberdin bereiztu daitezke asman:

- **Aldi gozitiarra.** Alergenoak edo estimulu ez espezifikoak (hotza, ariketa fisikoa, aire kutsagarriak, egoera emozionalak...) mastozitoen aktibazioa eta zenbait bitartekariren askapena eragiten dute. Batetik konposatu uzkuak askatuko dira, histamina, plaketen faktore agregatzailea... bronkouzkurdura eraginez; eta bestetik kimiotaxinak askatuko dira, hanturazko zelulak erakarri eta erantzun inflamatorioa piztuz.
- **Berantiarra.** Erantzun inflamatorioa pizten denean, bitartekari hanturazkoak eta proteinak askatzen dira. Hanturazko bitartekariak bronkouzkurdura, silbilazioak, edema, muki jariapena eta ezula eragiten dute. Proteinek bronkioetako epitelioa kaltetzen dute eta bronkioen gain aktibazioa gertatzen da. Inflamazio erreakzio gogor bat dago eta horretarako glukokortikoideak edo farmako antiinflamatorioak erabili behar dira.



### Biriketako Gaixotasun Buxatzaile Kronikoa (EPOC)

Sintomatologia asmaren berdina da, baina kasu honetan arnas bideetako buxadura kronikoa eta itzulezina da. Orokorrean tabakismoa da eragile garrantzitsuena.

Populazioaren %6-7 (65 urte gorako gizonengan %20) du EPOC gaixotasuna, gizonetzat hiltzeko bostgarren arrazoa da eta azapigarrena emakumeentzat.

Sintomak eztula, espektorazioa, eta disnea (batzuetan ronkus eta txistuak) dira.

### ASMA ETA BGBK-REN TRATAMENDUA

Asman eta EPOCean tratamendua berdina da, hala ere, batzuetan eraginkorragoak dira gaixotasun batuztean betean baino, baina talde farmakologikoak berdinak dira.

Osagai buxatzaile eta inflamatorioa daude.

#### Farmako bronkozabaltzaileak

Osagai buxatzailearen aurkako farmakoak dira, bronkozabalkutza eragiten dutenak. Mekanismo molekular ezberdinak dira eragin berdina lortzeko. Hor barruan hiru talde bereizten dira:

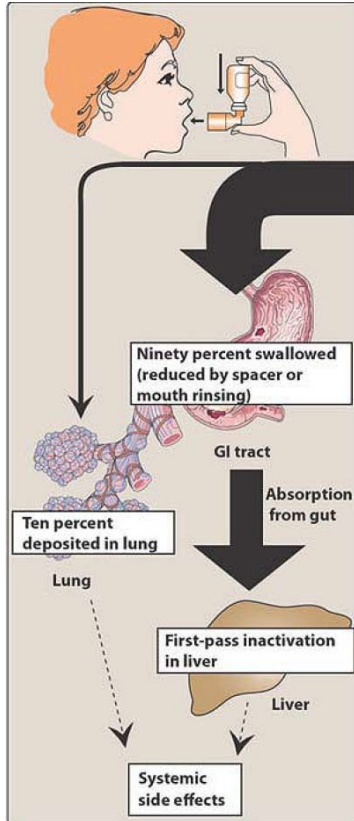
- **Agonista β2 adrenergikoak**
- **Antikolinergikoak**
- **Metilxantinak**

#### Erantzun inflamatorioaren aurkako farmakoak

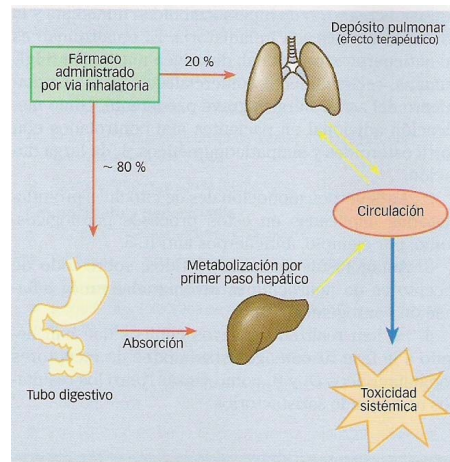
- **Kortikoideak**
- **Bitarekariaren askapenaren inhibitzaileak**
- **Leukotrienoaren antagonistak**
- **Antigorputza monoklonala (Omalizumab)**

## Farmako bronkozabaltzaileak

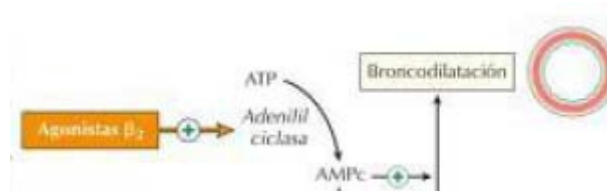
1. **Agonista beta 2 adrenergikoak:** arnas bidetik administratzen dira biriketan kontzentrazio altuak lortzeko, baina oztopo bat badago aho bidez administratu daitezke. Batzuk oso selektiboak dira eta beraz eragin desiragaitz gutxiago agertuko dira. Bi taldetan banatzen dira: eragin laburrekoak, 4-6 ordu (**Salbutamol eta terbutalina**) eta eragin luzekoak, >12 ordu (**Salmeterol eta Formeterol**).



Arnas bidetik ematen dira eta emandako dosiaren %20a heltzen da biriketara eta gainontzeko %80a hesteetara doa (bertan xurgatu eta lehenengo iragaite efekturaren ondorioz metabolizatu egingo da baina hondar batzuk iritsiko dira zirkulazio sistemikora). Beraz, odolera iritsi daiteke eta eragin desiragaitzak eragin.



Ekintza mekanismoa:  $\beta_2$  hartzailak Gs proteinarekin akoplatutako hartzailak dira, AMP ziklikoa handitu egingo da adenilato ziklasaren aktibitatearen kitzikapenaren ondorioz. Orduan bronkozabalkuntza gertatuko da, eta horren eraginez mastozitoen askapena murrizten da eta garbiketa mukoziliarra faboratzen da.



Eragin desiragaitzak: selektiboak badira eragin desiragaitz gutxi dituzte, baina zirkulazio sistemikora heltzen den zatiak nahi ez ditugun eraginak izango ditu:

- Dardarak (oso arrunta)
- Maila kardiobaskularrean takikardia, izan ere, odol hodietan basozabalkuntza eragingo du  $\beta_2$  hartzailen kitzikapenak eta takikardia agertuko da erreflexu bezala, tentsio arteriala mantentzeko helburuarekin. Gainera, gaindosietan  $\beta_2$  hartzaillekiko selektiboa izan arren, dosi altuetan  $\beta_1$  hartzailak ere kitzikatu

diatzeke eta ondorioz bihotzeko hartzaielak kitzikatu eta maiztasuna igo takikardia eraginez.

- Urduritasuna.
- Hipopotasemia eragin dezakete eta handiegia bada arritmiak ager litezke

Erabilgarritasun terapeutikoa:

- Bronkoespasmu krisialdian: lehenengo aukerakoak (asman, ariketak sortutako asman, gaueko asman...) eta bakarrik edo konbinatuta har daitezke.
  - Eragin laburrekoak (salbutamol/terbutalina): sintomatologia akutuan eta behar den momentuan administratu daitezke.
  - Eragin luzekoak (salmeterol/formoterol): profilaxia bezala erabiltzen dira, esaterako kirola egin baino lehen, normalean bi aldiz egunean.
- Status asmatikoan: asma akutu larrian
- Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoan: lehen aukerakoak dira disnea krisialdian. EPOC-ean ez dira lehenengo aukerakoak.

Tratamendu kronikoak hartzaielen desentsibilizazioa eta efektu terapeutikoaren murrizketa eragiten du.  $\beta_2$  hartzaielak bronkioetako muskulu leunean erresistentzia handiagoa dute eta mastozito eta linfuzitoetan erresistentzia baxuagoa dute, eraginkortasun falta inflamazioari aurre egiteko.

2. **Antikolinergikoak: *Ipratropio bromuroa*.** Arnas bidetik erabiltzen da eta bronkozabalkuntza eragiten du M3 hartzaielen antagonismoaren bidez, Gq proteinarekin akoplatutakoak dira eta beraz tonu sinpatikoaren blokoa eragiten dute. M3 hartzaielen muskarinikoen antagonista ez elektiboa da, mukien handipena inhibitzen du.

Aurrekoekin alderatuz eraginkortasun klinikoa baxuagoa da eta bronkozabalkuntza ez da hain nabarmena izango. Emax 30 min da eta eraginaren iraupena 3-5 ordukoa da.

Eragin desiragaitzen aldetik profila askoz hobea da.

Erabilgarritasun terapeutikoa:

- Asma akutu larrian beta 2 adrenergikoek eraginkortasuna galtzen dute adinarekin eta horregatik ipratropio bromuroa alternatiba ona izan daiteke. Monoterapiari oso gutxi erabiltzen da (adinekoengan), eta normalean beta-2 adrenergikoekin batera erabiltzen dira (asma larrian eta umeetan).
- Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoan (EPOC) lehenengo aukerako tratamendua dira, eraginkortasun berdina dute baina seguruagoak dira.

3. **Metilxantinak: teofilina eta aminofilina (eratorria).** Xantinen artean kafeina, teofilina, teobromina... bronkozabalkuntza ergaiten dute, izan ere, batetik fosfodiesterasaren inhibitzaileak dira eta AMPz mailak handitzen dira, eta bestalde hartzai adenosinikoaren antagonistak dira, brokozabalkuntzan lagungarria izan daitekeena. Antagonista adenosinikoak direnez, bihotzean takikardiak eragiten dituzte (eragin desiragaitzak ekintza mekanismo nagusiraen ondorioz). Erabiliena teofilina da.

Ekintza mekanismoa: adenosina hartzaielen antagonismo lehiakorra eta fosfodiesterasaren inhibitzaileak (Fosfodiesterasek AMP ziklikoaren loturak hidrolizatzen dutueta eta ondorioz AMP ziklikoaren igoera gertatuko da.)

Ekintzak:

1. Brokioetan: bronkozabalkuntza, erantzun bronkialaren gutxipena (histaminaren askapena murriztuz), garbiketa mukoziliarraren handipena, arnas zentruaren estimulazioa.

Gainera, beste ehunetan ere AMPziklikoaren mailak igotzeak ondorioak ditu:

2. Eragin kardiobaskularrak: inotropismo (+), biriketako presio arteriala (-), kronotropismo (+).
3. NSZ: kitzikapena (dosi menpekoa).
4. Beste batzuk: diuretikoak, urdaileko azido eta pepsinaren jariaketaren handipena.

Farmakozinetika aldetik aldakortasun handia dago. Xurgapena ona da (motelagoa *Retard* formulazioetan), banaketa zabala, gibelesko metabolismoa eta gernu bideko irazketa.

Eragin desiragaitzak: tarte terapeutiko estua da (kontzentrazio plasmatikoen monitorizazioa lehenengo dosian: 10-20 mcg/ml), eta ondorioz, takikardia, eragin neurologikoak (kitzikapena: loezina, urduritasuna, dardarak), urdail hestekoak (gorakoak, narritadura).

Erabilgarritasun terapeutikoa: gaur egun ez dira lehenengo aukerakoak asman. Asma larrian (elkartuta, iv), umeen apnean, biriketako gaixotasun buxagarri kronikoan.

#### **Hanturaren kontrako farmakoak:**

4. **Kortikoideak: beklometasona, budenosida, flutikasona.** Hirurak arnas bidetik erabiltzen dira, arnas bideko kortikoideak dira. Ez dira bronkozabaltzaileak, hanturaren kontrakoak dira bakarrik. Eragin farmakologikoak:

- Zitozinen formazioa murrizten dute (IL5, IL3)
- Leukotrienoen sintesia inhibitzen dute
- Eosinofiloen aktibazioa inhibitzen dute

Efektu maximoa aste edo hilabete batzuk pasatu ondoren lortzen da.

Ekintza mekanismoa: hartzaiak zitosolean daude txaperoiei lotuta, orduan kitzikatzean dimerizatu eta nukleoan gene ezberdinen espresioa erregulatzen dute, horien artean, lipokortinen espresioa handituko da eta A fosfolipasaren aktibitatea murrizten da, azido arakidonikoaren sintesia murriztu eta leukotrieno eta prostaglandinen sintesia murriztu, COX-2-ren espresioa murrizten da. Beraz, hanturaren kontrako farmakoak dira.

Erabilgarritasun terapeutikoa:

1. **Oinarrizko tratamendua asma arinean, moderatuan eta larrian.** Profilaktiko moduan erabiltzen dira, eragina 3-7 egunetara agertzen da. Eragin desiragaitzak kortikoideenak dira: antiinflamatorioak eta immunokentzaileak dira eta beraz hainbat eragin desirgaitz dituzte: ahozko kandidiasia, afonia eta hazkundearen atzerapena umeengan (dosi minimoa)
2. **Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoan**
3. Asma larri akutuan, **prednisoma, metilprednisona eta hidrokortisona** erabiltzen dira, aho bidez (predisona, metilpredisona) edo zain bidez (hidrokortisona, metilpredisona). Glukokortikoideen eragin desiragaitzak agertu daitezke: Crushing sindromea, immunodepresioa, miopatia...
5. **Bitartekarien askapenaren inhibitzaileak: kromoglikato sodikoa, nedokromilo.** Ekintza mekansimoa ez da ezaguna, baina badakigu mastozitoen degradazioa sahiesten dutela, eta ondorioz, bitartekarien jariaketa sahiesten da eta eragin antiinflamatoioa dute. Soilik arnas bidetik administratzen dira, ez dira bronkozabaltzaileak eta eragin gutxi eta arinak dituzte.

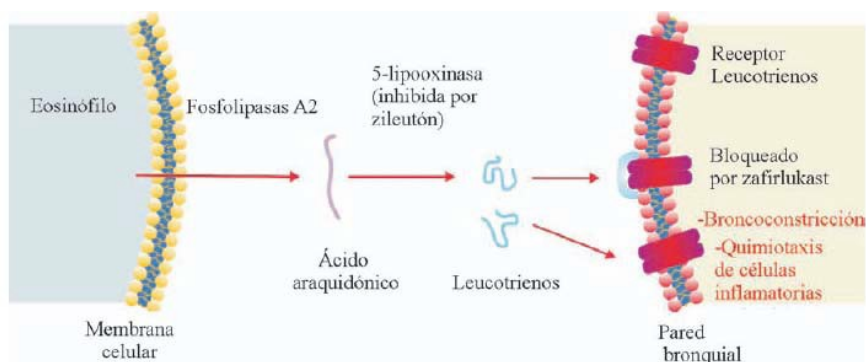
Erabilgarritasun terapeutikoa:

- Asmaren profilaxian (ez erabili egoera larrietan eta krisialdietan)
- Kromoglikato sodikoa: oso erabilia umeengan (segurua)
- Nedokromiloa: gehiago erabiltzen da helduengan

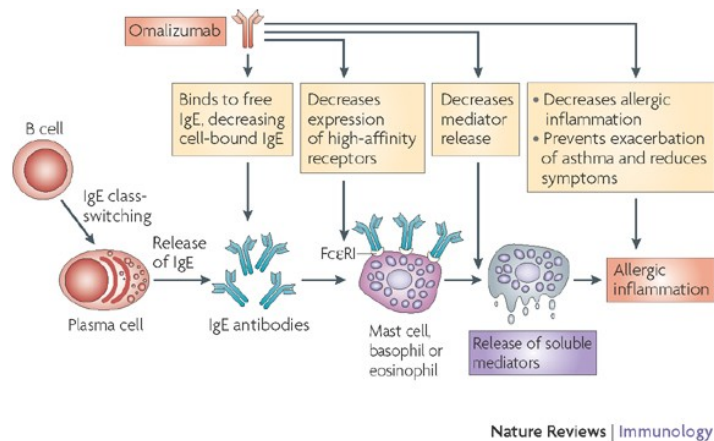
## 6. Leukotrienoen antagonistak

1. **Montelukast, zafirlukast:** Leukotrienoen hartzaileak blokeatuz ez dira haien eraginak ikusiko. Antagonistak dira. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> eta LTE<sub>4</sub> eragina ekiditzen dute, leukotrienoen hartzaileen antagonistak izanik (CysLT1 hartzailea blokeatzen dute)
2. **Zileuton:** leukotrienoen sintesia inhibitzen du 5-lipooxigenasa inhibituz.

Erabilera terapeutikoa: asma arin eta moderatuaren profilaxian (ariketak sortutako asmaren prebentzioa helduengan); baina gehitzeko tratamendua bezala arnas bideko kortikoterapiak eta beta-2 adrenergikoek ez dutenean asma ondo kontrolatzen. Hala ere, asma mota batzuekin ez dira eraginkorrak.



7. **Omalizumab:** antigorputz monoklonala da, IgE aurkakoa. IgE-ari itsasten da eta ez dio uzten bere hartzaileari lotzen mastozitoetan. Modu honetan IgE bitarteko efektuak inhibitzen ditu, mastozitoen degranulazioa inhibitzen baitu.



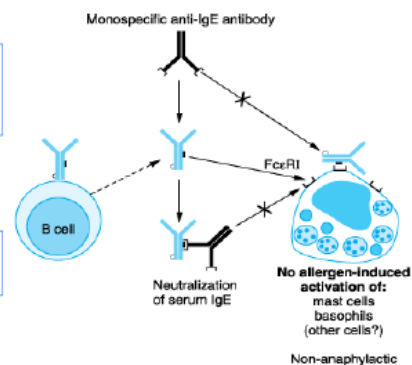
Erabilgarritasun terapeutikoa: Asma alergikoan bakarrik (larria eta iraunkorra denean)

- Posologia: IgE kantitaren arabera egokitzen da
- Asma mota batzuekin ez dira eraginkorrak
- Zain bidetik (ospitaletan bakarrik)

- Kortikoideen erabilera eta asma atakeak murrizten ditu
- Mastozito eta IgE-ren arteko lotura ekiditzen du, IgE bitartekarizat duten prozesu inflamatorioetatik babestuz
- Bioerabilgarritasuna %60 eta bizierdi plasmatikoa 26 egun

2-4 astero azalazpiko injekzioak IgE ren maila plasmatikoa eta antigenoekiko erantzuna murrizten du

Sistema inmunearen zeluletan FcεRI hartzaileen murrizketa ematen da



## BGBK: tratamendua

Gomendatzen da erretzeari uztea eta gripearen aurkako txertoa urtero jartzea. Tratamendu farmakologikoa:

### 1. Arnas bideko bronkozabaltzaileak:

1. **Antikolinergikoak:** agonista beta-2 adrenergikoak baino seguruagoak dira eta eraginkortasuna berdina da.
  2. **Agonista beta2-adrenergikoak.** Izan ere gaixo hauetan arazo kardiobaskularrak ere oso ohikoak izaten dira eta hauek erabiliz eragin kardiobaskularrak gertatu daitezke eta gaixotasun horiek okertu.
2. **Arnas bideko kortikoideak:** erantzun espirometrikoko argia duten pazienteengan eta okerragotzen diren kasuetan.

3. **Mukolitikoak:** eraginkortasun mugatua dute (subjektiboa). Mukia fluidifikatzen dute baina ez dute kanporatzea bultzatzen.
4. **Antibiotikoak:** aldi bereko infekzioan
5. **Etxeko oxigenoterapia:** bizi iraupena handitzen du hipoxemia duten pazienteengan.

## EZTUL KONTRAKO FARMAKOAK

Eztula: Arnas bideen oztopo mekanikoa ekiditzen saiatzen den erreflexuzko babes mekanismoa da, non prozesu honetan gertatzen den espirazio leherkorrari esker, partikula arrotzak eta bronkio/bronkioloetako sekrezioak kanporatzen diren, Eztula blokeatzeko erabilgarriak dira. Bi motako eztula dago:

- Eztul produktiboa babes mekanismo bat da, substantzia arrotzak kanporatzeko. Beraz, kasu hauetan ez dira eztul kontrako farmakoak erabili behar, tratamendua hidratazioa eta antibiotikoak (batzuetan) dira.
- Eztul irratiboa: helbururik gabeko erreflexua da, lehorra eta nekagarria. Eztuk kontrako farmakoak erabiltzen dira.

Farmakoak:

1. **Farmako opiazeoak:** Mu hartzaileak eztul zentruan adierazten dira, eta hauen ekintza indartuz eztul kontrako ekintza lortzen da. Ekintza zentrala da eta gaindosietan morfinaren eragina du: NSZ depresioa eta idorreria eragiten du. Farmako opiazeo guztiek inhibitzen dute eztula baina eztul kontrako bezala soilik erabiltzen dira batzuk (kodeina, dextrometorfano...). Ez dira alkoholarekin eta haurdunaldian erabili behar.
2. Beste batzuk: ***nsokapina*** opioidea da eragin analgesikorik ez duena baina bai eztul kontako ekintza.  
***Difenhidramina***: antihistaminikoa da, H1 hartzailearen antagonista da, baina eztul kontrako protoietateak ditu eragin antimuskeinikoagatik.

## ESPEKTORATZAILEAK ETA MUKOLITIKOAK

Jariaketa kitzikatzen dute, jariaketa bolumena handitzen dute.

1. Balsamikoak: mentol, eukaliptol. Zelula bronkialen estimulazio zuzena da.
2. Ioduroak: ioduro potasikoa eta ioduro sodikoa. Jariapen urtsua muki guruinetatik eta listu guruinetatik.
3. Suero hipertonikoak (%7), topikoki erabili daitezke, jariapenak hidratatzeko eta garbiketa mukoziliarra.



Mukolitikoek mukiaren biskositatea murriztu eta jariaketa errazten da.

- ***N-azetilzisteina, karbozisteina***: Mukoproteinetako zisteinen disulfuro zubiak apurtzen dituzte mukoproteinetan mukien biskositatea jeitsi eta kanporaketa erraztuz.
- ***Bromhexina, ambroxol*** (bromexinaren metabolito aktiboa da, potentzia ahndiagoa duena); entzima hidrolitikoen jariaketa.



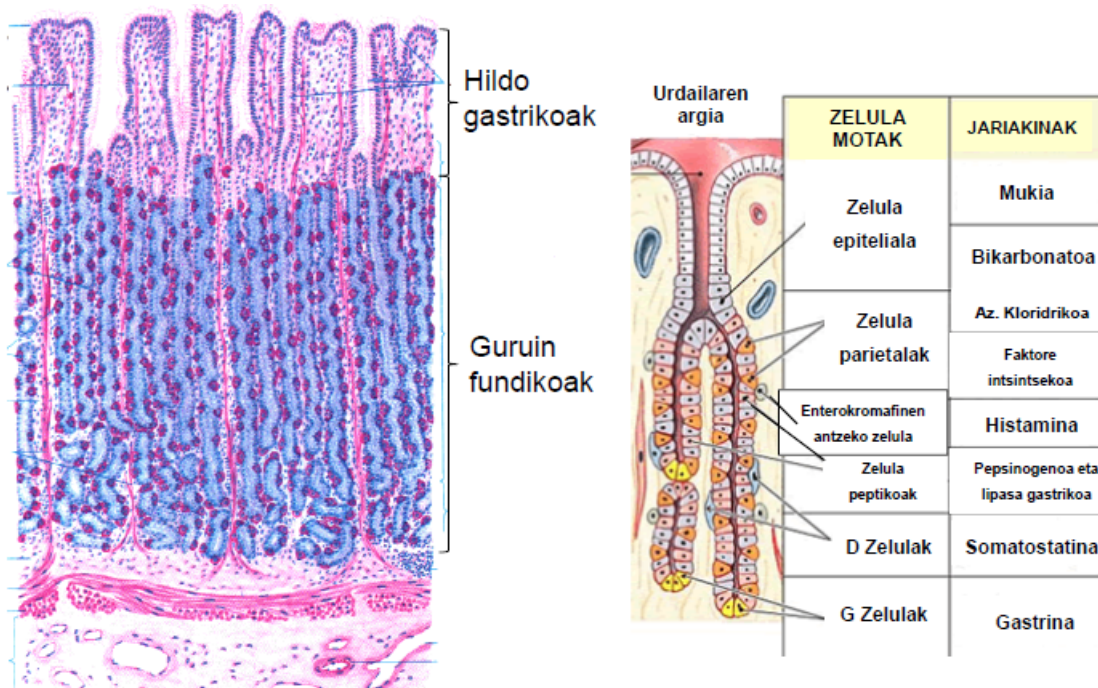
# 13. Digestio aparatuko farmakologia I: Jariatze gastrointestinalaren eta ultzera peptikoaren farmakologia

Nerbio sistema enterikoa NS autonomoaren barne dago eta bertan bi plexu nagusi daude: plexu mienterikoa edo Auerbach-en plexua eta azpimukosako plexua edo Meissnerren plexua. Azpimukosako plexuan batez ere neurona parasinpatikoen zuntzak aurkitzen dira, eta jariaketa gastrointestinala kontrolatzen du. Bestetik, plexu mienterikoan NS sinpatiko eta parasinaptikoaren zuntzak aurkitzen dira eta honek heste mugikortasuna erregulatzen du.

## Urdailaren mukosa

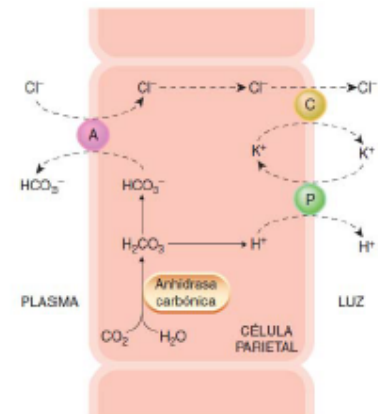
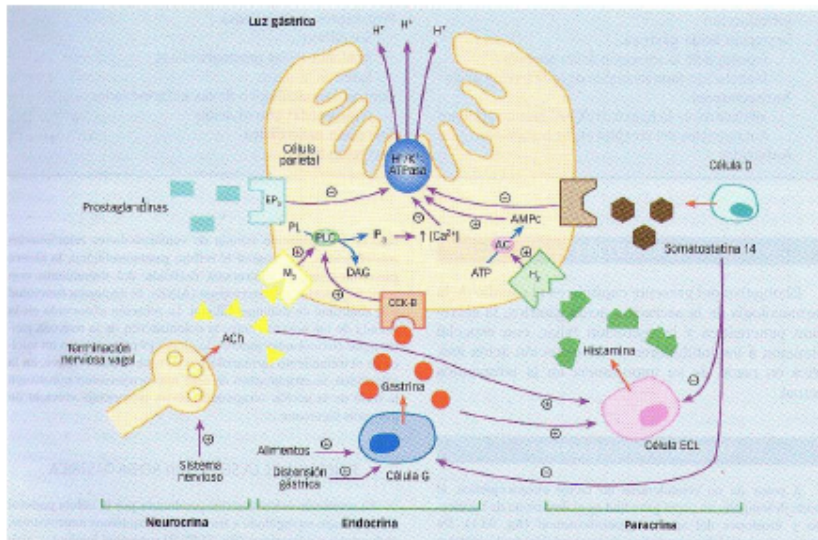
Urdail mukosan zelula ezberdinak daude, bakoitza funtzio baterako espezializatuta daudenak. Konposatu ezberdinak jariatzen dituzte eta urin gastrikoa osatzen dute.

- Zelula nagusienak zelula **epitelialak** dira, muzina edo mukia eta bikarbonatoa ajriatzen dutenak. Hau da, babesleak dira, mukiak geruza baabesle bat eratzen du eta bikarbonatoak pHa erregulatzen du.
- Zelula **parietalek** azido klorhidrikoa eta faktore intrintsekoa jariatzen dute (B12 bitamina xurgatzeko beharrezkoa dena).
- Zelula **enterokromafinek** histamina askatzen dute
- Zelula **nagusiek** pepsinogenoa eta lipasa gastrikoa jariatzen dute, elikagaien digestiorako.
- **D zelulek** somatostatina askatzen dute
- **G zelulak** antro pilorikoan daude eta gastrina hormona jariatzen dute.



## Kontrol neurohormonala:

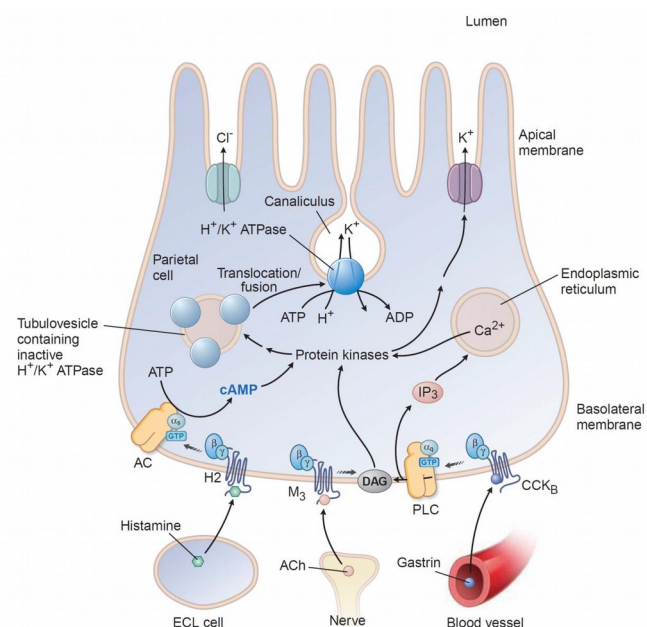
Histamina, azetilkolina eta gastrinak azido jariaketa eragiten dute, eta bestetik, somatostatinak eta prostaglandinek azido jariaketa murrizten dute. Beraz, oreka bat izaten da konposatu hauen artean; eta hauen artean desoreka bat badago ultzera gerta daiteke. Adibidez, AINE-ek prostaglandinaren sintesia inhibitzen dutenez, jariaketa indartzen dten konposatu gehiago ea ultzerak.



## Jariaketa azidoa

Jariaketa azidoa zelula parietalek burutzen dute eta horretarako ponpa berezi batzuk daude: K/H ATPasa ponpak protoiak kanpratzen ditu. Hiru konposatuek bultzatzen dute jariaketa azidoak ekintza mekanismoen bidez:

- Histaminak H2 hartzailak kitzikatu eta ondorioz AMPz mailak igotzen dira, proteina kinasa aktibatuz eta ponparen funtzionamendua handituz.
- Azetilkolinak M3 hartzailak kitzikatzen ditu zelula parietaletan eta ponparen funtzionamendua handituko da.
- Gastrinaren hartzailak ere ponparen funtzionamendua handituko dute.



## Mukosaren babeslea

Konposatu batzuk daude azido horrekiko babesle gisa jokatzen dutenak.

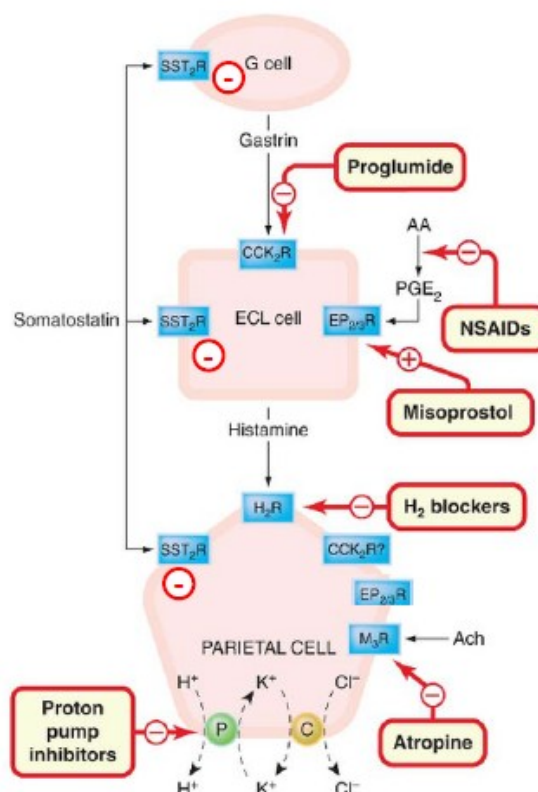
- **Somatostatinak** hiru maila ezberdinetan blokeatzen du azido klorhidrikoaren jariaketa: G zeluletan gastrina jariaketaren inhibizioa eragiten du, zelula enterokromafinen antza duen zeluletan eta mastozitoetan histamina jariaketa inhibitzen du eta zelula parietaleta jariaketa azidoa inhibitzen du.
- Zelula parietaletan **prostaglandinen (PGE2, PGE1 eta PGI2)** hartzaileak kitzikatuz ponpa inhibitzen da (jariaketa azidoa inhibitu) eta zelula epitelialen muki eta bikarbonato jariaketa bultzatzen dute.

## Ultzera peptikoa

Desoreka bat dago jariaketa azidoaren eta osagai babesleen artean eta ondorioz urdaileko pareta kaltetu egiten da. Jatorria ezberdina da:

- Gehienetan infekzio bat dago urdail mukosan (*Helicobacter pylori*)
- AIEE-ek sistemikoki prostaglandinen eragin babeslea inhibitzen dute eta topikoki urdaileko zelula epitelialak zauritzen dituzte.
- Hiperjariaketa azidoa gertatzen da bi kasuetan. Batetik, Zollinger-Ellison sindromean (gastrina jariatzen duen tumorea) eta Cushing sindromeak eragindako ultzeran (gehiegizko tonu kolinergikoa).
- Beste batzuk: estresa, tabakoa, glukokortikoideak, alkohola...

## ULTZERA PEPTIKOAREN FARMAKOLOGIA



## 1. Jariapen azidoaren inhibitzaileak

1. **H2 antihistaminikoak: zimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina.** H2 hartzaileen antagonistak zelula parietaletan, jariaketa azidoa murriztuz.

Erabilgarritasuna: ultzera peptikoa, errefluxuzko esofagitisa, hiperjariaketa azidoa (Zollinger-Ellison sindromea)

Eragin desiragaitzak: urdail hestekoak eta zefaleak. Erabilera kronikoan tolerantzia garatzen da eta errebote hiperjariaketa gertatzen da tratamendua uzten denean.

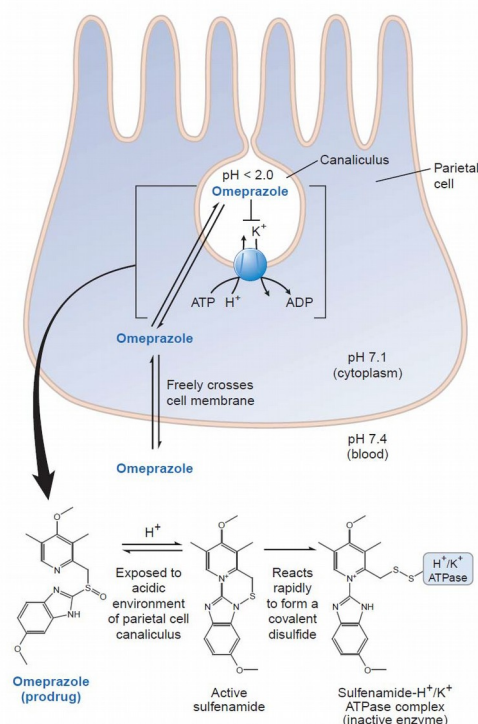
Elkarrekintzak: zitokromo P450 inhibitzen dute, farmako batzuen metabolismoa luzatuz (antidepressiboak, antikoagulatzaileak...).

2. **Protoi ponparen inhibitzaileak: Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol.** Zelula parietalen mintzean dagoen protoi ponparen funtzionamendua inhibitzen dute; inhibizio iraunkorra eta itzulezina da. Profarmako moduan jokatzen dute. Hesteetan xurgatzen dira, prestakin gastroerresistenteak baitira, eta odolaren bidez zleula paerietaretala iristen dira. Ph fisiologikoan ez dute arazorik mintzak zeharatzeko. Zelula parietaletan hodixka jariatzaileetan mintza zeharkatu eta pH azidoa dagoenez, ionizatu egiten dira eta metatu egiten dira (ionizatuta daudenez ezin dute mintza zeharkatu). Bertan, sulfonamida eratorri bat sortzen da eta disulfuro zubiak eratze ditu zisteina hodnarren bidez ponparekin, haren ekintza blokeatuz.

Erabilgarritasuna: ultzera peptikoan, errefluxu gastroesofagikoan, hiperjariaketa azidoan, *H. Pylori*-ren tratamenduko osagai gisa.

Eragin desiragaitzak ez dira oso larriak: urdail-hestekoak eta zefaleak (hasieran), hepatitis larriak (arraroak) eta kronikoki hartzen badira hipergastrinemia, errebotea eta minbiziak?.

Elkarrekintza ugari izaten dituzte haien xurgaoena murriztuz eta haien metabolismoa indusitzen du.



## 2. Jariapen azidoaren neutralizatzaileak

1. **Antiazido xurgagarriak edo sistemikoak: Sodio bikarbonatoa, kaltzio karbonatoa.** pH gastrikoa handitzen dute, bertako pHa neutralizatuz.

Arazoak: Na metaketaren ondorioz likido erretentzioa, kaltzioaren xurgapenaren ondorioz hiperkaltzemia, alkaloï metabolikoa errebote efektu gisa (horregatik ezin dira denbora luzez hartu).

2. **Antiazido ez-xurgagarriak: Mg<sup>2+</sup> hidroxidoa (MgOH<sub>2</sub>), aluminio hidroxidoa (AlOH<sub>3</sub>), magaldratoa, Amalgatoa.** Hauek ere pH gastrikoa igoko dute urdaila neutralizatuz, baina ez dira xurgatuko eta beraz ez dute eragin sistemikorik izango.

Eragin desiragaitzak: magensioak beherakoa eragiten du, aluminioak idorreria eta hipofosfatemia eta batera hartzen direnean (Al + Mg) idorreria eta beherakoa sahiesten dira.

Beste farmakoen xurgapenean eragin dezakete (2h)

Erabilgarritasuna: disepsian eya ultzeraren sintomak arintzeko.

## 3. Urdaileko mukosaren babesleak edo babesaren estimulatzaileak: Sukralfatoa, Bismuto-gatz koloidalak.

1. **Sukralfatoak** pH azidoan zelula epitelialen proteinei lotzen zaien gel likatsu bat eratzen du, mukosa babestuz.

Eragin desiragaitzak: idorreria, aho lehortasuna eta elkarrekintzak

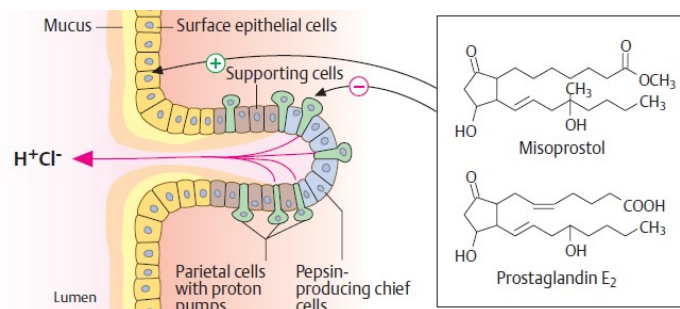
2. **Bismuto gatz koloidalak:** geruza babeslea eratu, PGE<sub>2</sub> sintesi lokal estimulatu, bikarbonatoa eta mukiaren jariaketa estimulatu eta *H. Pylori*-ren hazkuntza inhibitzen du.

Eragin desiragaitzak: mihia eta gorozkiak belztu, goragaleak eta okadak.

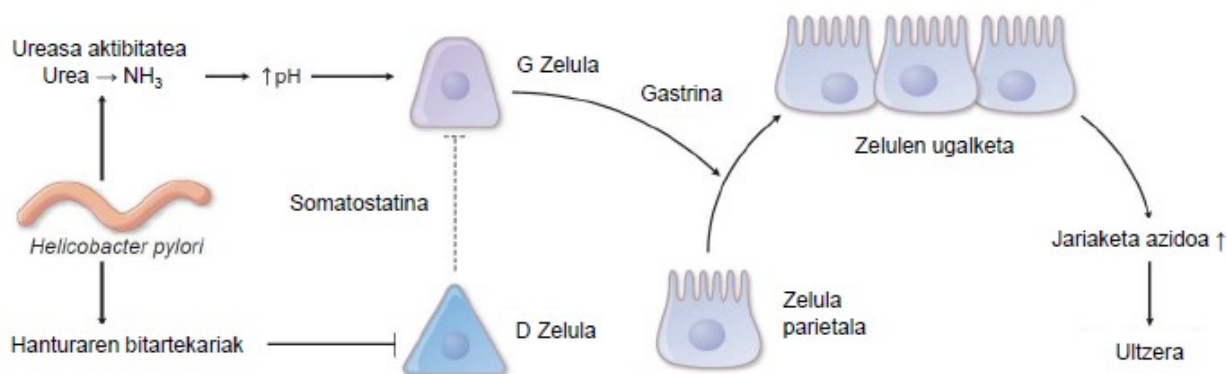
3. **Misoprostola** prostaglandinen analogoa da, eta hainbat mekanismoren bidez tratatzen du ultzera: muki eta bikarbonato jariaketa bultzatzen du zelula epitelialetan, urdaileko azidoen jariaketa gutxitzen du zelula parietaletan, eta odol fluxua handitzen du.

Eragin desiragaitzak: goragaleak, beherakoak, sabeleko mina, Umetokiaren uzkurduak eragiten ditu eta haudrunaldian ezin da erabili, batzuetan abortibo bezala erabiltzen da.

Erabilgarritasuna: AIEE-k eragindako ultzeraren prebentzio eta tratamenduan



4. ***Helicobacter pylori*-k eragindako infekzioen tratamendua:** *Helicobacter pylori* bakterio gramnegatibo espiriformea da, eta ultzera eragiten duen arduradun nagusia da, urdailekoen kasuan %80 eta duodenokoan %100 eragiten ditu. Gainera, bakterio honek minbizia eragiteko arriskua handitzen du, lehenengo mailako kartzinogenoa da 1994-tik.



Bakterio honek egindako infekzioak tratatzeko hainbat farmako erabili daitezke:

- Protoi ponpare inhibitzaileak: omeprazola, lansoprazola, pantoprazola
- Bismutozko konposatuak: bismuto zitratoa, bismuto salizilatoa
- H2 antihistaminikoak: Ranitidina
- Antibiotikoak: amoxizilina, tetraxiklina, klaritromizina, metronidazola
- Fukosa hartzaileak zelula epitelialen mintz plasmatikoa daude, geruza mukosoan eta bakterioen itsaspena ekiditen dute.

Helburua beti bakterioa patogenoen itsaspena ekidite da bakterio flora endogenoa kaltetu gabe (antibiotikoekin).

Sintomatologia: bat bateko sabeleko mina, handia eta iraunkorra (jakiekin eta antiazidoekin hobetzen da), eta ultzera odoltsuak: hematemesia (odola gorakoetan) eta melenak (odola gorozkietan)

5. Froga diagnostikoak: odolean *H. Pylori*-ren aurkako antigorputzen detekzioa edo arnasean urearen froga.

**\*Antikolinergikoak: Dizikloberina (Diziklomina)**

Ekintza mekanismoa: zelula aprietaletan aurkitzen diren M3 hartzaile muskarinikoen antagonista da, ondorioz jariaketa azidoa murrizten du urdailean (besteek baino eraginkortasun txikiagoa duen arren).

Eragin desiragaitzak: xerostomia (aho lehorra), ikusmen lausoa, arritmia edo gernu erretentzioa

Erabilgarritasuna: oso gutxi erabiltzen da eraginkortasun urria dela eta.



# 14. Digestio aparatuaren farmakologia II: Gorakoen, heste mugikortasunaren eta behazun-bideen farmakologia

## GORAKOAK

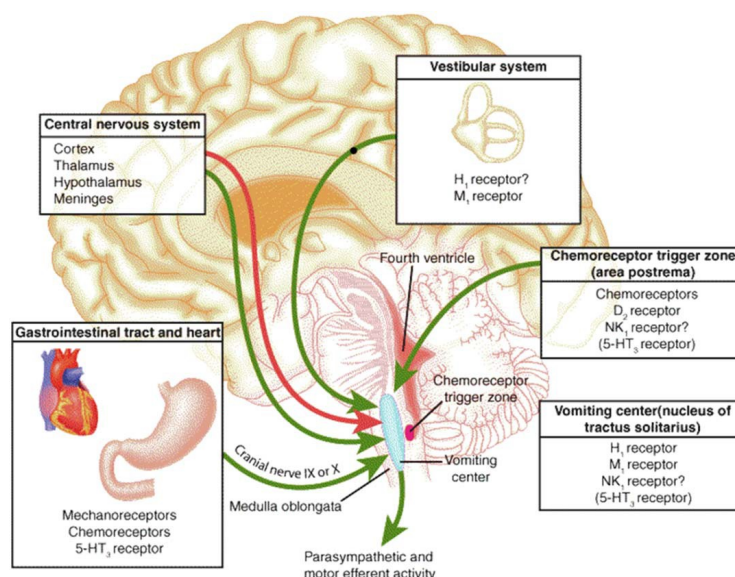
Gorakoa urdaila hustu arazteko erreflexu mekanismo naturala da. Orduan ondorengoa gertatzen da:

- Arnasketan laguntzen duten muskuluen ezohiko mugimenduak
- Heste hodiko muskuluen alderantzizko mugimenduak
- Aktibitate begetatiboa: izerditzea, azaleko odol-hodien uzurtzea, listu-jariaketa, miosia...

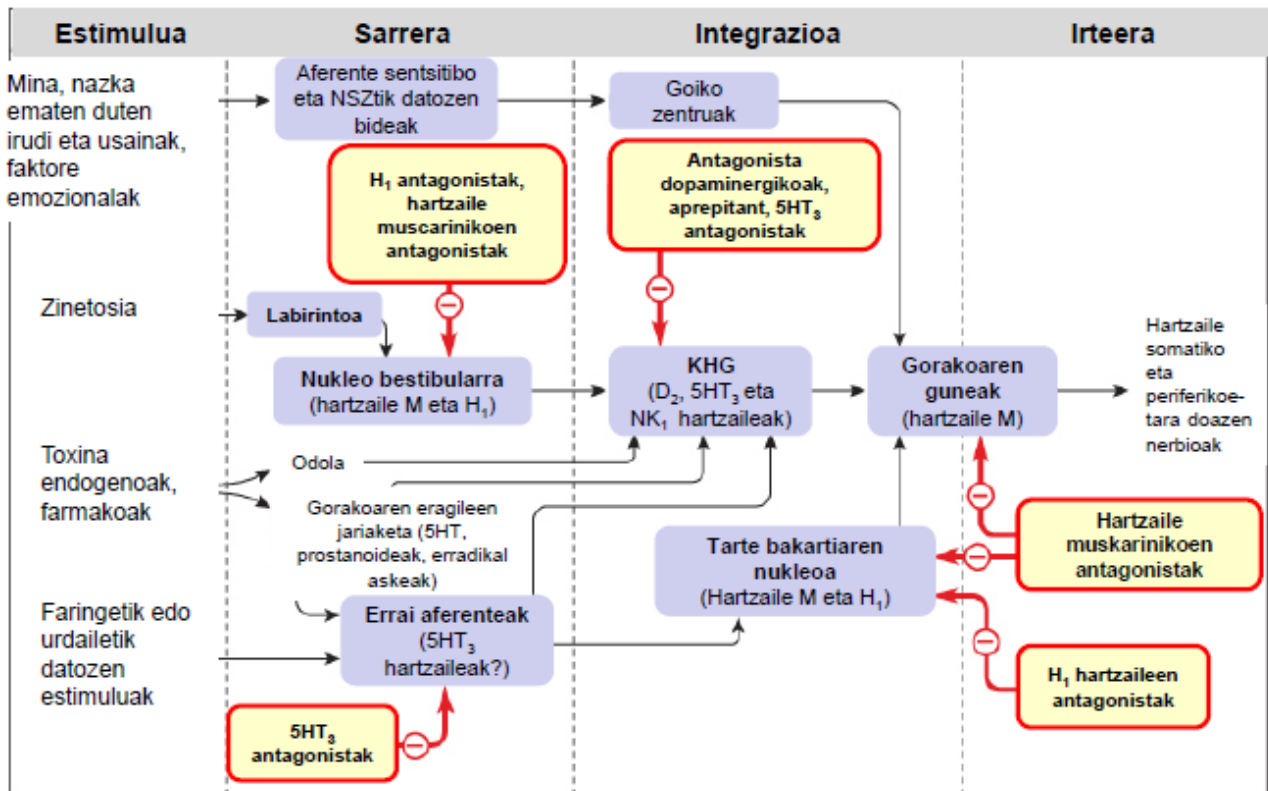
Jatorria:

- Sustantzi toxikoak kanporatzeko
- Zenbait gaixotasunek eraginda: migraina, infekzio bakteriano zein birikoek...
- Zinetosiaren ondorioa: mugimenduak eragindako zorabioa
- Haurdunaldian, egoera emozionala, usainek, zaporeek...
- Farmakoen eragin desiragaitz gisa: kimioterapia antineoplasikoa, opioideak, anestesiko orokorrak eta digoxina... radioterapia

Gorakoen erregulazioa: erantzun honetan koordinazio motor bat nehar da, mugimendu motorrak koordinatzeko. Garun enborreko bi gune daude hemen inplikaturik: batetik oka zentrua eta bestetik kimiohartzaileak dituen gunea. Oka zentruak antolatzen ditu muskulu leunaren mugimendu guztiak eta bertan hartzaile muskarinikoak eta opioideak daude. Bestetik, kimiohartzaileak dituen gunean edo gune kolpekarian hartzaile hsitaminergikaok (H1), muskarinikoak, serotonergikaok (5-HT<sub>3</sub>), dopaminergikaok (D<sub>2</sub>), kannabinoideak (CB1), P substantziaren hartzaileak (NK-1) eta hartzaile opioideak ( $\delta\mu$ ) dute. Gune honetan hartzaile ezberdinak daude toxikoren bat dagoenean gorputzean hartzaile hauek aktibatzen dira eta oka erantzuna aktibatzen da, oka zentrua aktibatuz.



Estimulu ezberdinek aktibatu dezakete oka eragitea.



- Usai txarrek edo zapore txarrek nerbio sentsitiboak kitzkatu, NSZ-ean informazio integratu eta oka zentrua aktibatzen da.
- Zinetosia. laberintoan desoreka bat dago barne belarran, endolinfaren mugimenduaren bidez nukleo bestibularrak kitzikatuko dira eta honek kitzikatuko du gune kolpekarria eta honek oka zentrua esimulatuko du.
- Toxina endogenoek eta famakoek odolaren bidez gune kimiohartzailera doaz, hau estimulatu eta gainera gorakoa ergaiten duten substantzien jariaketa eragiten dute, eta hauek KHG estimulatu dute.
- Faringetik edo urdailetik datozen estimuluak errai aferentetako 5-HT<sub>3</sub> hartzailak kitzikatzen dira, eta horrek tarte bakartiaren nukleoa eta KHG kitzikatzen ditu, oka zentrua aktibatuz.

### Gorakoaren farmakologia (antiemetikoak)

1. **Antagonista muskarinikoak: Eskopolamina.** Ekintza mekanismoa: antagonista muskariniko lehiakorra eta ez selektiboa da, nukleo bestibularrean eta gorakoaren zentruan. Eragin periferiko eta zentralak ditu.

Eragin periferikoa: zeintosiaren prebentzioa (bidaia hasi aurretik) eta estimulu gastriko lokalaren ondorengo gorakoa.

Eragin zentrala: antikolinergikoak (xerostomia, idorreria...), lasaigarria.

## 2. H1 antihistaminikoak: *Difenhidramina, Dimenhidrinatoa, Prometazina.*

Ekintza mekanismoa: ekintza periferikoa eta zentrala dute, horregatik eragin sedagarria dute. H1 hartzailen kontrako agonistak (*Inverse agonist*) dira. Lehenengo belaunaldiko antihistaminikoak NSZra heltzen dira eta ez dira oso selektiboak (hartzaille kolinergiko, adrenergiko eta serotonergikoetara ere lotzen dira). Gune vestibularrean H1 eta nukleo bakartian dauden hartzailleetara lotuaz gorakoaren gunera doan seinale histaminergikoa blokeatzen dute

Eragin desiragaitzak: alde batetik, sedazioa eragiten dute (hesi hematoentzefalikoa zeharkatzen dutenek (berriek ez); umeengan urduritasuna eta ezinegona agertu daiteke eta erabilgarria iza daiteke loezi arinean (hurrengo egunera arte irauten du). Bestetik, eragin antikolinergikoa du (xerostomia, ikusmen lausoa, gernu erretentzioa, idorreria...).

Erabilgarritasuna: zinetosiaren prebentzioa (bidaia hasi aurretik), eta haurdunaldian kasu larrietan (prometazina).

## 3. 5-HT<sub>3</sub> antagonista serotonergikoak: *Ondasetron, Granisetron, Tropisetron.*

Ekintza mekanismoa: 5-HT<sub>3</sub> hartzaille serotonergiko ionotropikoaren antagonista da, kimiohartzaileak dituen gunean batez ere. Baina NS enterikoan eta tarte bakartiaren nukleoan ere eragiten dute.

Eragin desiragaitzak: zefaleak, idorreria (arraroak).

Erabilgarritasuna: antineoplasikoek eta bestelako farmakoek eragindako gorakoak eta ebakutza osteko gorakoak tratatzeko.

## 4. D<sub>2</sub> antagonista dopaminergikoak: *Metoklopramida, Kleboprida.*

Ekintza mekanismoa: D<sub>2</sub> hartzaille dopaminergikoen antagonistak dira, NSZean eta nerbio bagoaren bukaeran dauden 5-HT<sub>3</sub> hartzailenak, horregatik eragin zentralak eta eragin zuzena dute maila periferikoan (urdailean). Gainera, 5-HT<sub>4</sub> hartzaille serotonergikoen agonistak dira, eta heste lodian eragin prozinetikoa dute (Ach askapena errazte dute).

Fármaco	Antagonismo 5-HT <sub>3</sub>	Agonismo 5-HT <sub>4</sub>	Antagonismo D <sub>2</sub>
Cleboprida	+	++	+++
Metoclopramida	+	+	+++

Eragin desiragaitzak: sedazioa, beherakoa, mugimendu extrapiramidalak (distoia eta parkinsonismoa).

Erabilgarritasuna: Heste lodiko asaldurek sortutako gorakoak, haurdunaldikoak, ebakuntza osteko gorakoak, migrainak eragindako orakoak, zitotoxikoak ez diren farmakoek eragindakoak.

### ***Donperidona.***

Ekintza mekanismoa: D2 hartzailen antagonista selektiboa da, kimiohartzaileak dituen gunean eragiten du; ez du HHE zeharkatzen eta eragin gutxi ditu NSZean.

Erabilgarritasuna: tratamendu zitotoxikoak edo heste lodiko asaldurek eragindako gorakoa.

Eragin kaltegarriak: xerostomia, logurea, buruko mina.

### **5. Farmako kannabinoideak: *Nabilona, Dronabinola.* (ez daude merkatuan)**

Ekintza mekanismoa: CB1 hartzaille kannabinoidearen agonista sintetikoak dira, eta kimiohartzaileak dituen gunean eragiten dute.

Erabilgarritasuna: antineoplasikoek eragindako gorakoa tratatzeko.

Eragin desiragaitzak: logurea, jarrerazko hipotentsioa, xerostomia... eta dosi altuetan urduritasuna, takikardia, paranoia...

### **6. NK1 hartzailen antagonistak: *Aprepitant, Fosaprepitant.***

Ekintza mekanismoa: P sustantziaren NK1 hartzailleak blokeatzen dituzte kimiohartzaileak dituen gunean eta gorakoaren gunean (P sustantzia bago nerbioaren bukaeran ere askatzen da heste hodian).

Aprepitant aho bidez hartzen da, Fosaprepitant, aprepitantaren profarmakoa da eta zainbidetik ematen da

Erabilgarritasua: antineoplasikoek eragindako gorakoa

Eragin desiragaitzak: logura, jarrerazko hipotentsioa, xerostomia... eta dosi altuek urduritasuna, takikardia, paranoia..

# HESTE MUGIKORTASUNAREN FARMAKOLOGIA

## Beherakoa

Beherakoa dagoela esaten da ohi baino sarriago eta bigunago obratzen denean. OME (Osasunaren Mundu Erakundea)-ren arabera urtean 5 milioi heriotza daude beherakoari lotuak.

Elikagai eta likidoen xurgapen eskasa gertatzen da eta ondorioz tripako mina, sukarra, goragalea, gorakoa, ahultasuna edo gosea galtzearekin batera ager dateke. Gainera, hestearen mugimendua areagotzen da eta ondorioz ura eta elektrolitoak galtzen dira; jariaketa gehitu eta xurgapena gutxituz.

Etiologia: azpian dauden gaixotasunak, intoxikazioak, infekzioak, farmakoak, radioterapia edo antsietatea.

## Tratamendu farmakologikoa

### Tratamenduaren helburuak

- Xurgapena eta jariaketa normala berreskuratzea
- Beherakoaren ondorioz agertutako asaldura hidroeletrikoak eta elikadurari eragiten dioten asaldurak konpontzea
- Hesteetako hipermotilitatea inhibitzea

Beherakoaren farmakoa:

- a) Aho bidezko behidratazioa
- b) Heste mugikortasunaren inhibitzaileak
  1. Opioideak
  2. Hartzaille muskarinikoen antagonistak
- c) Eragile adsorbatzaileak

### Heste mugikortasunaren inhibitzaileak

1. **Opioideak:** *Loperamida*, *Difenoxilatoa*. Hestearen tonua handitu arren aktibitate propulsihoa murrizten dute, mugimendu peristaltikoak murriztuz. Ez dute HHE zeharkatzen, beraz ez dute eraginik NSZean.
2. **Hartzaille muskariikoen antagonistak:** *dizikloberina*. Eragin espasmolitikoa dute hestearen muskuluetan, muskulu leuna erlaxatzen dute. Gutxi erabiltzen dira eragin desiragaitz antimuskariikoak direla eta.

## Idorreria

Idorreria kronikoa kontsideratzen da azken 12 hilabetetan 12 astean zehar behintzat ondoko bi gertaera gertatzen badira (deposizio guztien %25 baino gehiagotan): Esfortzu handia, Gorozki gogor edo lehorrak, Hustuketa osoa ez deneko sentrazioa, Maniobra mekanikoen beharra, Astean 3 aldiz baino gutxiago obratzea.

Jatorria:

- Elikadura (likido edo zuntzaren gabeziak)
- Psikologikoa (depresioa, bizi modua...)
- Ariketa fisikorik ez egitea
- Haurdunaldia
- Asaldura neurologikoak
- Asaldura metabolikoak (hiperkaltzemia, hipotiroidismoa...)
- Hesteetako asaldurak (hemorroideak, uzki-arteka...)
- Farmakoak (Antihistaminikoak, antikolinergikoak, IMAO, antidepressibo triziklikoak, opiazeoak, kaltzioaren antagonistak, L-DOPA...)

## Tratamendu farmakologikoa

### 1. Farmako libragarriak

1. **Boloaren masaren handitzaileak:** konposatu hidrofiliakoak dira, hala nola zelulosa (gari zahi), metilzelulosa, muzilagoak dituzten landareak, zain belarraren haziak (*Plantago ovata*).

Ekintza mekanismoa: muzilago hidrofiliakoek ura xurgatzen dute, puztu egiten dira eta gorozkien bolumena handitzen dute, kanporatzeko erreflexua handituz.

Aho bidetik administratzen dira eta eragina ez da berehalakoa, horregatik tratamendu kronikoan erabilgarriak dira.

2. **Libragarri osmotikoak: *magnesio eta sodio gatzak eta gluzidoen eratorriak (laktulosa)*.**

Ekintza mekanismoa: ez dira disolbagarriak, ez dira xurgatzen hestean. Osmosi efektuaren ondorioz hesteetara ura jariatzea eragiten dute, ondorioz urak gorozkiak biguntzen ditu kanporatzea erraztuz eta gorozkien bolumena handitzeak mugikortasuna estimulatzen du.

Gatzek berehalako eragina dute eta laktulosak epe luzekoa.

3. **Libragarri estimulagarriak: eratorri atrakionikoak dituzten landareak (sena, kaskarra sakratua), bisakodiloa, pikosulfatoa.**

Ekintza mekanismoa: batetik, eragin motorea dute, heste mugimendua handitzen dute, uhin propulsaileak areagotuz. Nerbioen bukaeretan eragin zuzena dute, mukosaren narradura eragiten dute eta nerbio plexuarengan eragin intraneurala dute.

Bestetik, eragin jariatzailea dute, enterozitoetako Na/K ATPasa inhibitzen dute, eta odnozioz, ura, Cl eta Na berxurgapea murriztu eta K jariaketa bultzatzen da eta heste barneko presioa handitzen da.

4. **Gorotz lubrifikatzaileak: Glizerina eta dokusato sodikoa.**

Ekintza mekanismoa: gorozkiak lubrifikatu eta biguntzen dituzte, uzki bidez ematen dira heste gaixotasunak agertu ez daitezen (uzki-artekak...).

2. **Farmako prozinetikoak:** urdail hesteko mugikortasuna areagotzen dute.

1. **Metoklopramida:** D2 antagonista da berez, baina 5-HT4 hartzaile serotonergikoen agonistak dira. Heste hodian eragin prozinetikoa dute, azetilkolina askapena eragiten baitute. Gainera, eragin lokala dute muskulu leuean, urdail hustutzea bizkortuz.

2. **Sistema kolinergikoare estimulatzaileak: Betanekola** (agonista mauskarinikoa) **eta Neostigmina** (atikolinesterasikoa).

Libragarren eragin kaltegarriak

- “Menpekotasuna”
- Hesteko tonu muskularra murriztea (tratamendu kronikoa)
- Ur eta elektrolitoen galtzea
- Beherakoak
- Gorakoak
- Kolitis espastikoa

## BEHAZUN BIDEETAKO FARMAKOLOGIA

Behazuna ura, ioiak, kolesterola, fosfolipidoak, behazun pigmentuak eta behazun gatzez osatuta dago. Behazun gatz horiek azido kenodesoxikolikoa, kolikoa eta desoxikolikoa dira, kolesterolaren oxidazioz eratuak. Funtzioak: behazun fluxua bultzatzea, kolesterolaren sintesia murriztea, kolesterolaren disoluzioa eta kanporatzea erraztea, gantzen eta bitamina lipidikoen dispertsioa eta xurgapena erraztea.

Behazun asaldura nagusia **kolestasia** da, behazuaren fluxuaren geratzea, harriak eratzen baitira. Ondorioz, plasman behazun azidoak, bilirrubina, fosfatasa alkalinoa...agertzen dira eta gibel barruan edo kanpoan eman daiteke.

**Kolelitiasiaren tratamendua: *azido ursodesoxikolikoa eta kenodesoxikolikoa.***

- Kolesterolaren jariaketa murrizten eta disolbagarritasuna aldatzen dute, kolesterolaren saturazio indizea murriztuz.
- Kolesterolaren sintesia murrizten da HMG CoA inhibituz (3-hidroxi-3-metilglutaril-koentzima A)
- Azido ursodesoxikolikoak kolesterolaren xurgapena murrizten du eta kolesterol 7 $\alpha$  hidroxilasa aktibitatea handitzen da (behazun gatzen sintesia).



# VI. ZIRKULAZIO SISTEMAREN FARMAKOLOGIA

## 15. Diuretikoak

Farmako diuretikoak gernu jariaketa eta kanporaketa (diuresia) estimulaten duten farmakoak dira. Ura eta elektrolitoen giltzurrun irazketa estimulaten dute, nefronetan zehar ioi garraioaren erregulazioa burutuz

Nefrona segmentu bakoitzak garraiatzaile espezifikoak izango ditu. Horrexegatik, ekintza mekanismoaren arabera, diuretiko familia bakoitzak elektrolitoen kanporaketaren profil berezi bat eragingo du

Diuretikoak bi taldetan sailkatzen dira: **Natriuretikoek** sodioaren garraioa blokeatzen dute, berxurgapena blokeatzen dute. Mekanismo horren bidez gernua kanproatzea eragiten dute. Bestetik diuretiko **osmotikoak**, presio osmotikoa handituz gernu kanporaketa bultzatzen dute. Gehienak natriuretikoak dira.

Farmako diuretikoak erabilgarriak izango dira Nakontzentrazioa eta uraren erretentzioa handiegiak diren egoera klinikoetan. Diuretiko familia bakoitzak Na-garraiatzaile baten funtzioa blokeatuko du mintz-luminalean. Nefronan ioi garraiatzaile espezifikoak daude eta nefronaren segmentuaren arabera garraiatzaileak ezbedinak dira. Beraz, blokeoa zein segmentutan gertatzen dearen arabera ioien kanporaketa profila ezberdina izango da.

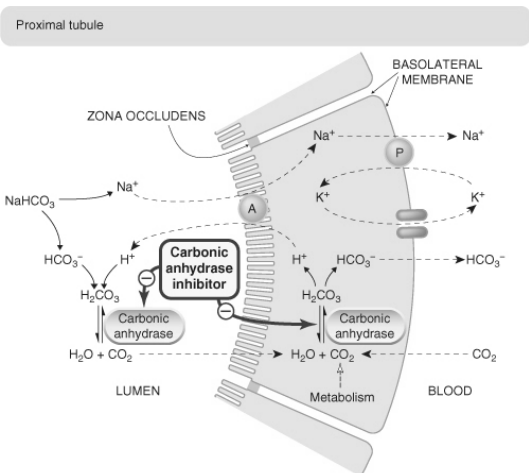
### Nefronaren egitura eta funtzioa

Nefrona giltzurruneko egitura estruktural eta funtzionala da. Anatomikoki bi zati ditu: Giltzurrun kurpuskulara (Glomeruloa eta Bowman-en kapsula) eta Tubuluak (hodixkak): hurbileko hodixka, Henle lakioa, urruneko hodixka bihurturak. Nefronan lehenengo iragazte glomerularra gertatzen da non plasmaren %20 inguru iragazten den eta ondoren, hodietan konposatu ezberdinen berxurgapena eta jariaketa gertatzen da (funtzio tubularra). Iragazitako Na eta uraren %99 berxurgatzen da, eta H, K eta ioi organikoak jariatzen dira.

### Sodio eta uraren berxurgapena

Nefronetan onaldeko mintza (odolari begira) eta tubulu alboko mitza edo mintz luminala (lumenera) daude. Oinalboko mintzetan segmentu guztietan Na/K ATPasa ponpak daude, ziurtatzeko sodioaren kontzentrazio zitoosolikoa oso baxua dela, gradiente bat sortzeko soidoaren berxurgapena errazteko tubuluetatik. Tubulu gune ezberdinetan Na garraioa aldatu egiten da, ioi ezberdinen mugimendurekin akoplatuta.

Bestetik, ura difusio pasibo bidez berxurgatzen da, sodioarekin batera eta tubulu gune ezberdinetan iragazkortasuna aldakorra da.



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

- **Hurbileko tubulua** gune bihurgunetsu eta zuzena da eta bertan Na/H trukatzaila dago, sodioa berxurgatzen da protoiak kanporatuz (iragazitako Na eta uraren 2/3). Sodioaren %75a hemen berxurgatzen da.

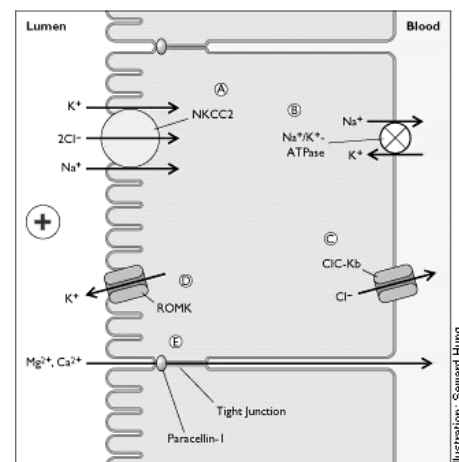
Gune horretan bikarbonatoaren berxurgapena gertatzen da eta osmolaritatea ez da aldatzen. Bikarbonatoa gerruan disoziatu egiten da CO<sub>2</sub> eta ura lortuz anhidrasa karbonikoari esker, eta hauek berxurgatu egingo dira, nefronako zeluletan berriro bikarbonatoa eratu.

Gainera, framako batzuk ere kanporatzen dira (diuretikoak).

- **Henle lakioak** bi atal ditu: beheranzko adarra eta goranzko adarra:

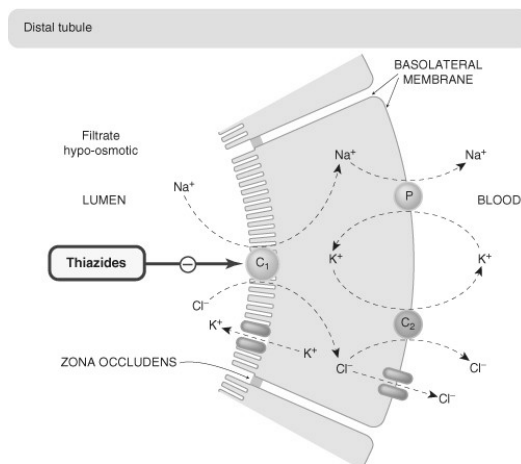
- Beheranzko adarra: Urarekiko iragazkorra da, garraio sistemarik ez (likido hiperosmotikoa)
- Goranzko adarra: Urarekiko iragazgaitza da. Na<sup>+</sup> aren %25a birxurgapena hemen gertatzen da (osmolaritatea jaisten da). Gainera, Na/K/2Cl kogarriatzailea dago, sodioa, K eta 2 Cl batera garraiatzen da.

Ondoren, K<sup>+</sup> erretenen bidez tubuluetara bueltatzen da K<sup>+</sup> eta portzio bat birxurgatzen da Mg<sup>2+</sup> eta Ca<sup>2+</sup> ioekin batera. NaCl-aren birxurgapena ez da orekatzen urarenarekin (urruneko tubulu bihurgunetsura heltzen den likidoa hipotonikoa da)



- **Urruneko tubulu bihurgunetsua:** hasierako gunea urarekiko iragazgaitza da eta Na Cl berxurgapena gertatzen da, beraz, tubuluaren likidoa diluitu egiten da. Na<sup>+</sup> eta Cl<sup>-</sup> Na/Cl garraiatzaile bati esker berxurgatzen dira biak batera

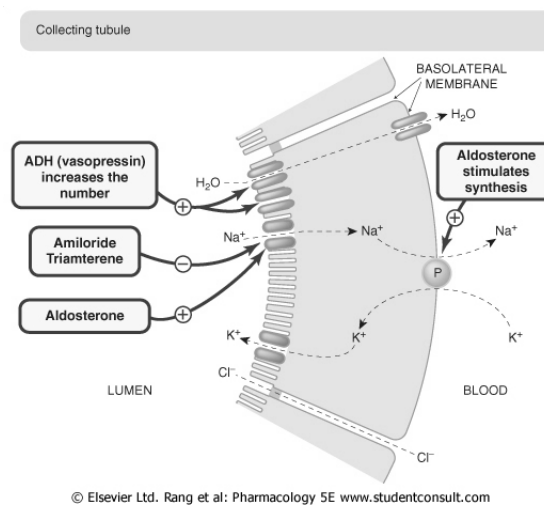
Nefrona gune honetan hormona paratiroideoak eta kaltzitriolak kaltzioaren birxurgapena estimulatzen dute.



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

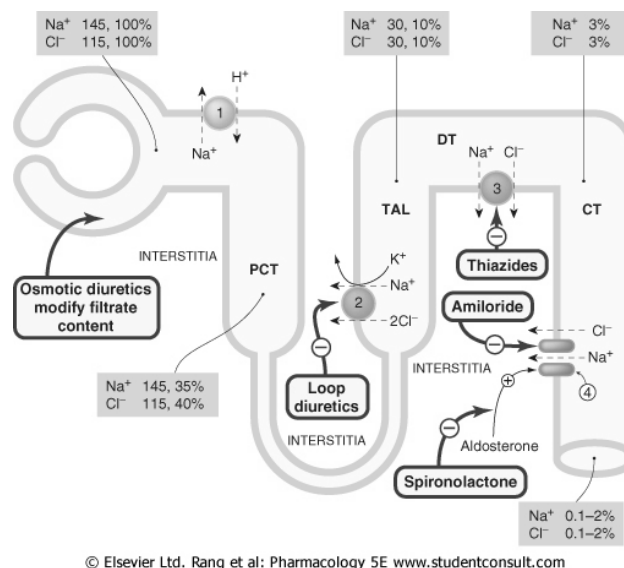
- **Tubulu eta hodi biltzailea:** bi zelula mota daude, zelula nagusienean Na berxurgapena eta K kanporatzen dute eta zelula tartekatuek ( $\alpha$  eta  $\beta$ ) azido eta baseak kanporatzen dituzte. Sodioa berxurgatzen denean oreka elektrolitiko mantentzeko potasioa berxurgatzen da eta potasioaren ordean protoiak ere kanproatu daitezke.

Hormonek kontrolatzen dute ura eta ioien mugimendua: Hormona antidiuretikoak (ADH) V2 hartzaliek estimulatzen ditu (oinalboko mintzetan) akuaporinen ekspresioa handituz. Aldosteronak (mineralokortikoide nagusia), berriz,  $K^+$  kanporaketa eta  $Na^+$  xurgapena estimulatzen du. Izan ere, aldosterona bere hartzalietara lotzen denean zitosolean, dimerizatu egiten dira eta gene ezberdinen adierazpena aldatzen du. Sodio erretenen ekspresioa handitzen da mintz luminalean eta  $Na^+/K^+$  ponparen ekspresioa oinaldeko mintzean. Ondorioz, sodioa gehiago berxurgatuko da eta  $Na^+/K^+$  ponpari esker gradiente mantendu egingo da.



## FARMAKO DIURETIKOAK

Hainbat motatako farmako diuretikoak daude: lakioko diuretikoak, diuretiko tiazidikoak, potasio aurreztaile diuretikoak eta diuretiko osmotikoak.

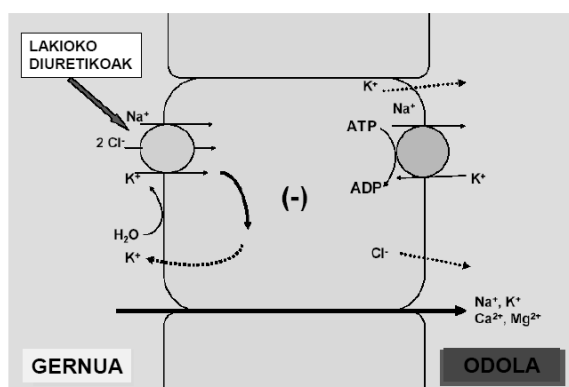


Farmakoek sodioaren garraioa blokeatuko dute mintz lumninlean. Diuretiko guztiak azido urikoaren garraiatzailearen bidez kanporatzen dira tubuluetan, eta beraz azido urikoaren kanporaketa murrizten da eta hiperurizemia gertatzen da (odolean) eta hipourikosuria (gernuan).

**a) Henle lakioko diuretikoak: Furosemida, Bumetanida, Azido etarakinikoa**

- **Ekintza mekanismoa:** sodioaren birxurgapena blokeatzen dute henle lakioan. Bertan Na/K/2Cl kogarratzailea dago. Beraz garraio hau blokeatzen badugu sodio, potasio eta kloruroen kanporaketa handituko da, beraz hodi biltzailera helduko den sodio kontzentrazioa handia denez potasio eta protoi kanporaketa handituko da.

Garraiatzaile honen funtzionamendua oztopatuz Mg<sup>2+</sup> eta Ca<sup>2+</sup> ren birxurgapena ere gutxituko da.



• **Eragin farmakologikoak:**

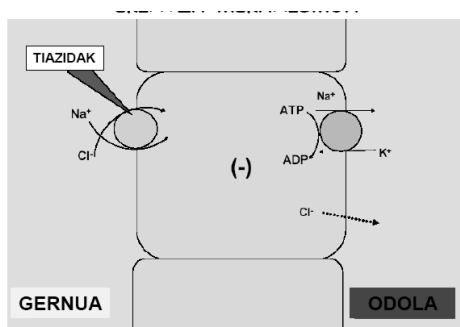
- Gernuan: Na, K, Cl, Mg, Ca eta H kontzentrazioa igoko da, eta azido urikoarena gutxitu. Diuretikoek sodioaren blokeoa mintz lumninlean eragiten dute. Azido urikoaren garraiatzaileak erabiltzen dituzte diuretikoek kanporatzeko, hauek hurbileko hodixkan kanporatuko dira. Beraz azido urikoaren kanporaketa gutxituko da eta hiperurizemia izan dezakegu.
- Bihotzeko aurrekarga murriztuko da ( basozabalkuntza benosoa)
- Prostaglandinen sintesia handituko dute giltzurrunetan (PGE, PGF) horrek ere diuresia bultzatzen du. Izan ere, prostaglandinek funtzio garrantzitsua dute giltzurrun funtzioan; meknaismo lokalak daude giltzurrun funtzioa ziurtatzeko eta horien artean prostaglandinek hartzen dute parte. Egoera ezberdinetan giltzurrunaren funtzionamendua kaltetua egon daiteke, esaterako, bihotz gutxiegitasunean. Kasu hoetan fluxua handitu behar da funtzionamendua modu egokian emateko, Prostaglandinek basozabalkuntza eragiten dute arteriola aferenteetan eta horrek erre angiotensia sistema aktibituko du; eta eferenteetan basozukurdura iragazte glomerularra handituz. Orduan presioa handituko da.

Horregatik adinezkoetan AINEek giltzurrunen funtzioa gutxitzen dute.

- **Ondorio farmakologiko nagusiak:** diuresia eragiten dute, hori da nahi den eragina. Baina gainera, hipopotasemia, hipomagnesemia eta alkalosi metabolikoa eragiten dute.
- **Eragin desiragaitzak:**
  - Ototoxikotasuna: henle lakioen ez da haiebeste ikuskiko, batez ere aminoglukosidoek eragiten dute
  - Hiperurizemia
  - Hipobolemia eragin dezakete, ondorioz hipotentsioa eta shocka eta arritmiak garatu
  - Hipopotasemiak arritmiak eragiten ditu
  - Alkalosi metabolikoa
  - Besteak: hipergluzemia, hiperlipidemia
- **Elkarrekintza farmakologikoak:**
  - Digitalikoak (digoxina): digoxinak Na/K ponpa inhibitzen du, potasioaren lekuan lotzen da, hau da, barneko agonista batekin lehiatzen du eta bere tarte terapeutikoa oso estua da. Ondorioz, digoxinak bihotz uzkurduraren indarra handitzen du. Baina digoxinarekin batera diuretiko bat administratzen bada, diuretikoak potasioaren galera eragingo du eta ez du lehiatuko digoxinarekin eta digoxinaren eragina handituko da, ondorio larriak eraginez.
  - AIEEek ekintza diuretikoa murrizten dute
  - Aminoglukosidoek ototoxikotasuna handitzen dute
- **Erabilgarritasun terapeutikoa:**
  - Egoera edematosoetan (lehenengo aukerakoa birika edema akutuan)
  - Bihotz gutxiegitasun kongestiboan
  - Giltzurrun gutxiegitasunean
  - Hipertentsio arterialean
  - Hiperkaltzemian
  - Garezur barruko hipertentsioan

b) Diuretiko tiazidikoak: *Klorotiazida, Hidroklorotiazida, Politiazida. (Ez-tiazidikoak: indapamina, klortalidona). Ez tiazidikoek egitura tiazidikoa ez duten arren talde honetan sartu.*

- **Ekintza mekanismoa:** sodioaren berxurgapena blokeatzen dute urruneko tubulu bihurgunetsuan, Na/Cl kogarratzailea blokeatzen dute.



- **Eragin farmakologikoak:**

- Gernuan kaltzioaren eta azido urikoaren kontzentrazioa murriztuko da eta Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> eta H<sup>+</sup> kontzentrazioa, berriz, handitu egingo da.
- Erresistentzia periferikoa murriztuko da. Izan ere, basozabalkuntza arteriolarra eragiten dute eta beraz, hipotentsoreak dira.
- Intsulinareneko jariaketa murrizten dute beraz kontuz ibili behar da diabetikoekin, hipergluzemia eragin dezakete.

- **Eragin desiragaitzak:**

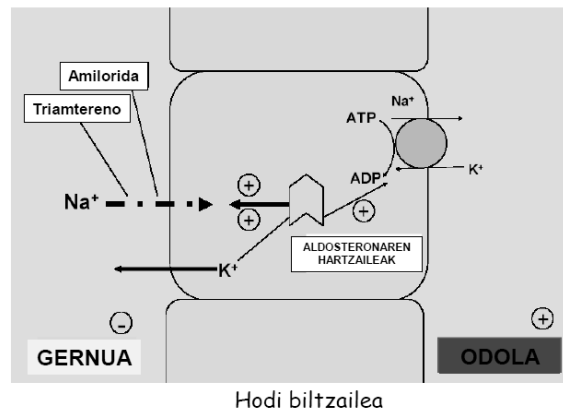
- Hiperurizemia
- Hipopotasemia eta ondorioz arritmiak
- Alkalosi metabolikoa
- Hiperkaltzemia
- Hipotentsio ortostatikoa
- Hipergluzemia (diabetikoetan)
- Hiperkolesterolemia (kronikoki)

- **Erabilera terapeutikoa:**

- Hipertentsio arterialean, kasu arin/moderatietan edo laguntzaile gisa kasu larriagoetan (adibidez beta blokeatzaileekin batera)
- Bihitz gutxiegitasun kongestiboan (kasu arin/moderatuetan)
- Giltzurrun kaltean: sindrome nefrotikoan edemarekin, bigarren aukeran lakioen atzetik.
- Hiperkaltziuria
- Diabetes geza nefrogenikoan, non V2 hartzailak murrizten diren, eragin antidiuretikoak dute.

c) Diuretiko potasio aurreztaileak: aldosteronaren inhibitzaileak (*espironolaktona eta kanrenona*) eta sodio erretenen blokeatzaileak (*triamtereno eta amilorida*)

- **Ekintza mekanismoa:** sodio erretenen edo aldosteronaren hartzaileen blokeoa eragiten dute. Ondorioz, sodioa ez da berxurgatuko eta potasioa ez da kanproatuko.



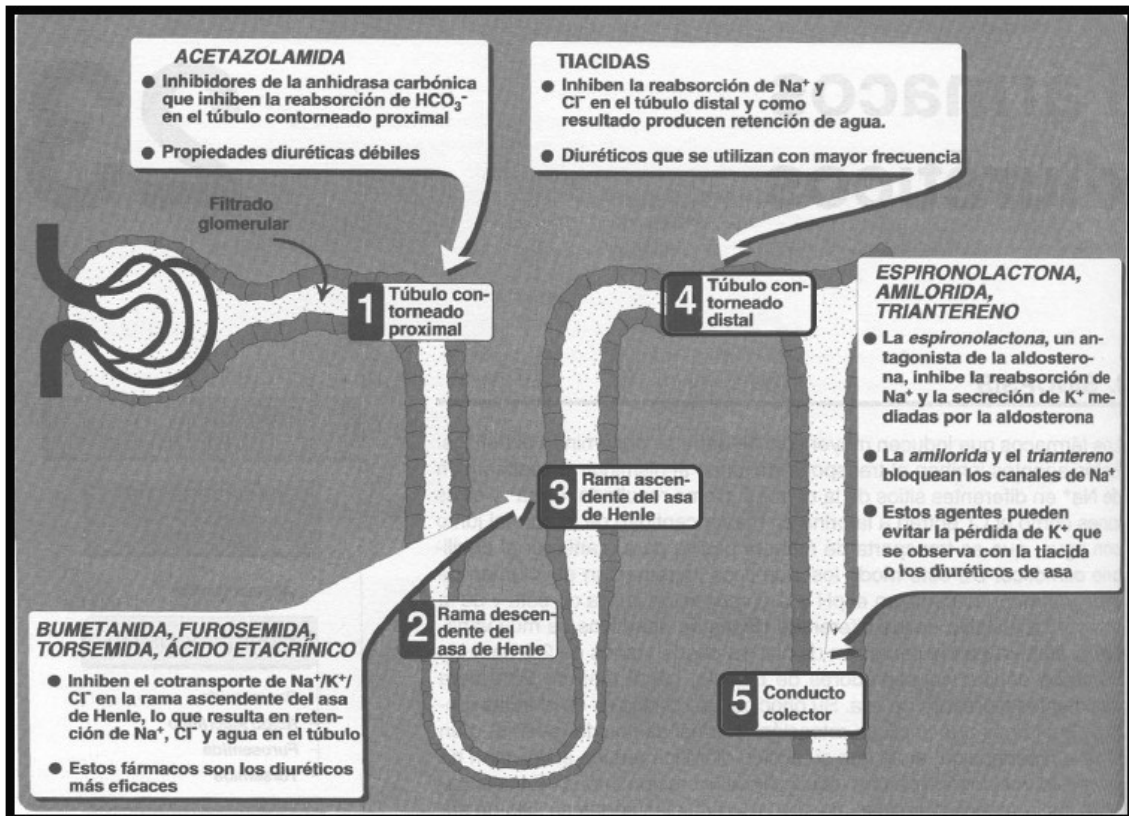
- **Eragin farmakologikoak**
  - Sodioaren berxurgapena gutxitzen dute, baina hodi biltzailean sodioaren berxurgapena txikia denez, diuresi ahula eragiten dute
  - Potasio eta protoien irazketa gutxitzen dute eta potasioa aurrezten dutenez, aproposak dira konbinatuta erabiltzeko, potasioaren galera ekiditeko.
- **Erabilgarritasun terapeutikoa**
  - Hiperaldosteronismo primario edo sekundarioan
  - Lakio diuretiko edo tiazidekin batera, potasio galerak txikitzeko; bihotz gutxiegitasunean, sindrome nefrotikoan...

d) Diuretiko osmotikoak: *Manitol, glizerina, urea, isosorbida*.

Bena barneko administrazio bidez amdinistratzen dira.

- **Ekintza mekanismoa:** uraren berxurgapen pasiboa murrizten dute nefronan, eta presio osmotikoa handituz diuresia bultzatzen dute.
- **Eragin kaltegarriak:** bolumen kanpozelular eta plasmatikoa (iragankorra) handitzen dute eta ondorioz: 1) hiponatremia eragin dezakete diluzioz eta 2) birika edema eta ezker bentrikularen gutxiegitasunaren arriskua dago.
- **Erabilgarritasun terapeutikoa:**
  - Giltzurrun gutxiegitasun akutuan
  - Substantzia batzuen toxikapenetan
  - Garezur barruko edeman. Mekanismoa: osmolaritate plasmatikoa handitzen dute garunetik kanpo, eta eragina galtzen da solutua garunera pasatzen denean.

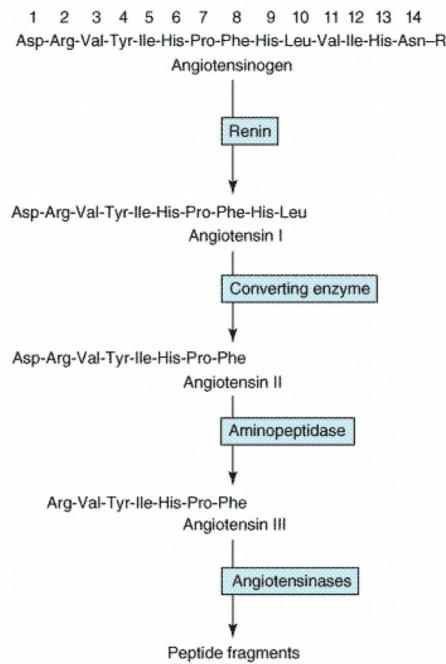
# FARMAKO DIURETIKOEN EKINTZA-GUNEAK







askatuko da. Bihotzean bertan presioa handitzean zelula horretatik peptido netriuretiko askatuko da eta erreninaren askapena gutxituko du.



Chemistry of the renin-angiotensin system. The amino acid sequence of the amino terminal of human angiotensinogen is shown. R denotes the remainder of the protein molecule.

Errenina askatu behar da eta horretarako seinaleak badakigu zein diren, hau aparatu justaglomerularretik askatuko da eta entzima proteolitikoa da. Sodioaren kontzentrazioa baxua denean urruneko tubulu bihurtunetan erreninaren askapena bultzatzen du. Macula densa zelulek detektatuko dute sodio kontzentrazio baxua urruneko tubuluan.

Angiotensinogenoa gibelean sintetizatzen da eta odolera askatuko da, erreninak degradatu egingo du eta AEC entzimaren bidez angiotensina I angiotensina II bihurtuko da.

Gaur egun badakigu beste aminopeptidasa batzuk daudela eta hauek angiotensina II ren proteolisia eragin dezakete angiotensina III eta angiotensina IV sortuz. Ez dakigu oraindik zer egiten duten azken hauek.

### Angiotensinaren entzima bihurtzailea

Zelula endotelialen mintzetako entzima da, ehun ezberdinetan espresatuko da eta oso altua izango da adierazpen hori biriketan bertan endotelio kantitate handiagoa baitago. Baina ehun baskular ezberdinetan aurkituko dugu (bihotzean, garunean, muskulu ildaskatuan eta giltzurrunetan).

Angiotensinaren entzima bihurtzaileak bradikina eta beste peptido zabaltzaileen eragin biologikoak blokeatzen ditu.

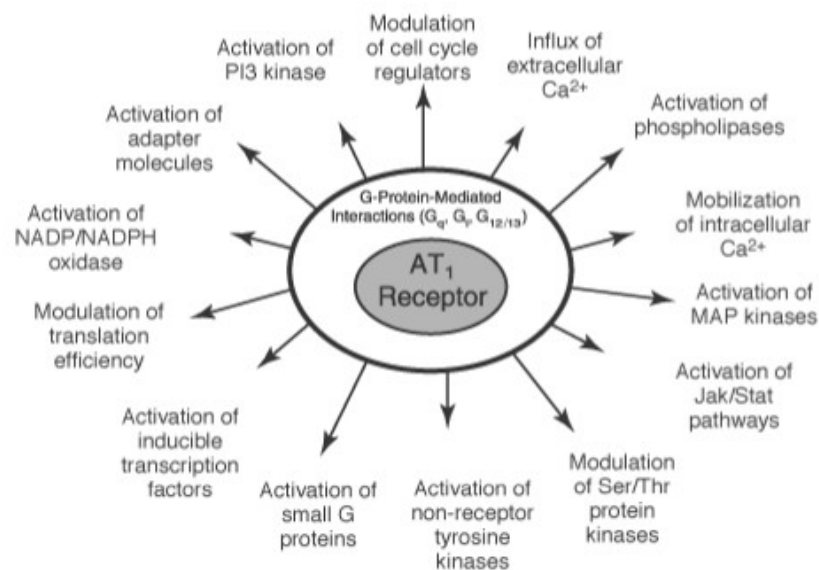
Angiotensinaren entzima bihurtzaileak Angiotensina I angiotensina II bihurtzen du baina ez da oso selektiboa izango, hau da beste substratu batzuk ere degradatuko ditu. Beste peptido basozabaltzaile batuzen degradazioa eragingo du eta bradikinaren degradazioa ere eragingo du.

## Angiotentsinaren hartzaileak

Behin sintetizatu ondoren angiotentsina II ak eragin farmakologikoak izango ditu bere hartzaileak kitzikatzen dituelako. Bi hartzaile ezberdin daude AT1 eta AT2, eta lehena izango da eragin biologikoen erantzulea. AT2 fetu bizian espresatzen da baina ondoren desagertu egiten da. Bestalde garuneko gune batzuetan ere agertzen dela badakigu gaur egun.

AT1 ren kasuan bi hartzaile bereizten dira A eta B . Mintzean zeharreko 7 domeinutako hartzaileak dira. AT1 hartzailea aktibatzean G proteinei akoplaturikoa da zehazki Gq proteinek, baina aldi berean beste seinalizazio bide batzuk aktibatuko ditu.

AT2 hartzaileen kasuan mintzean zeharreko 7 domeinuko hartzailea da baina ez du G proteinarik aktibatzen beste seinalizazio bide batzuk aktibatzen ditu. Azken hartzaile hau hazkunde, garapen eta portaerarekin erlazionaturik dago.



## Angiotentsinaren eragin farmakologikoak

### 1. Maila kardiobaskularrean

1. Basozkurdura emango da, zuzena AT1 hartzaileak kitzikatzean emango da. Zeharkakoa ere emango da, aldi berean nerbio sistema sinpatikoaren inerbazioa ere jasango du, kasu honetan neurotransmisio noradrenergikoa handitzean emango da.

Ondorioz, erresistentzia periferikoak handitzen dira.

2. Inotropismo positiboa. Bihotz uzkurduraren indarra handituko da.

3. Hipertrofia eta berregiturapen baskular eta bihotzekoa

2. **Giltzurrunetan eta giltzurrun gaineko azaleko guruinetan:** Sodio irazketa gutxitzen da, eragin zuzena baitu gertuko hodixkan (Na/H trukea). Bestetik, aldosterona askatzea faboratzen du, sintesia eta jariaketa handituz, Na eta ur erretentzioa eragiten baitu

3. **Nerbio sistema zentralean:** tonu sinpatikoa handitzen du, basopresinaren jariaketa handitzen du eta eragin dipsogenoa du (egarria). Eragin antidiuretikoak du.

## Angiotentsinaren zeregin fisiologikoak

- Erresistentzia periferikoa handitzen du, erantzun presore azkarra du.
- Eragin antidiuretikoa du, erantzun presore geldoa
- Asaldura kardiobaskularrak



## FARMAKOAK

### 1) Erreninaren inhibitzaileak: *Aliskireno*

Aho-bideko erreninaren inhibitzailea da, Angiotentsinogenoarekin lehiatzen du eta erreninaren zentru katalitikoan lotzen da eta Angiotentsina II-aren sintesia blokeatzen du.

Erabilgarritasun terapeutikoa: hipertentsio arteriala

Eragin kaltegarriak: goragaleak, buruko mina, nekea, nefropatia duten pazienteengan hiperpotasemia, sabeleko mina.

### 2) AEB-ren inhibitzaileak: *Kaptopril, Enalapril, Lisinopril*

Eragin hipotentsorea dute eta aldosteronaren jariatetan ere eragina dute. Bradikininen mailak ere handitzen dituzte. Erabilgarritasun terapeutikoa:

- Hipertentsio arteriala: ekintza hipotentsorea dutenez, erresistentzia periferikoak gutxitzen dituzte. Izan ere, errenina angiotentsina aldosterona sistema aktibatzen dute eta brodikininaren eragina handitzen dute. Bradikinikak NO askatzea eragiten du, basozabalkuntza eraginez.
- Bihotz gutxiegitasunean digoxina eta diuretikoekin batera
- Kardiopatia iskemikoak (prebentzioa, infarto ondoren)
- Nefropatia diabetikoan eta hipertentsiboan



### 3) Kaltzio antagonistak

Ekintza mekanismoa: L motako boltai menpeko kaltzio erretenen blokeoa eragiten dute, kaltzioaren sarrera blokeatuz.

Talde honetan farmako ezberdinak daude, eta egitura kimikoaren arabera sailkatu daitezke:

- **Dihidropiridinak: *Nifedipino***
- **Fanilalkilamiak: *Berapamilo***
- **Bentzediazepinak: *Diltiazem***

Dihidropiridinak “baskularak” dira eta fanilalkilaminak eta Bentzodiazepinak “baskular eta bihotzekoak”

Dihidropiridinen kasuan boltai menpeko kaltzio erretenen blokeoa eragingo dute baina kanpotik, hau da kanpotik lotzen dira eta kaltzioaren sarrera blokeatzen dute. Beste taldearen kasuan, kaltzio erretenen blokeoa eragingo dute baina horretarako erretenaren barrutik lotu behar dira, beraz erretena ireki egin behar da blokeoa emateko. Maila baskularrean kaltzioaren sarrera blokeatuko dute, eta beste taldeak odol hodietan zein bihotzean eragingo dute blokeoa. Bihotzean erreten horiek irekitzeko probabilitatea handiagoa izango da, beraz ehun espezifikotasun bat ikusten da. Beraz berapamilo eta diltiazem-en kasuan batez ere blokeoa bihotzean ikusiko da, odol hodietan baino. Nodo sinusalean eta aurikulo bentrrikularrean eragina izango dute farmako hauek beraz.

Normalean hipotentsioa sortzen denean presio arterialaren jaitsiera bat izaten dugunean, organismoak horri erantzuten dio eta errefluxu moduan takikardia bat ematen da. Modu honetan odol gehiago bidaliko da ehunetara. Dihidropiridinen kasuan hipotentsioa eragingo dutenez errefluxu hau piztuko da eta takikardia eman daiteke. Beste bien kasuan berdina emango da baina bihotzean ere eragin depresorea eragiten dutenez errefluxua ez da aurreko kasuan bezain bestekoa izango da.

#### Eragin farmakologikoak

1. Basozabalkuntza arterial selektiboa: arteria koronario eta peiferikoetan gertatuko da basozabaluntza, ondorioz presio arteriala jeitsiko da eta errefluxu sinpatiko egokitzalea piztuko da, batez ere dihidropiridinekin. Horregatik ezin da erabili bular anginan.
2. Bihotz mailan: berapamiloa erabilgarriagoa da arritmia suprebentrrikularretan diltiazem baino.
  1. Kronotropo negatiboa: nodo sinusalaren automatismoa jeitsi.
  2. Inotropo negatiboa: uzkurgarritasuna jeitsi
  3. Dromotropo negatiboa: nodo aurikulobentrrikularrean kondukzio abiadura jeitsi.
3. Eragin antiskemikoa: iskemiaren fisiopatologian kaltzio kontzentrazioaren igoera bat gertatzen da, beraz, farmako haueke rabilgarriak dira maila hauek jeisteko.
4. Muskulu leun ez baskularrean: mioerlaxazioa eragiten dute, espasmoak murriztuz.
5. Nerbio sistema zentrolean: antikonbultsiboak dira eta analgesiko moduan ere erabili daitezke.

## Erabilgarritasun terapeutikoa

1. **Bular anginan: Berapamilo eta diltiazem.** Basozabalkuntza koronarioa eragiten dute fluxua handituz, eta gainera maiztasuna, uzkurgarritasuna eta postkarga murrizten dute, bihotzeko oxigeno beharrak murriztuz eta iskemia murriztuz.
2. **Arritmia suprabentrikularretan:** IV taldeko antiaritmikoak erabiltzen dira (**Berapamilo**), eta inoiz ez dira dihidropiridinak erabili behar. Nodo SA eta AB-ren depresioaren bidez tratatzen da arritmia.
3. **Hipertentsio arterialean:** bereziki dihidropiridinak erabiltzen dira, basozabalkuntza eragiten baitute.
4. **Bihotz gutxiegitasunean:** postkarga eta iskemia murrizten dute.
5. **Garuneko iskemian:** dihidropiridinak erabiltzen dira, izan ere, lehenengo faseetan espamoak gutxitzen dituzte fluxua murriztuz eta gertaera iskemikoak gutxitzen dituzte, kaltzio mailak gutxitzearen eraginez.
6. **Muskulu leunaren espasmoetan:** bronkiala (asma), liserikoa, behazunekoa, umetokian (erditze goiztiarra, dismenorrea), esofagikoa.
7. **Migrañan:** basozabalkuntzaren aurreko fasea inhibituz, izan ere, buruko mina basozabalkuntza ematean agertzen da beraz basozabalkuntzaren aurreko fasea inhibituz saihestu daitezke migrainak.

## Eragin desiragaitzak

- Zefaleak (garuneko basozabalkuntzaren ondorioz)
- Aurpegi gorria
- Idorreria (muskulu leunaren erlaxazioa liseri mailan)
- Jarrera hipotentsioa
- Bihotz gutxiegitasuna (bradikardia eta asistolia)
- Elkarrekintza farmakologiko garrantzitsuak izaten dituzte beste bihotz depresoreekin batera administratzen direnean (beta blokeatzaileak eta digitalikoak). Bereziki berapamiloak.





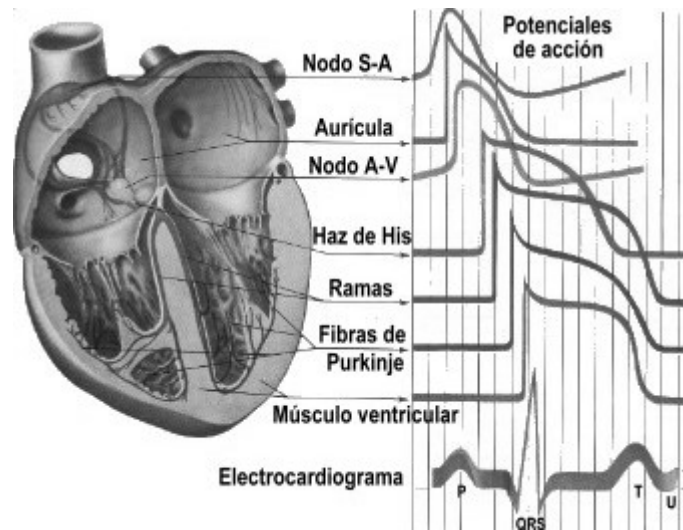
# 17. Farmako antiaritmikoak

Farmako antiaritmikoen erabilera oso konplexua da, izan ere, hauen eraginak ikusteko azterketa kliniko oso gogorrek egin behar dira. Arritmian bihotz maiztasuna aldatzen da, eta farmako antiaritmikoen bidez desfibrilazio kimiko bat eragiten da, eta arritmogenikoak dira, bihotz maiztasuna normaltzea lortzen da, baina baliteke pazienteak hiltzea.

## Bihotz muskuluaren ezaugarri elektrofisiologikoak

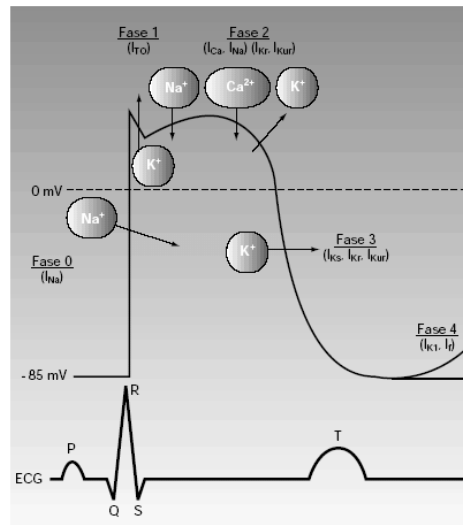
Nodo sinusalean sortzen da ekintza potentziala, minutuko batz besterik 80 ekintza potentzial sortzen dira, lehenengo aurikuletan hedatzen da, ondoren nodo aurikulobentrikularrera heltzen denean His-en balatik eta Purkinje zuntzetatik hedatzen da bentrikulu guztietara hedatzeko.

Gainontzeko ehun uzkurkorrekin alderatuz, bihotzean uzkurketa ez da borondatezkoa eta automatikoa da, taupada markagailu moduko aktibitatea du, nodo sinusalak ekintza potentziala sortzeko gaitasuna du, kaltzio eta sodioarekiko iragazkortasunari esker. Nodulu sinoaurikularrean eta aurikulobentrikularrean kaltzioaren barruranzko korrante geldoak kontrolatzen du ekintza potentzialaren hasiera eta hedapena.



Grafikoa: bihotzeko ekintza potentzialaren sorkuntza eta hedapena. Ekintza potentziala nodo sinusalean sortzen da modu automatikoan, izan ere, bertako zelulek kaltzioarekiko eta sodioarekiko iragazkortasun handiagoa dute eta kaltzioaren sarrera geldoagoa izango da, beraz, pixknaka egoera basalean kaltzioa sartzen da, eta ioi positibo hauen sarrera gertatzen denez, atalase potentziala gainditu, mintza despolarizatu eta ekintza potentziala sortzen da. Ekintza potentzialean sodio eta potasio ioien mugaimendua gertatuko da eta kardiomiotoen kasuan kaltzioarena ere.

Bihotzeko ekintza potentzialaren profila eta gainontzeko zelula uzkurkorrena ezberdina da, eta lau fasetan banatu dezakegu.



- 0 aldia: ekintza potentziala sortzen da kaltzio sarreraren ondorioz, mintza atalase potentziala gainditu eta mintza despolarizatzen delako. Despolarizazio azkar bat ematen da, mintzaren polaritatea aldatzen da. Izan ere, normalean sodioaren kontzentrazioa askoz altuagoa da kanpoan barruan baino, eta potasioa gehienbat barruan dago, eta egoera horretan mintz potentziala negatiboa da eta ioi banaketa hori aldatzen bada mintzaren polaritatea aldatuko da.

Zelula hauetara ekintza potentziala iristen denean, boltai menpeko sodio erretenak irekitzen dira, sodioa zelula barrura sartzen da, ioi positiboen barruanzko korrante handi bat sortzen da eta mintza despolarizatu egiten da. Ondorengo aldietan berpolarizazioa gertatzen da.

- 1. aldia: aurreko aldiaren amaieran eta lehenengo aldiaren hasieran boltai menpeko sodio kanalak itxi eta boltai menpeko potasio kanalak irekitzen dira. Orduan, potasioa kanporatu egingo da zelularen potentziala jeitsiz. Baina kardiomiozitoak iragazkorak dira kaltziaorkeiko, kaltzio kanalak zabalik dituzte, baina berpolarizaziorako potasioa kanporatu behar denez, kaltzio kanal hauek ixten dira. Baina itxiera hori geldoa da eta potasioaren ireteera kaltzioaren sarrerarekin orekatzen da kaltzio kanalak guztiz itxi arte.
- 2. aldia: meseta aldia da, orekatu egiten dira potasio irteera eta kaltzio sarrera eta horregatik mantendu egiten da mintz potentziala.
- 3. aldia: kaltzio kanalak ixten dira eta soilik boltai menpeko potasio kanalak egongo dira zabalik, zelula guztiz berpolarizatuz.
- 4. aldia: hasierako mintz potentziala berreskuratzen da eta aldi errefraktarioa sortzen da, non mintza ezin den despolarizatu estimulua egon arren, ekintza potentzialak aurrera egiteko eta ez atzera.

Birpolarizazioa polarizazioa berreskuratzen denean amaitzen da. Despolarizazio azkarra ematean mintz potentziala positiboagoa egiten da. Birpolarizatzeko berriro karga positiboak atara beharko ditu, birpolarizazioan potasioaren irteera ematen da. Hau amaitzean hasierako mintz potentziala

berreskuratzen da baina ioi horien kontzentrazio erlatiboa aldatua dago, sodioa gehiago barruan eta potasioa gehiago kanpoan. Kasu honetan ekintza potentziala iristean eta boltai menpeko sodio erretenak irekiko balira sodioa kanpora aterako da eta ezingo da mintzaren despolarizazioa eman.

Ioien kontzentrazio erlatiboak berreskuratzeko sodio potasio ATPasak jardungo du, beraz aldi errefraktarioan ponpa hau lanean egongo da hasierako egoera basala berreskuratzeko.

## Arritmiak

Arritmiak erritmo eta maiztasun kardiakoaren asaldurak dira, hainbat arrazoiengatik sortua: asaldura neurovegetatiboak, desoreka elektrolitikoak, hipoxia, iskemia, bihotzekoak, sortzetiko anomaliak, farmako batzuk. Ekintza potentzialaren sorkuntzan edo ioien mugimenduan eragina badu arritmiak ager daitezke.

Fenomeno fisiopatologikoak: Arritmia guztietan 4 prozesu fisiopatologiko izango ditugu.

- **Posdespolarizazio berantiarra.** Despolarizazio batzuk gertatzen dira oso azkar. Denbora apur bat pasatu behar da hurrengo ekintza potentziala sortzeko baina kasu honetan denbora hau laburragoa izango da. Kasu honetan kaltzioaren sarrera izan dezakegu aldi errefraktarioa igaro ondoren. Hau takikardia bentrikularren eragilea dela esaten da. Klatzioaren sarreraren arabera atalase potentzialera iristeko malda aldatu egiten da. Malda handiagoa bada taupada lehenago agertuko da eta ondorioz takikardia bat izango dugu.

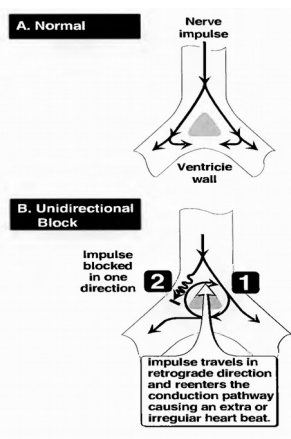


Figure 17.3  
Schematic representation of reentry.

- **Birsarrera.** Nerbio bulkada aurrera joan beharrean aurreko ehuna kitzikatzen du. Ekintza potentziala bi bidetatik joan daiteke baina aurrerago puntu batean elkartuko dira eta sinkronizazio bat dagoenez aldi berean helduko dira. Ezkerretik datorrenak bi mintz zatiak kitzika ditzake baina eskuinekoa ezin du kitzikatu eskuinetik zetorren ekintza potentzialak kitzikatu duenez lehenago aldi errefraktarioan dagoelako, beraz aurrekoa kitzikatuko du, hau egoera fisiologikoan ematen da. Asaldura bat ematean ezkeraldekua lehenago iristen da eta beraz bi mintzak kitzikatu ditzake, ondorioz bi kitzikapen jasango ditu eskuineko mintzaren zatiak, ezkerretik datorrena eta eskuinetik datorrena. Kasu honetan kitzikapena aurrerantz eta atzerantz emango da, hau da birsarrera arritmiak sortuko dira.

- **Markagailu moduko aktibitate ektopikoa.** Markagailu moduko aktibitatea egoera normal batean nodo sinusalean izango dugu, nodo sinusaleko zelulen mintz potentziala  $-55\text{mV}$  izango da beste zeluletan baxuagoa da beraz hauek azkarrago despolarizatzen dira. Beraz bertan sortuko da ekintza potentziala eta ondoren zabaldu egiten da. Asaldura honetan beste zelula batzuk lehenago despolarizatzen dira eta beraz hedapena ez da modu egoki batean emango eta beraz ezta uzkuradura ere.
- **Blokeo kardiakoa.** Nodo aurikulo bentrikularrean ematen den iskemia edo fibrosiak eragin dezake. Deskonektatua badago aurikuluak eta bentrikulua sinkronizazio gabe uzkurduko dira eta hau hilgarria izango da.

## Farmako antiaritmikoak (Vaughan Williams-en saikapena)

### I. taldea: Na erretenen blokeatzaileak

Sodio erretanak blokeatuz despolarizazio azkarra blokeatzen dute, atzeratu egiten dute eta beraz hurrengo taupada geldoago gertatzen da. Dosiaren erretenekiko adinitatea aldakorra denez, hiru taldetan banatzen dira:

1. **Kinidina, Prokainamida, Disopiramida:** sodio erreten aktibatuarekiko afinitatea du, hau da, erretena aktibatuta dagoenean blokeatzen du. Sodio erreten aktibatuarekiko afinitatea handiagoa denez, deskarga azkarreko takikardietan eraginkorrak izango dira, bertan sodio erretanak aktibo egongo direlako. Hilkortasun tasa handia dute.
2. **Lidokaina, Mexiletina / Tikainida, Fenitoina:** erretena egoera desaktibatuan dagoenean blokeatuko dute, afinitate handiagoa dute Na erreten inaktibatuarekiko.

Interesgarriak dira arritmia bentrikularretan, batez ere iskemia miokardio baten ondorioz agertzen direnean edo digitalikoek sortutakoan. Egoera honetan ez dira aktibo egongo eta horregatik izango dira eraginkorrak.

3. **Flekainida, Enkainida:** Na erretenen blokeoa eragiten dute edozein egoeretan, bai egoera aktibatuan edo inaktibatuan, desblokeo geldoa eraginez Antiaritmiko arritmogenikoenak dira, eragin arritmikoa dute baina hilkortasun tasa handia dute.

Arrisku handiko takikardia bentrikular errefraktarioetan erabiliko dira, aurreko tratamenduak eraginkorrak ez direnean.

### II taldea: $\beta$ blokeatzaileak

Ekintza mekanismoa: tonu sinpatikoa aktibatzen denean bihotz maiztasuna eta uzkurgarritasuna handitu egiten da, NAK horrelako eragina du bihotzean beta 1 hartzaileak kitzikatzen dituelako. Ekintza potentzial horretan badakigu tonu sinpatikoak atalase potentziala lortzeko malda handituko duela, Gs proteinekin akoplaturiko hartzailea denez aktibatu egingo da. Kaltzio erretenen fosforilazioa emango da azkenean eta kaltzioaren sarrera bultzatuko da. Beraz bigarren ekintza potentziala lehenago lortuko dugu eta takikardia emango da.

Beta blokeatzaile guztiak erabil daitezke baina hobe da beta 1 selektiboa bada:

- **Propranolol:** ez da selektiboa
- **Metoprolol:** beta1 selektiboa denez, bronkoespasmaren arriskua murrizten da.
- **Pindolol:** beta bat agonista partziala da eta horri esker bihotz akatsaren arriskua murrizten da, hau da, agonista partzial bat denez, agonista endogenoa falta denean antagonista moduan jokatzen dute. Beraz tonu sinpatikoa handia denean agonista endogenoaren kontzentrazioa handia izango da eta beraz antagonista moduan jokatuko dute. Agonista endogenoa baxua bada aldiz agonsita moduan jokatuko du. Beraz tonu sinpatikoa berehala jaisten bada, blokeo kardiako bat izan dezakegu. Beraz hau kontrolatzeko agonista partziala bertan izatea eraginkorra izan daiteke. Horregatik esaten da bihotz akatsaren arriskua murriztu egiten da.
- **Esmolol:** benabarneko bideti eragin laburra du eta arritmia kirurgikoan erabiltzen da.

Beta blokeatzaileek tonu sinpatikoa murrizten dute, eta ondorioz, atalase potentziala igo egiten da, potentzial diastoliko maximoa murrizten da eta laugarren aldiko malda ere murrizten da (bereziki nodo sinusal eta aurikulobentrikularrean). Horregatik beta bokeatzaileak arritmia suprabentrikularretan.

### **III taldea: K erretenen birpolarizatzailen blokeatzaileak: *Amiodarona, Sotalol***

Potasio erreten birpolarizatzailen blokeoa egiten dute nagusiki (hirugarren aldia); eta Na eta Ca erretenen eta  $\alpha$  eta  $\beta$  hartzaileen blokeoa ere egiten dute dosi altuetan.

Ondorioz, aldi errefraktarioa handitzen dute, eta erabilgarriak dira arritmia supra eta bentrikularretan eta birsarrerak sortutako arritmietan. Ekintzaren hasiera geldoa da baina eragina luzea. Eragin desiragaitz ugari dituzte (biriketakoak, asaldura tiroideoak...).

### **IV taldea: Ca erretenen blokeatzaileak: *Berapamilo, Diltiazem, bepridil***

Kaltzio erretenak blokeatuz nodo sinusalean automatismoa murrizten dute eta nodo aurikulobentrikularrean kondukzio abiadura murrizten dute; eragin depresorea dute bihotzean. Arritmia suprabentrikularretan erabiltzen dira.

Dihidropiridinak ez dira erabiltzen.

### **Antiarritmikoen indikazioak:**

- Ia, II eta III taldeak: arritmia supra eta bentrikularretan
- IV taldea: arritmia suprabentrikularretan.
- Ib taldea: arritmia bentrikularretan ( miokardio infartoan eta digitalikoek sortutakoak)

Aurreko sailkapenetik kanpo dauden beste farmako antiarritmiko bazuk:

- **Adenosina:** arritmia batzuetan interesgarria izan daiteke. Bihotzeko A1 hartzaile adenosinikoa kitzikatzen du, G proteinei lotutakoa eta beraz, potasioaren irteera bultzatu eta altzioaren sarrera oztopatu hiperpolarizazioa eraginez.
- **Digoxina:** inotropiko positiboa da, kondukzio abiadura eta aldi errefraktarioa handitzen dute. Proarritmogenikoa da.



# 18. Bihotz gutxiegitasunaren farmakologia.

## Digitalikoak eta beste farmako inotropikoak

Bihotz uzkurkortasunaren tratamenduan erabiltzen diren farmakoak dira, inotropiko positiboak. Bihotz uzkurkortasunaren arrazoi nagusia bihotz gutxiegitasuna da eta honen azpitik hainbat kausa egon daitezke. Bihotz gutxiegitasunaren tratamenduan hainbat farmako erabili daitezkeen arren, uzkurkortasuna kaltetuta badago farmako inotropikoak erabiltzen dira.

Bihotz gutxiegitasuna egoera kliniko bat da non bihotzak ezin duen minutuko bolumen egokia mantendu. Minutuko ponpatzen den odol bolumena da kaltetuta dagoen faktore nagusia, eta beraz ehunen beharrianak ez dira betetzen. Sintomatologia ehunen hipoperfusioa (ondorioz nekea eta ariketa fisikorako tolerantziaren gutxipena) eta birika kongestioa (disnea eta biriketako edema) dira.

Bihotz gutxiegitasunaren arrazoi nagusienak ondorengoak dira, bihotz gutxiegitasun motaren arabera.

- Uzkurkortasun defizita (**Bihotz gutxiegitasun sistolikoa**). Sistolean uzkurdura ez da egoki gertatzen, bihotza ez da ondo uzkurtuko eta ez da minutuko odol bolumen egokia lortuko.
- Zabalkuntza bentrrikularren asaldurak (**Bihotz gutxiegitasun diastolikoa**). Bihotza ez da egoki erlaxatzen, ez da odolez betetzen eta kanporatzen den odol bolumena ez da nahikoa.

Beraz, bihotzaren funtzionamendu egokia beharrezkoa da minutuko odol bolumen egokia kanporatzeko eta horretarako sistolea eta diastolea biak ondo ematea beharrezkoa da.

Funtzio bentrrikularra hainbat faktorek erregulatzen dute. Batetik, eiekzio bolumena: uzkurdura bakoitzeko kanporantz bidaltzen den odol bolumena. Aldagai ezberdinek baldintzatzen dute bolumen hau:

- Aurrekarga: bihotza zabaltzeko beharrezko indarren arabera da, ezkerreko bentrrikuluaren paretak diastolearen amaieran jasaten duten presioa, adibidez (presio telediastolikoa).
- Uzkurkortasuna bihotzak uzkurtzeko duen indar edo gaitasuna da.
- Postkarga: bihotz uzkurduraren kontrako indarrak dira, eta klinikan postkarga neurtzeko presio arteriala da erabiltzen den faktore nagusia.

Bestetik, bihotz maiztasunak minutuko kanporatzen den odol bolumena ere erregulatzen du.

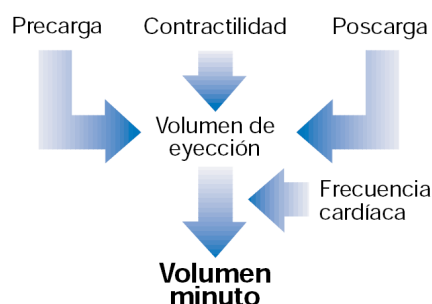


Fig. 35-1 Factores que regulan la función ventricular.

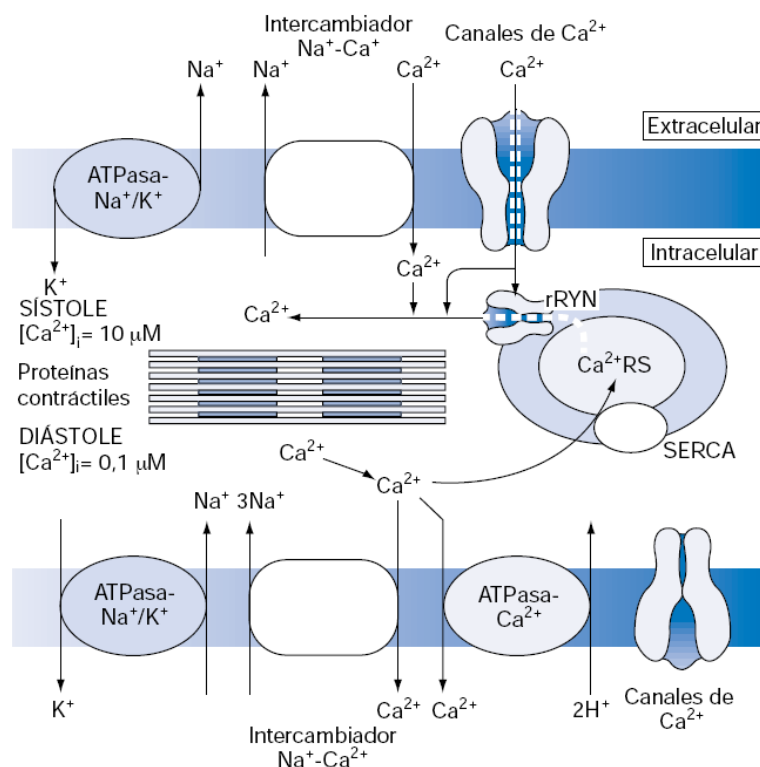
## Bihotz uzkurduran inplikatutako mekanismoak

Bihotz uzkurdura gertatzeko zitosolean kaltzio kontzentrazioak asko handitu behar dira eta diastolean jeitsi egiten da; sistolean kaltzio zitostolikoaren kontzentrazioa  $10 \mu\text{M}$  da eta diastolean  $0,1 \mu\text{M}$ . Bihotz uzkurduraren hasieran kaltzio erretenak zabaldu eta kaltzioa zitostolera sartzen da eta kaltzio horrek berak berneko biltegietatik kaltzioa zitostolera ateratzea eragiten du, hau da, kaltzioak eragindako kaltzioaren jariaketa gertatzen da. Erretikulu sarkoplasmatikoa da kaltzio biltegi nagusia kardiomiotoetan, boltai menpeko kaltzio erretenen ondoan dagoena, eta beraz bertatik kaltzioa sartzen denean, kaltzioak berak erretikulu sarkoplasmikoko errianodina hartzaileak kitzikatuko ditu eta kaltzioaren askapena gertatuko da erretikulu sarkoplasmikotik. Horregatik, sistolean kaltzioaren kontzentrazio zitostolikoak asko handitzen dira, batetik kanpotik datorren kaltzioa dago eta bestetik biltegi endogenoetatik datorrena.

Kaltzio kontzentrazioak oso altuak direnean, sarkomeroetan uzkurketa mekanismoak aktibatzen dira eta uzkurudra gertatzen da.

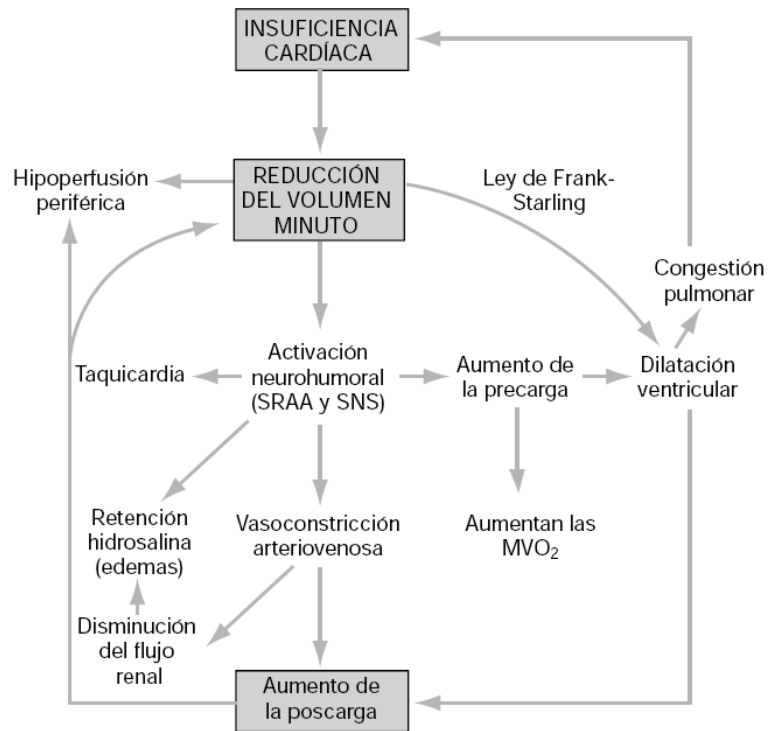
Distolean, bihotzaren erlaxazioa gertatzen da eta horretarako kaltzio zitostolikoaren kontzentrazioa jeitsi egin behar da eta horretarako haibat mekanismo daude: batetik, erretikulu sarkoplasmikoan fosfolandano izeneko proteina garraiatzaile baten aktibitatea pizten da eta honek kaltzioa berriro sartu egiten du erretikulu sarkoplasmikoan. Bestetik, mintzean ponpa eta garraiatzaile ezberdinak daude kaltzioa kanporatzeko, garrantzitsuena kaltzio ATPasa. ATPasa bat denez, energia behar du, garraio aktibo bidez kanporatzen du kaltzioa; eta beraz, erlaxazio prozesuan energia gastua gertatzen da. Sistolean, ordea, ez dago energia gasturik.

Beraz, bi prozesu horiek ez badira ondo gertatzen, uzkurketa eta erlaxazioaren arteko oreka apurtzen da eta bihotz gutxiegitasuna sortzen da, sistolikoa edo diastolikoa arazoa non dagoenaren arabera.





## Konpentsazio mekanismoak



Bihotz gutxiegitasuna gertatzen denean, organismoak minutuko odol bolumen hori bermatzeko konpentsazio mekanismo batzuk jarriko ditu martxan. Minutuko odol bolumena jeisten denean, odol fluxua jeiten da eta giltzurrunetan hainbat mekanismo aktibatzen dira, batetik errenina-angiotentsina-aldosterona sistema aktibatzen da, eta bestetik nerbio sistema sinpatikoa aktibatzen da. Orduan, odol bolumena handituko da (errenina-angiotentsina-aldosterona sistemari esker) eta bihotz maiztasuna handituko da (sistema sinpatikoari esker).

Orduan, minutuko odol bolumena berreskuratzen da baina arazoa denboran zehar mantentzen bada konpentsazio mekanismo hauek kaltegarriak dira. Bihotz gutxiegitasunaren sintomak agertzen direnean, konpentsazio mekanismo hauek ez dira nahikoak minutuko odol bolumena bermatzeko eta egoera larri batean aurrean gaude.

Farmakologikoki minutuko odol bolumena bermatzeko, batetik, bihotz maiztasuna handitu daiteke farmako inotropiko positiboak erabiliz; edo bestetik errendimendu homodinamikoa hobetu daiteke angiotentsina, diuretikoak, basozabaltzaileak... erabiliz adibidez. Kasu honetan, ordea, farmako inotropikoak aztertuko ditugu, bihotz gutxiegitasuna uzkurkortasunaren asaldura moduan ulertuz.

# BIHOTZ GUTXIEGITASUNAREN TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA

## Glukosido digitalikoak

Bihotz gutxiegitasunean erabiltzen den digitaliko bakarra **Digoxina** da, *Digitalis* familiako (*Digitalis purpurea* eta *Digitalis danata*) digitaliko naturala. Beste batzuk ere badaude, adibidez digitoxina, uabaina, eta estrofantina, baina klinikan erabiltzen den bakarra digoxina da.

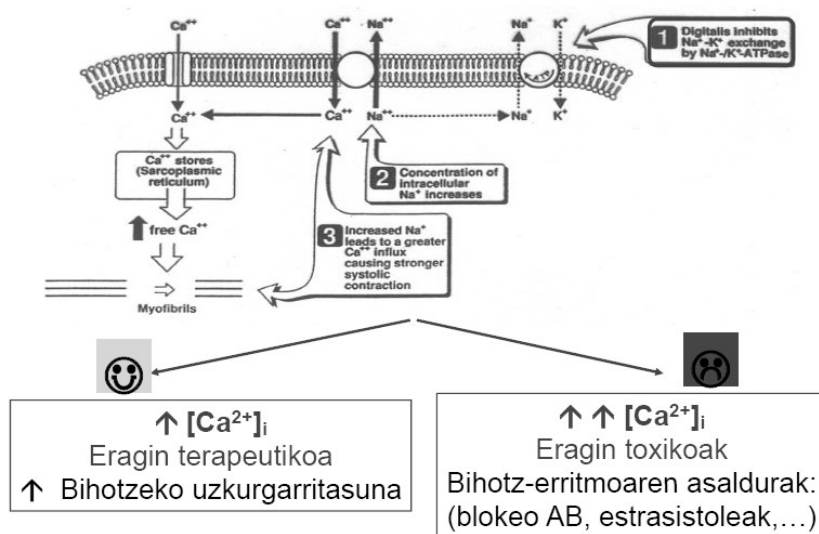
Digitalikoek sodio eta kaltzioaren fluxua aldatzen dute eta bihotzeko uzkurgarritasuna handitzen dute (inotropiko positiboak). Gainera, tarte terapeutiko estua dute, eta horregatik kontzentrazio plasmatikoak monitorizatzea beharrezkoa da.

### Digitalikoen ekintza mekanismoa

Na/K ATPasa ponpa blokeatzen dute. Ponpa honen funtzioa oso garrantzitsua da aldi errefraktarioan, non ioien kontzentrazio erlatiboak berreskuratzen diren, egoera basala berreskuratzeko.

Beraz, ponpa honen funtzionamendua oztopatzen bada, Na/Ca trukatzaila aktibatuko da, sodioa ateratzeko kaltzioaren truke. Ondorioz kaltzioaren sarrera gertatuko da eta kaltzio hori printzipioz biltegi endogenoetan metatuko da, eta barneko biltegietan kaltzio kontzentrazioak oso handiak izango dira eta hurrengo sistolean kaltzio askapena oso handia izango da eta uzkurketare indarra handiagoa izango da. Hori da lortu nahi den helburua.

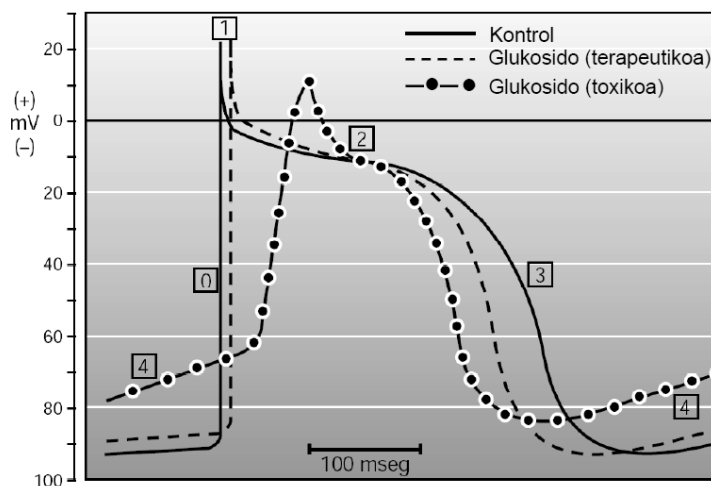
Baina kaltzioaren sarrera altuegia bada, egongo da momentu bat non kaltzioa ezingo den metatu barneko biltegietan eta mintzean geratuko da, zelula pixka bat despolarizatuz eta orduan, hurrengo despolarizazioan atalsare potentziala lehenago lortuko da, taupada lehenago lortuko da eta arritmia bat garatuko da. Horregatik, tarte terapeutikoa estua denez kontuz ibili behar da, kaltzio kontzentrazio handiak bihotz errimoaren asaldurak eragiten baititu eta ondorioz blokeo aurikulobentrikularrak, estrasistoleak... agertuko dira.



## Digitalikoen eragin farmakologikoak

1. Bihotz uzkurkortasuna handitu, inotropismo (+): uzkurduraren eraginkortasuna handitzen baitu zirkulazioa hobetuz.
2. Mekanismo neurohormonalaren inhibizioa: modu zuzenean edo zeharka.
  1. Nerbio bagoaren aktibazioa eragingo du zuzenean tonu sinpatikoa murriztuz eta ondorioz arterioletako barohartzaileen sentikortasuna berreskuratzen da (tonu bagala handituz eta aktibitate sinpatikoa txikituz) eta bihotz maiztasuna, erresistentzia periferikoa, kongestioa eta hipoperfusio periferikoa murrizten dira.
  2. Zeharkako bide batetik, digitalikoek minutuko odol bolumena handitzen dutenez, konpensazio mekanismoak ez dira behar eta errenina angiotentsina aldosterona sistema inhibituko dute eta minutuko odol bolumena handi eta giltzurrun basozkurdura gutxitzen dute; ondorioz, giltzurrunetako odol fluxua handitzen da eta konpensazio mekanismoak aktibatzen dira (?).
3. Ekintza elektrofisiologikoak:
  1. Nodo SA: maiztasun sinusala murrizten da, eragin kronotropo negatiboa du. Dosi toxikoetan bradikardia edo blokeo sinoaurikular osoa eragiten du.
  2. Nodo aurikulobentrikularrean eroapen abiadura murrizten da (dromotropismo (-)) eta aldi errefraktarioa handitzen da. Beraz, takikardia suprabentrikular edo fibrilazio aurikularra tratatzeko erabili daiteke. Baina dosi toxikoetan bradikardia eragiten dute, ondorioz blokeo AB eta azkenik disoziazio AB.
  3. Na/Ca truketzailea aktibatzen denez, kaltzioaren sarrera handiagoa da eta laugarren aldiko malda handitzen da. Hau da, despolarizazioa azkarrago gertatuko da, mintz potentziala pixka bat igotzen delako, bereziki His-Purkinje sareetan eta ondorioz automatismo ektopikoak handitzen dira (estrasistoleak, takikardia).
  4. Aurikula eta bentrikuletan ekintza potentziala eta aldi errefraktarioa laburtzen dira, ondorioz, flutter eta fibrilazioa gerta daiteke. Dosi toxikoetan eroapen abiadura gutxitzen da aurikula eta bentrikuletan.

Ekintza-potentziala Purkinje zuntzetan



## Eragin kategorriak

Tarte terapeutikoa oso estua da (0,5-2 ng/ml), eta horregatik kontzentrazio plamsatikoak monitorizatu egin behar dira.

1. **Bihotzekoak:** Na/K ATPasaren inhibizioaren bidez Na kanporatu egiten da Ca/Na trukatzaielaren bidez eta kaltzioa sartu egiten da zelulara. Zitosolekoeko kaltzio handipen horrek despolarizazioa lehenago gertatzea eragiten du, eta hurrengo taupada lehenago iritsiko da, arritmiak gertatuko dira.
  - Nodo Sinusalean bradikardia eragiten du eta ondorioz bihotz geldiketa gerta daiteke.
  - Aurikuletan: estrasistoleak – takikardia – flutter eta azkenik fibrilazioa
  - Bentrikuluetan estrasistoleak – takikardia – flutter eta azkenik fibrilazioa
  - Nodo aurikulobentrikularretan eroapen blokeoa eragiten du gradu ezberdinetan.
2. **Urdail hestean:** digestio mukosaren narritadura eta gune kimiohartzaileen estimulazioa eragiten dute. Ondorioz, anorexia, gorakoak, goitikak, beherakoa eta sabeleko mina.
3. **NSZ:**
  1. Neurologikoak: zefaleak, nekea, neuralgiak, parestesiak
  2. Psikiatrikoak: nahasmena, eldarnioak, haluzinazioak
  3. Ikusmenekoak: ikusmen lausoa, haloak, eskotomak, diskromatopsia.
4. **Endokrinoak:**  $\beta$ -estradiolaren metabolismoaren inhibizioa eragiten dute, ondorioz, hiperestrogenismoa garatzen da eta ginekomastia, galaktorrea, umetokiaren kronifikazioak gertatzen dira.

## Intoxikazioa errazten duten faktoreak

Intoxikazioa gertatzea oso erraza da tarte terapeutikoa estua delako, baina toxikotasuna ere gerta daiteke kontzentrazio terapeutikoetan. Kasu horretan esaten da benetako toxikotasuna gertatzen dela.

- **Hipopotasemia** da benetako toxikotasunaren kausa nagusia. Izan ere, Na/K ponpan finkatzen da, zehazki potasioaren lekuan (kanpoko aldetik) eta dosi terapeutikoak kalkulatzekoan potasio kontzentrazioak normalak izaten dira eta horen arabera kalkulatu dira digoxinaren kontzentrazio terapeutikoak; baina kontzentrazio plasmatikoko hori digoxinaren potasioarekin lehiatzen duenean gertatzen da, antagonismo lehiakorra da. Hipopotasemia kasuetan, ordea, barneko antagonista lehiakorra murrizten da, digoxinaren ez du lehiakiderik, beraz, inhibizioa askoz potenteagoa izango da eta toxikotasuna agertuko da. Horregatik esaterako diuretikoak erabiltzen dituzten gaixoetan digoxinaren dosiak moldatu behar dira.
- Beste farmakoekin hartzen badute, digoxinaren metabolismoa inhibitu eta bere kontzentrazio plasmatikoa handituko dira intoxikazioa eraginez:

- Digoxinaren kontzentrazioa handitzen duten farmakoak: *antikolinergikoak, omeprazola, antibiotikoak (tetraziklinak, eritromizina, klaritromizina, roxitromizina)*
- Potasioaren kontzentrazioa murrizten duten farmakoak: *diuretiko tiazidikoak eta lakiokoak, glukokortikoideak, libragarriak, salizilatoak, intsulina, B-anfoterizina.*
- Beste baldintzak: hipotiroidismoa, hipoxia, giltzurrun gutxiegitasuna, miokarditisa

### Intoxikazioaren tratamendua

- Gaindosietan **potasioa** erabiltzen da, antagonista nagusia digoxinarekin lehiatzeko. **Potasio kloruroa, diuretiko potasio aurrezleak.** Arritmia bentrikularra, automatismoa nodo AB eta bentrikuluetan eta pospotentzial berantiarrak murrizten dituzte.
- **Lidokaina** antiaritmikoa (takikardia bentrikularretan)
- **Antigorputz antidigoxina** kasu larrietan zain barneko bidetik.

### Digitalikoen erabilera terapeutikoa

Digoxina ez da lehenengo aukerako farmakoa eta soilik ospitaleetan administratzen da.

1. Bihotz gutxiegitasun sistolikoan interesanteak dira, uzkurkortasuna estimulatzen dutelako. Normalean, egoera kliniko horietan digoxina beste farmako batzuekin konbinatuz erabiltzen da: diuretikoekin eta AEBI-ekin. Hala ere, gutxiegitasun arin edo moderatuan askotan ez da behar (nahikoak dira diuretikoak eta AEBI)

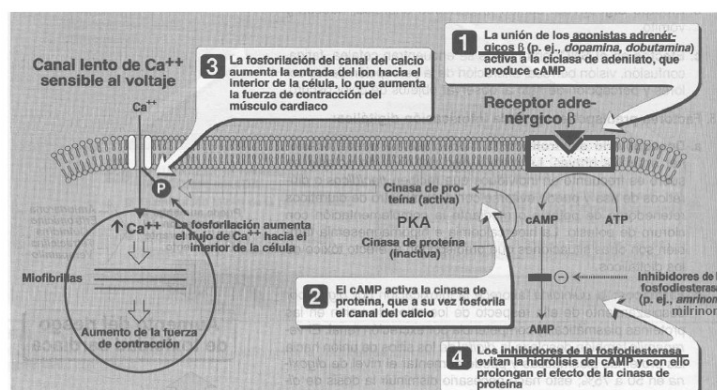
Hala ere, digoxina lehenengo aukerakoa da bihotz gutxiegitasunean flutter edo fibrilazioa egotekotan

2. Arritmia suprebentrikularretan erabili daiteke digoxina, ondorengo helburuekin: nodo SA-ean erritmo sinusala murriztea eta nodo AB-ean eroapen abiadura murriztu eta aldi errefraktarioa handitzea. Modu honetan ezkerreko bentrikuluaren betetze diastolikoa hobetzen da.

### Beste farmako inotropikoak

Bihotz uzkurduraren indarra handitu nahi bada, badaude beste farmako inotropiko positiboak: AMPz mailak igotzen dira bi bide ezberdinetatik.

- Agonsita  $\beta$  adrenergikoak: **dobutamina, dopamina**: zain barneko bidetik eta ospitaleetan.
- Fosfodiesterasa II inhibitzaileak: **amrinona / Milrinona**



1. **Agonista beta adrenergikoak:** AMPz igoera lortzen da b1 hartzaiak kitziktuz, Gs proteinari lotutako hartzaiak.

1. **Dobutamina:** isoprenalinen analogo bat da, beta hartzaiak kitzikatzen dituena. Ondorioz,  $\beta_1$  hartzaiak kitzikatzen direnean eragin inotropiko + eta  $\beta_2$  kitzikatzearen ondorioz basozabalkutza eragingo du. Beraz, bihotz uzkurkortasuna kitzikatu eta errendimendu hemodinamiko hobetuko da.

Eragin desiragaiak gaitan:

1. Basozabaluntza gogorra eta hipotentsio ortostatikoa
2. Errenina- angiotentsina- aldosterona sistemaren aktibazioa
3. Oxigeno beharrak handitu egiten dira bihotzean eta kardiopatia iskemikoa eragiten dute.
4. B1 erantzuna txikituta egon daiteke bihotz gutxiegitasunean
5. Paziente hipotentsoetan tentsio arteriala txikitzen da eta perfusio koronarioa murrizten da iskemia koronarioa handituz.

Erabilgarritasuna mugatua da, soilik bihotz gutxiegitasun akutuan erabiltzen da eta bakarrik ospitaleetan.

2. **Dopamina:** katekolamina bat da. Dosi txikietan hartzai dopaminergikoak kitzikatuko ditu baina dosi ertainetan beta hartzai adrenergikoak kitzikatzen ditu eta dosi altuetan alfa ere. Beraz, bihotz gutxiegitasunean dopaminaren dosi ertainak erabiltzen dira.

1. Dosi txikietan, D1 eta D2 kitzikatzen direnean, D1 kitzikatzearen ondorioz giltzurrun hodiak zabalkuntza gertatzen da giltzurrun fluxua handituz eta D2 kitzikatzen giltzurrun hodiak aldosteronaren askapena (Na iraizketa handituz) eta noradrenalinaren askapena murrizten dira. Horregatik bihotz gutxiegitasun kongestiboak diuretiko erresistenteetan erabiltzen dira.
2. Dosi ertainetan, hartzai dopaminergikoak kitzikatzeaz gain beta hartzaiak kitzikatuko dira eta ondorioz bihotz uzkurgarritasuna handituko da eta bihotz gutxiegitasuna tratatzeko interesgarria da, D hartzai bidez ere basozabalkuntza eragiten duelako + beta hartzai bidez ukurgarritasuna handitu.
3. Dosi altuak soilik shock egoeretan eta bihotz gutxiegitasun akutu larrian erabiltzen dira. Dosi altuetan D1, D2,  $\beta$  eta  $\alpha$  hartzaiak kitzikatzen dira. Beraz, aurreko eragin guztiez gain alfa hartzai eraginez basozabalkuntza eragiten dute, ondorioz erresistentzia periferikoa handituko da eta tentsio arteriala eta perfusioa handituko da bizi organoetan.

2. **Fosfodiesterasa III-aren inhibitzaileak: Amrinona, Milrinona.** kasu honetan ere AMPz mailak igotzen dira degradazioa ekidinez, izan ere, fosfodiesterasa III isoforma inhibitzen du modu selektiboan. Fosfodiesterasak fosfodiester loturak hidrolizatzen ditu eta hau inhibituz AMPz degradazioa ekiditen da. AMPz mailak igotzearen ondorioz, kaltzio mailak igotzen dira eta bihotz uzkurgarritasuna handitzen da. Orduan, bminutuko bolumena igoko da eta presio bentrrikularra, birika presioa eta erresistentzia periferikoak murriztu.

Orduan, birika kongestioa, hipoperfusio periferikoa, ariketarako jasanezintasuna hobetzen dira.

Kronikoki hartzen badira hilkortasun handitzen da, izan ere:

1. Aktibazio neurohumorala eragiten dute: noradrenalina eta errenina handituz
2. Arritmogenesisia bultzatzen dute
3. Erlaxazio benterikularra murrizten da disfunzio benterikular diastolikoa ergaieuz
4. Jasankortasuna

Erabilgarritasuna mugatua da, bihotz gutxiegitasun akutu errefraktarioan erabiltzen da.

AMPz igoerak bihotzean uzkurgarritasuna handitzea eta odol hodiean basozabalkuntza eragiten du: Bihotzean eta endotelioko muskulu leunean uzkrutzeko makinaria ezberdina da.

AMPz mailak igotzen dienean A proteina kinasa fosforilatzeu eta aktibatu egiten da. Kinasa honek fosforilazioak egiten ditu bi ehunetan, baina bakoitzean substratu zehatz bat fosforilatzen du. Odol hodiean troponina fosforilatzen du zuzenean eta odol hodieko muskulu leunaren uzkuradura gertatuko da. Bihotzean, ordea, MLPK (miosinaren kate arinaren kinasa) fosforilatzen du, eta fosforilazio horren bidez inhibitu egiten du kinasa horren atibitatea. Horren ondorioz, ez da miosina fosforilatuko eta uzkrutzeko makinariaren ergaitortasuna murriztu egiten da

Beraz, AMPz-ak bi eragin ezberdin ditu bi ehun ezberdinetan.





# 19. Bular anginaren farmakologia. Nitratoak eta beste basozabaltzaileak

Bular angina odol-fluxu defizitak eragindako kardiopatia iskemikoaren sintomarik nagusia da, oxigeno falta dago bihotzean. Bular anginaren sailkapena bi irizpide ezberdinen arabera egin daiteke:

- Agerpen klinikoaren arabera:
  - Esfortzu angina: kardiopatia iskemikoa ariketa fisikoa egiten denean azaleratzen da.
  - Atsedenearen angina: atsedenean ere angina agertzen denean
  - Angina mistoa: edozein momentutan agertzen denean.
- Sintoma klinikoaren arabera:
  - Angina egonkorra: angina gertatu ondoren sintomatologia desagertzen denean.
  - Angina ezegonkorra: angina gertatu eta ondorengo egunetan sintomatologia okertzen bada.

Egoera normalean bihotzak odol koronarioaren %65-70 hartzen du, xurgapen prozesu horren eraginkortasuna oso handia da. Oxigeno beharrak handitzen direnean, bi aukera daude: gehiago hartzea edo fluxua handitzea; hala ere, gehiago hartzea ez da oso eraginkorra, egoera normaleak iada asko hartzen baitu, beraz, odol fluxua ere handitzen da (4-6 aldiz).

Bular angina krisietan bihotzaren oxigeno beharren eta suminsitroaren arteko desoreka dago, eta odorioz behin behieko iskemia miokardikoa gertatzen da. Arrazoiak ezberdinak izan daitezke:

- Esfortzu angietan ateroesklerosia da kausa nagusia.
- Atsedenean anginetan basoespasma da kausa nagusia, bat batean odol hodiak uzkuartzen dira eta odol fluxua oztopatzen da.
- Angina ezegokorretan tronbosi koronarioak dira kausa, odol fluxua oztopatzen due guztiz eta ez dira desagertzen, sintomatologia okertzen dute.

## BULAR ANGINAREN KONTRAKO FARMAKOAK

Anginaren kontra talde farmakologiko ezberdinak erabili daitezke, oxigenoaren eskari eta eskaintzaren arteko oreka berreskuratzeko:

- Nitrato eta nitritoak
- $\beta$ -blokeatzaileak
- Kaltzio-antagonistak
- Molsidomina

Ekintza mekanismo orokorrak:

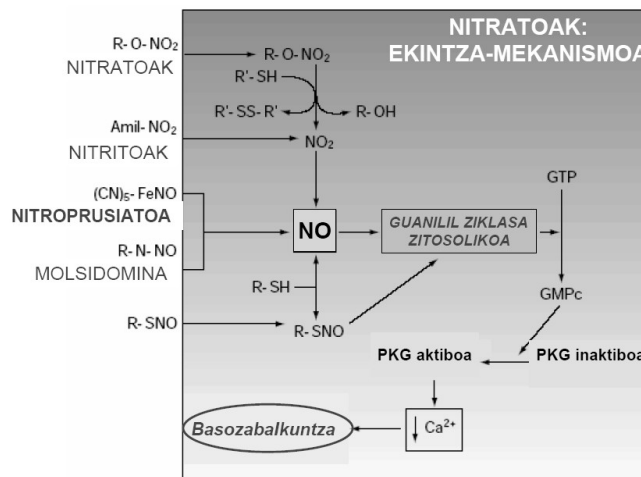
- Oxigenoaren kontsumoa gutxitzea hainbat modutan:
  - Zain-odolaren itzulera gutxitzea (nitratoak eta molsidomina)
  - Maiztasuna eta uzkurdararen indarra jaitea ( $\beta$ -blokeatzaileak eta Kaltzio-antagonistak)
  - Ezkerreko bentrikuluaren presio telediastolikoa gutxitzea
- Oxigenoaren eskaintza handitzea:
  - Basospasmo koronarioa gutxitu
  - Endokardioaren perfusio-denbora luzatu
  - Perfusio-gradientea handitu

### Nitrato eta nitritoak

Basozabaltzaile nagusienak dira, eta hauen artean **Nitroglicerina, isosorbida dinitratoa, isosorbida 5-mononitratoa; amilo nitritoa.**

Ekintza mekanismoa: oxido nitrikoaren emaileak dira, entzima erreduzitzaileei esker oxido nitrikoa askatuko da, basozabalkuntza eraginez. Oxido nitrikoak guanilato ziklasa aktibatzen du, beraz, GMPz mailak handitu, horrek PKG proteina kinasa aktibatuko du, eta kaltzio kontzentrazio jeitsiera eragiten du, basozabalkuntza eraginez.

Basozabalkuntza hori batez ere zainetan agertuko da dosi baxuetan, izan ere, badirudi entzima erreduktoreen espresioa askoz handiagoa dela zainetan arterietan baino.



Anginaren kontrako eraginak:

- Miokardioaren oxigeno beharrak murrizten dira, izan ere, prearga eta postkarga gutxitzen dira
- Bihotzeko odol fluxuaren berbanaketa gertatzen da gune iskemikorantz
- Basoespasmo koronarioan basozabalkuntza eragiten dute eta beraz lagungarriak dira.

Jasankortasuna azkarra da baina mendekotasun fisikoa sor dezakete. Hau fabriketan ikusi zen, izan ere, langileak nitroglizerinarekin egiten zuten lan eta ikusi zen asteburuetan eta oporretan bihotzekoak izaten zituztela, izan ere, abstinentzia sindromea izaten zuten, bat batean nitroglizerina "hartzeari" uzten ziotelako.

Eragin desirgaitzak basozabalkuntzaren ondorizokoak dira: zefalak, hipotentsio ortostatikoa eta aurpegi gorria dira.

Erabilgarritasun terapeutikoa:

- Bular angina krisietan tartamendu akutuan nitroglizerina administrazioa da mihipeko bidetik, xurgapena oso azkarra denez, eragina berehala ikusten da.  
Tratamendu luzeagoetan nitroglizerina erabili daiteke txaplata transdermikoetan edo isorbina-mono edo dinitratoak erabili daitezke, farmakozeintika luzeagoa dute eta beraz tratamendu luzeagoetan erabiltzen dira.
- Miokardioko infartu akutuan nitroglizerina administrazioa daiteke zain barneko bidetik ospitaleetan. Kasu horietan, nekrosiaren eremua murrizten da
- Bihotz gutxiegitasun kongestiboan tratamendu akutuetan nitroglizerina erabiltzen da (iv, txaplatak) eta luzeagoetan isosorbida eta mono- eta dinitratoak.

## **Guanilato ziklasaren aktibatzaileak**

Ekintza mekanismoa nitratoenaren antzekoa da.

1. **Sodio nitroprusiatoa:** nitrato eta nitritoen taldean sar genezake, baina basozabaltzaile arteriobenosorik azkarrena eta potenteena da. Nitrito eta nitritoetan basozabalkuntza soilik zainetan ikusten da, baina sodio nitroprusiatoak basozabalkuntza azkar eta potentea eragiten du zain eta arterietan: izan ere, uste da ez dituela entzima erreduzitzaileak erabiltzen.

Eragin desirgaitzak basozabalkuntzaren aurkako erreflexu mekanismoak dira: takikardia eta likidoen erretentzioa (errenina-angiotentsina-aldosterona aktibatzearen ondorioz). Kontuz ibili behar da tiozianato izeneko metabolitoa sortzen delako eta beraz argitik babestu behar da.

Erabilgarria da larrialdi hipertentsiboetan (iv)

2. **Hidralazina:** basozabaltzaile arteriala da, baina ez dakigu zehazi zein den ekintza mekanismoa. Badirudi inositol trifosfatoak eragndako kaltzioaren askapena inhibitzen duela barneko biltegietatik eta potasioaren irteera bultzatzen duela, ATP menpeko potasio erretenak aktibatuz (hiperpolarizazioa ergainez). Ondorioz, muskulu leunaren erlaxazioa gertatuko da eta basozabalkuntza gertatuko da.

Metabolismoa azetilaziaz gertatzen da.

Eragin desirgaitzak: zefalea, takikardia erreflexua, sindrome lupoidea (kronikoki).

Ez da asko erabiltzen sortzen duen toxikotasuna dela eta, soilik ospitaleetan larrialdi hipertentsiboetan diuretikoekin batera, edo hipertentsio arin moderatuan (baina bigarren edo hirugarren leiroan). Gainera, emakume haurdunetan AEBIren alternatiba moduan erabili daiteke.

**Potasio erretenen irekitzea: *Minoxidiloa / Diazoxidoa***

Ekintza mekanismoa: ATP menpeko K erretenak aktibatzen ditu, K irteera erraztuz eta beraz muskulu leunaren hiperpolarizazioa gertatzen da. Ondorioz, kaltzio sarrera murrizten da (L motako boltai mnpeko erretenak) eta basozabalkuntza gertatzen da.

Eragin framakologikoak: basozabalkuntza arteriala (Hidralazina baino eraginkorragoak)

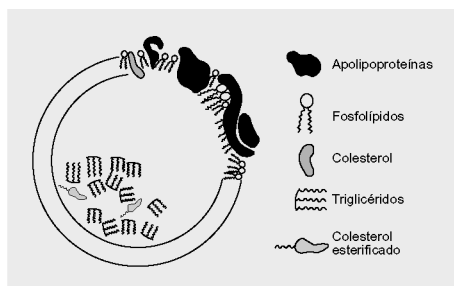
Eragin desiragaitzak takikardia erreflexua, likidoen erretentzioa (basozabalkuntzaren ondorioz); hipergluzemia (diazoxidoa); eta minoxidiloak ile hazkuntza eragiten du eta adibidez alopezia tratatzeko erabili izan da.

Erabilgarritasun teapeutikoa: bereziki eraginkorrak dira larrialdi hipertentsiboetan (giltzurrun gutxiegitasuna badago); baina bigarren lerroko farmakoak dira, hobe diuretikoak (likidoen erretentzioa gutxitu), beta antagonistak (bihotz gastuaren ioera ekiditeko) eta AEBI erabiltzea.

## 20. Hiperlipoproteinemien farmakologia

Lipoproteinak beharrezkoak dira lipidoen garraiorako, batez ere triglizeridoen eta kolesterolaren garraiorako. Hiperlipoproteiemiak arriskuan jarri dezakete sistema kardiobaskularra, Aterogenesisian inplikaturik daude (ateropatia koronarioan).

Lipoproteinak makromolekula konplexuak dira eta osagaien artean triglizeridoak, kolesterola, apoproteinak eta fosfolipidoak daude. Barrualdean lipido hidrofoboak daude (kolesterol esterrak eta triglizeridoak) eta kanpotik hidrofiloagoak (kolesterola, apoproteinak eta fosfolipidoak). Apoproteinek egonkortasun ematen diote lipoproteinari eta estekatzailerik moduan jokatzen dute ehun ezberdinetan finkatzeko.



Lipoproteina mota ezberdinak daude tamaina, dentsitate, lipido proportzio erlatibo eta apoproteina motaren arabera:

- Dentsitate altuko lipoproteinak (HDL) (ApoA1 eta ApoA2)
- Dentsitate baxuko lipoproteinak (LDL) (ApoB-100)
- Oso dentsitate baxuko lipoproteinak (VLDL) (ApoB-100)
- Kilomikronak (ApoB-48)

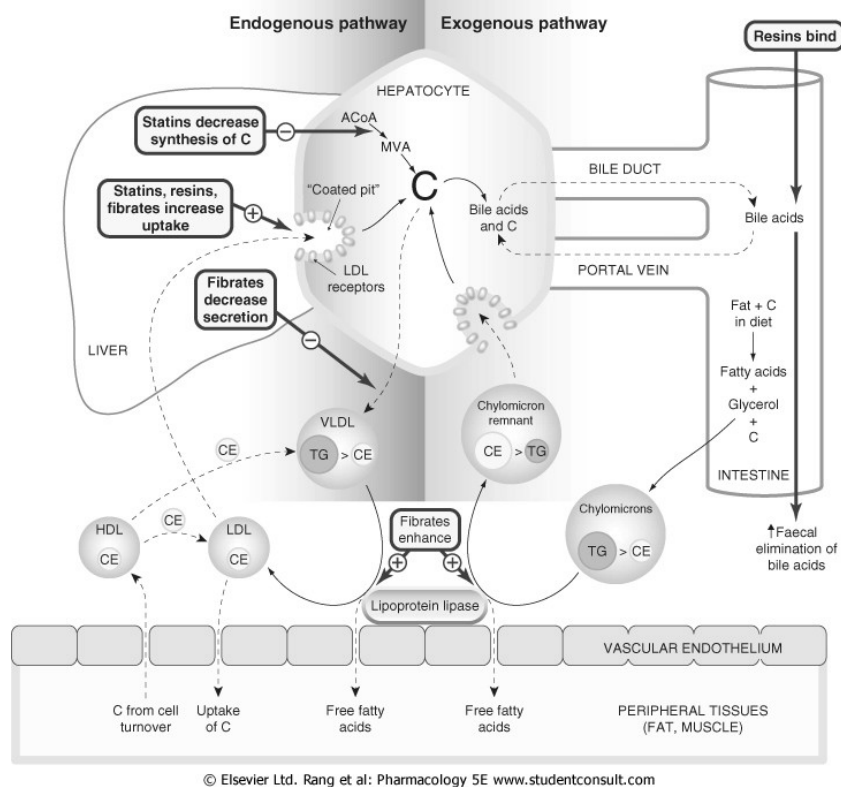
Garraio lipidikoa bide ezberdinetatik gertatuko da lipido exogenoetarako (dietatik datozen lipidoak) eta endogenoetarako (organismoak sortzen dituen lipidoak).

Bide exogenoa: dietatik datozen triglizeridoak hesteetan xurgatzen dira eta kilomikroiak eratzen dira, non triglizeridio kantitatea oso altua den eta kolesterol esterrena oso baxua. Kilomikroi horiek odolean zehar ehun ezberdinetatik pasatzen dira eta gantz eta muskul uehunetako kapilaretatik igarotzerakoan, bertan lipoprotein lipasa aktibitateari esker, kilomikroietan duden triglizeridoak degradatuko dira, gantz azidoak askatuz. Gantz azidoak gantz ehuneta etatuko dir atea muskuluetan energia lortzeko erbaliko dira beta oxidazioari esker. Beraz, kilomikroietan lipido proportzioa jeitsi egiten da, kilomikroi hondarrak sortuz. Kilomikroi hondar horiek gibelera daoz eta hepatozitoetan kilomikroi hroiek dituzten apoproteinatarako hartzaierik espezifikoak dituzte eta barneratu egingo dira. Hepatozitoek kilomikroi horietako kolesterola (dietatik datorrena) hartu eta hiru ide jarraitu: kolesterola metatu, gantz biliarrak sintetizatu edo zuzenean behzunarekin batera kanporatzen da.

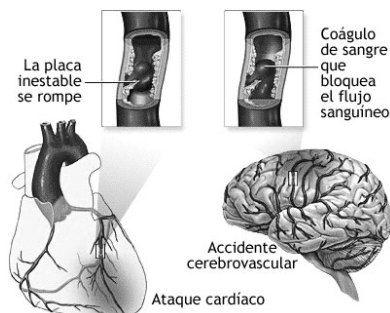
Bide endogenoa: organismoan sortutako koletserola VLDL-etan metatzen da giblean eta bertan triglizerido proportzioa kolesterolarena hino handiagoa da. Odolean zehar muskulu eta gantz ehunetik pasatzerakuan aurrekuan bezela hidrolizatu eta LDL bihurtu dira. Beraz, LDLan triglizerido proportzioa askoz baxuagoa da, eta nagusiki kolesterolez osatuta dago. LDLak kolesterola garraiatzen du beharrezkoak diren zeluletara, mintz plasmatikoa osatzeko eta hormona etseorideen sintesirako.

Gainera, ehunetarik soberan dagoen kolesterola ere ageriatu daiteke, gibelera bideratzeko eta bertatik kanporatua izateko. Hori HDL lipoproteinek egiten dute, non kolesterola kate luzeko gantz azidoekin esterifikatzen den.

Odolean transferasa entzimak daude eta TB eta kolesterol trukea egongo da lipoproteinen artean. VLDLak triglizeridoak transferitzen dizkio HDL-ari eta HDLak kolesterola VLDL-ari.



Lipoproteinen garraioa garrantzitsua izango da. LDL-aren kontzentrazioak handiegiak direnean kardipatia iskemikoa izateko arriskua handituko da, horregatik esaten da LDL "kolesterol txarra" dela. LDL lipoproteinek kolesterol asko garraiatzen badute, odol hodeitan metatu eta oxidatu egiten dira, ateroma plakak eratuz. Ateroma plakak ager daitezke arteria dezberdinetan eta hortik askatu daitezke tromboak sortuz.



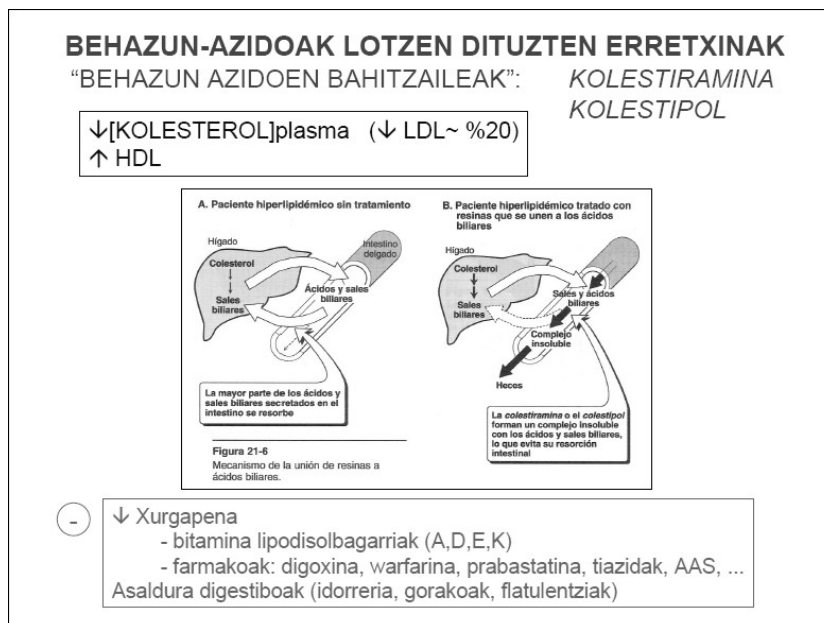
Hiperlipoproteinemiak primarioak edo sekundarioak izan daitezke. Pimarioak oinarri genetiko eta familiarra du eta sekundarioak dietarengatik, gaixotasun batek eraginda (diabetesa, hipoiroidismoa, behazun zirrosia...) edo farmakok eraginda (etanola, estrogenoak, betablokeatzaileak, tiazidak...).

LDL-kolesterolaren kontzentrazioa zenbat eta handiago izan eta HDL-kolesterolarena zenbat eta txikiago izan, orduan eta kardiopatia iskemikoa izateko arriskua handiagoa izango da



#### a) Behazun azidoak lotzen dituzten erretxinak

Erretxina hauek, behazun azidoak harrapatu eta beraz behazun azidoak beharko dira gibelean eta beraz horretarako kolesterolaren oxidazioa behar da hau sintetizatzen eta beraz LDL-aren kontzentrazioa jaitsiko da odoleko kolesterola jaitsi egingo baita. Ez dira oso espezifikoak izango.

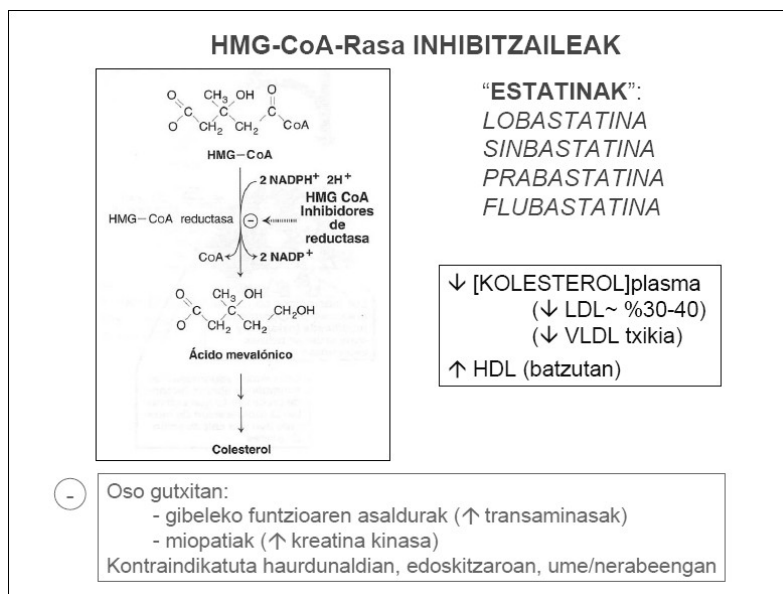


## b) HMG-CoA-Rasa inhibitzaileak

Farmako garrantzitsuenak izango dira arlo honetan. Estatinak izango dira. Batzuk kendu egin behar izan dituzte merkatutik. ATORBASTATINA ere preskribatzen da. HMG-CoA-asaren inhbizioa eragingo dute. Pausu mugatzailea izango da kolesterolaren sintesirako. Horren ondorioz, kolesterol maila murriztuko da. VLDL eta LDL kantitatea murriztu egiten da LDL aren jaitiera %40a izango da. Batzuetan HDL kontzentrazioa hasten dela pentsatzen da baina ez dago hain argi. Eragin desiragaitzak:

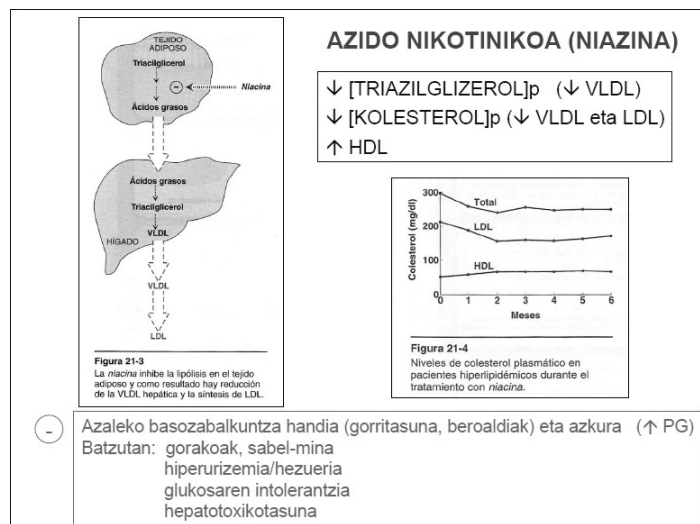
- Gibelesko funtzioaren asaldurak (transaminasak igo)
- Miopatiak (kreatina kinasa handitu)
- Muskuluen nekrosia (Rabdiomiolisia)

Kontraindikatua haurdunaldian, edoskitzerakoan, ume/nerabeengan. Kasu hauetan, kolesterolaren sintesia ezinbestekoa baita.



## c) Azido nikotinkoa (niazida)

Ehun desberdinetan, lipolisia blokeatzen du. Gantz azidoen garraioa gibelerantz murriztu egiten da eta TG-en sintesia gibelean murriztu egingo da. Hau, hipertrigliceridemian erabiliko da. VLDL-ren jariaketa murriztuko da eta LDL ere murriztuko da. HDL-ren kontzentrazio erlatiboa igo egingo da.





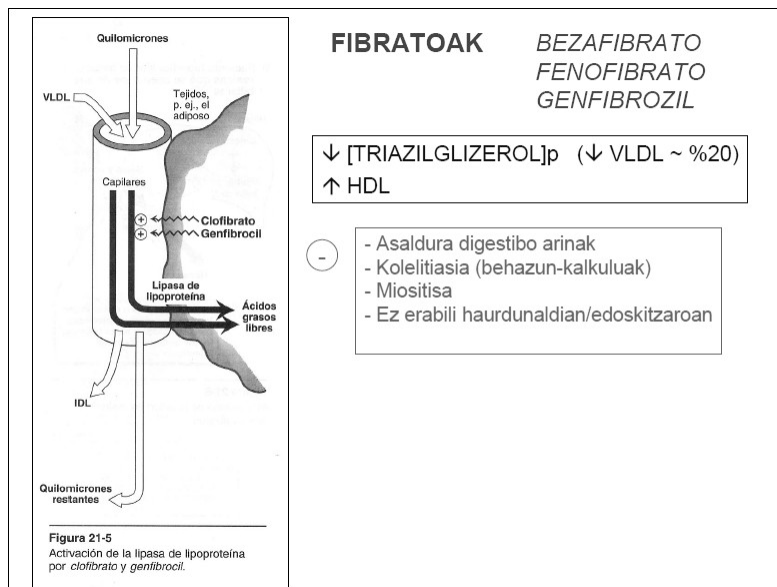
Azaleko basozabalkuntza handia (gorritasuna, beroaldiak) eta azkura (igo egingo da PG)  
Batzuetan:

- Gorakoak, sabel-mina
- Hiperurizemia/hezueria
- Glukosaren intolerantzia
- Hepatotoxikotasuna

#### d) Fibratoak

Ehunetan lipoprotein lipasaren aktibitatea murriztuko da. TG-en degradazio handituko da. VLDL eta kilomikroien jaitsiera emango delarik. Eragin desiragaitzak:

- Asaldura digestibo arinak
- Kolelitiasia (behazun-kalkuluak)
- Miositisa
- Ez erabili haurdunaldian/edoskitzerakoan

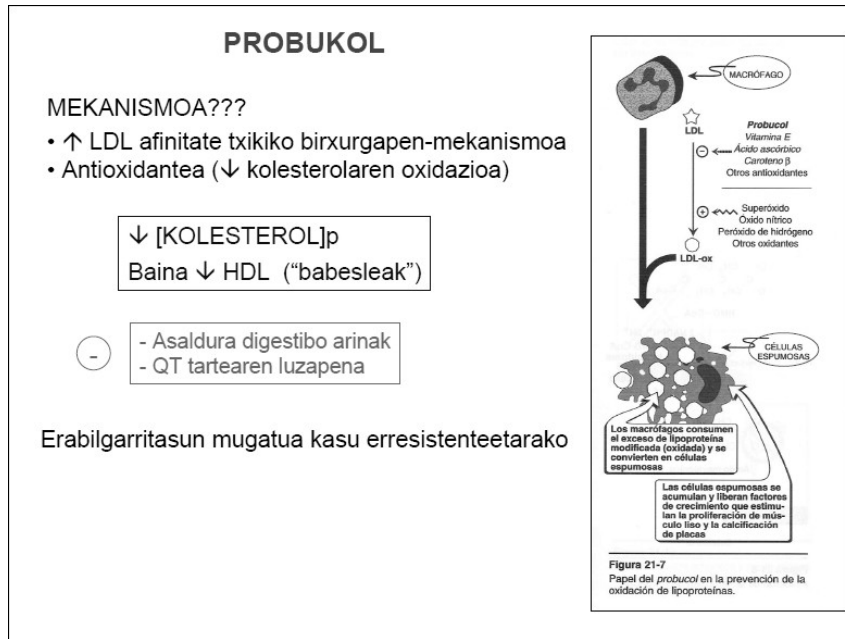


### e) Probukol

Ez dakigu zein den bere ekintza mekanismoa. LDL lipoproteinen oxidazioa inhibitu egingo du. Hauek oxidatzen direnean, immunitate sistemaren erantzuna emango da eta beraz ateroma plakak sortzen dira. Honen ondorioz, ateroma plaken sorrera inhibituko da.

Eragin desiragaitzak:

- Asaldura digestibo arinak
- QT tarte luze gertatu da eta beraz arritmien luzapena gertatu daiteke.



# V. ODOLAREN FARMAKOLOGIA

## 21. Hemostasiaren farmakologia

Hemostasia prozesu fisiologiko multzo bat da, odol hodi baten lesioa gertatu ondoren, odoljariora ekiditeko martxan jartzen dena. Azkenengo ondorio fisiologikoa tapoi hemostatiko baten eraketa izago da eta bi osagaiek osatzen dute: plaketen agregatu bat eta horren inguruan fibrina sare bat. Beraz, bi prozesu fisiologiko ezberdin bereizten dira: agregazio plaketarioa eta bestetik koagulazio jauzia (fibrina sarearen eratzeko).

Antiagregatzaileek agregazio plaketarioa blokeatzen dute eta antikoagulatzaileek koagulazio jauzia.

Fibrinaren sintesia tronbinak aktibatzen du, izan ere, tronbinak fibrinogenoaren apurketa eragiten du, fibrina sortuz eta inaktibazioa faktore plasmaticoek eragiten dute eta fibrinaren sarearen desegiteko prozesu fisiologikoa fibrinolisisa da. Hau da egoera fisiologikoan gertatzen dena, hemostasian.

Baina baliteke tapoi hemostatiko baten eraketa gertatzea beharrezkoa ez denean, egoera fisiologikoa ez denean eta orduan **tronbosia** deritza. Izan ere, tapoi horiek ez dute odoljariorik gelditzen eta odol fluxua oztopatu dezakete, tronboak eraginez. Tronbogenesiaren kausa nagusiak (Virchow triada): kalte baskularra dagoenean, estasian eta hiperkoagulabilitatean. Hiru ezaugarri hauen eraginez sortzen dira tronboak beharrezkoak ez direnean.

Lehenengo agregatu plaketarioa sortzen da eta hori ekiditeko antiagregatzaile plaketarioak erabili daitezke. Ondoren, koagulazio jauzia aktibatzen da tronboaren eratzeko eta hori ekiditeko antikoagulatzaileak erabili daitezke. Azkenik, tronboaren eraketa dagoenean tronboaren desegiteko fibrinolitikoak erabili daitezke.

### Antiagregatzaile plaketarioak

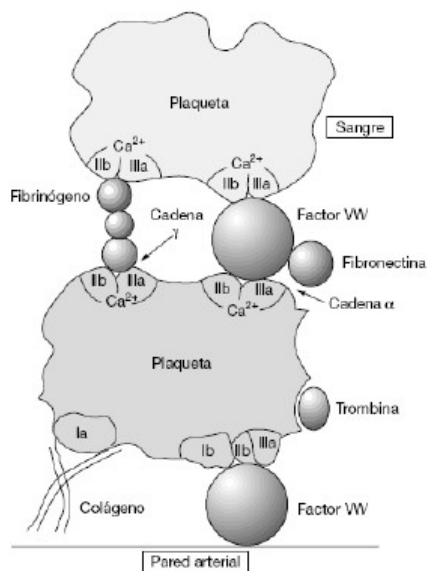
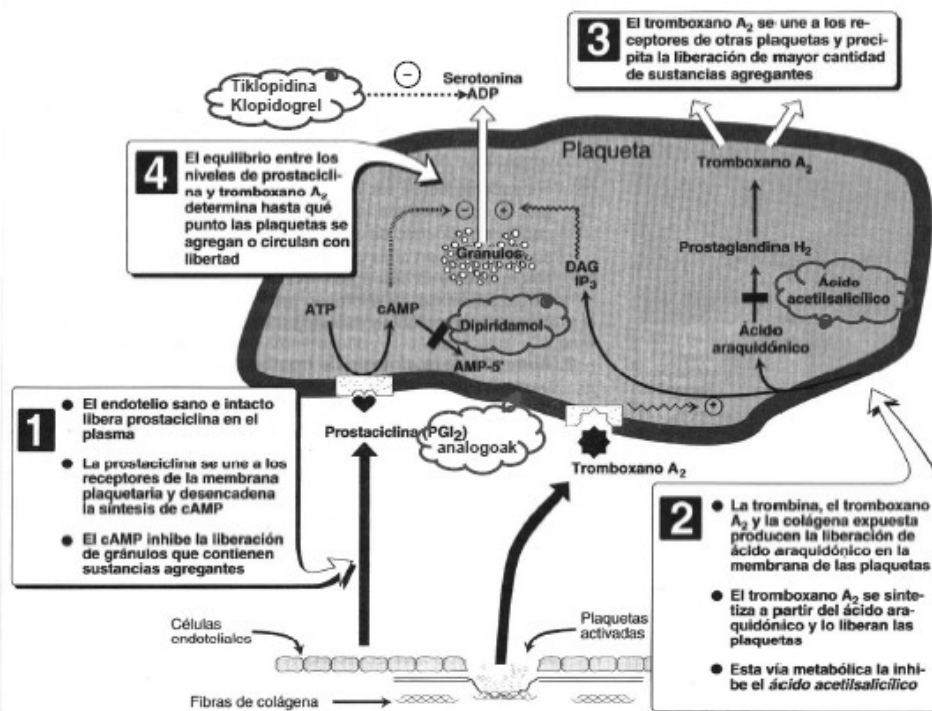


Tabla 46-1. Receptores y ligandos situados en la plaqueta

Receptor	Ligando al que se asocia
<i>Integrinas</i>	
GP Ia/IIa ( $\alpha_2\beta_1$ )	Colágeno
GP Ic ( $\alpha_d\beta_3$ )	Lamina
GP IcIIa ( $\alpha_5\beta_1$ )	Fibronectina
A $\nu$ /IIIa ( $\alpha_v\beta_3$ )	Vitronectina, fibrinogeno, factor de von Willebrand y trombospondina
GP IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )	Fibrinogeno, fibronectina, factor de von Willebrand y vitronectina
<i>Otros</i>	
GP Ib-IX	Factor de von Willebrand
GP IV	Trombospondina y colágeno

Plaketen agregazioa gertatzeko lau pausu gertatu behar dira:

1. **Itsaspena:** odol hodi batean lesio bat badago plaketak bertan finkatu behar dira. Horretarako, egoera fisiologikoan odol hodi batean zauri bat gertatzen denean azpiendotelioko glikoproteina batzuk agerian jarriko dira eta glikoproteina horiek plaketen hartzaileen estekatzailerak dira. Orduan plaketea odol hodiara itsatsita geratzen da
2. **Aktibazioa:** finkatu ondoren, plaketeak aktibatu egiten dira, izan ere, ligando bat lotu da plaketen hartzaile batera, zelula barneko prozesu bat aktibatuz eta maila biokimikoan hiru prozesu gertatuko dira: fosforilazio jauzi bat aktibatuko da; aldi berean kaltzio endogenoaren mugimendu handia bat gertatuko da, eta azido arakidonikoaren askapena eta tromboxanoaren sintesia handitzen da. Aktibazio horren ondorio fisiologia morfologiaren aldaketa izango da, zitoeskeletoaren berrantolkauntza gertatuko da eta pseudopodoak garatuko ditu. Gainera, konposatu proagregatzaile batzuk askatuko ditu inguruko plaketen aktibaziorako.
3. **Agregazioa:** plaketen agregazioan ezaugarri garrantzitsuetan GPIIIAa/IIb glikoproteinaren espresioa gertatzen da eta hartzaile bezala jokatzeko du agregaziorako. Hau da, agregazio agertatzeko beharrezkoa da glikoproteina horiek espredatzea, eta hainbat estekatzailerak daude glikoproteina horretarako (fibrinogenoa, Von Willebrand faktorea... aulan daren idatzita). Bi mutur dituzte eta mutur batekin eta bestetik lotu dezakete glikoproteina eta orduan plaketeak agregatu egiten dira beraien artean.
4. **Jariaketa:** plaketen are jariatzaile batzuk daude eta euren edukia askatzen dute. Serotonina, koagulazio faktoreak askatzen dituzte koagulazio jauzia askatzeko eta bestetik hazkuntza faktoreak ere askatzen dira, ehun horretan dagoen kaltea konpontzeko.



## Farmako antiagregatzaileak

Plaketen agregazioa ekiditen dute.

- a) **Azido arakidonikoaren bidea oztopatzen dutenak:** Helburu nagusia tronboxanoaren sintesia blokeatzea izango da. Hau pauso ezberdinetan blokeatu daiteke. Bide osoa blokeatzen badugu tronboxanoarenaz aparte prostaglandina eta prostaziklinen sintesia ere blokeatuko da.

- a) **Ziklooxigenasaren inhibitzaileak:** *Azido azetil salizilikoa, Sulfinpirazona, Triflusala*. Hirurek ziklooxigenasaren inhibizioa eragingo dute, tronboxanoaren sintesia murriztuko da baina aldi berean baita prostaziklinen eta prostaglandinena ere, hauek antiagregatzaileak izango dira eta tronboxanoa agregatzailea. Eragin antiagregatzaile plaketario bat ematen da, inhibizioa itzulezina izango da. Plaketek ez dute nukleorik beraz plaketa horren bizi osorako blokeatzen da tronboxanoaren eragina. Endotelioan aldiz COX berria sortzeko gaitasuna dago beraz prostaziklina eta prostaglandinen sintesia eman ahalko da.

Tronboxanoaren sintesireko beharrezkoak diren entzimak plaketetan agertuko dira prostaglandina eta prostaziklinena berriz endotelioan agertuko dira, horregatik emango da sintesia bakoitza leku batean. COX inhibizio itzulezian eragiten badugu, hau plaketetan eta endotelioan emango da. Ondorioa ez da berdina izango, plaketetan ez dago nukleorik, euren ezaugarri nagusia nukleo gabeko zelulak direla da. Makinaria zelular bat izango dute eta hau inhibitzen bada plaketaren bizi osorako blokeatzen da bere aktibitatea. Endotelioan aldiz COX berriak sintetizatu daitezke, horregatik blokeoa batez ere plaketetan ikusten da. Helburu horretarako dosi baxuak erabili behar dira. 150mg izango dira beharrezkoak eragin antiagregatzailea lortzeko. Eragin analgesikoa lortzeko 500mg.

Sulfinpirazona inhibitzaile itzulgarria da, eragin antiagregatzailea du baina askoz baxuagoa da.

Trifusalak berriz inhibizio itzulezina eragiten du. Bestalde fosfodiesterasen inhibizio bat eragiten du, batez ere plaketetan agertzen diren fosfodiesterasen inhibizioa. Horren ondorioz COX aren inhibizioa eta AMPz aren kontzentrazioak handituko dira.

- b) **Tronboxano sintasaren inhibitzaileak:** Ez dago farmakorik izan ere tronboxanoaren sintasa blokeatzen bada aitzindariak metatuko dira, horien artean endoperoxido ziklikoak esaterako. Aitzindari hauek tronboxanoen hartzailek kitzikatu ditzakete, beraz tronboxanoen eragina izango dugu.
- c) **PGH2 / TXA2 hartzaileen blokeoa:** *Vapiprost, Ifetroban*. Endoperoxido ziklikoen inhibitzaileak ere izango dira.
- d) **Mekanismo bikoitza:** *Rigogrela, Pikotamida*. Tronboxano sintasaren inhibizioa eragingo dute eta hartzaile horietan antagonista moduan jokatuko dute. Horregatik esaten da mekanismo bikoitza dutela, bi ekintza mekanismo baitituzte.

b) **GP IIIa / IIb konplexua blokeatzen dutenak**

- a) **ADPak eragindako agregazioa blokeatzen dutenak: *Tiklopidina, Klopido grela*.**  
ADP hartzaillearen antagonistak dira. ADP proagregatzaile gogorra izango da, honek bere hartzailleak kitzikatuko ditu eta seinalizazio bide batzuk jarriko dira martxan eta ondorioz glikoproteinen espresioa handituko da. Hau zitosolik mintzera garraiatu behar da eta bertan aktibatuta egon behar da, horretarako seinalizazio bide batzuk beharrezkoak izango dira. ADP hartzailleak blokeatzen baditugu, bidearen aktibazioa ez da emango eta glikoproteinen espresioa ez da egoki emango eta agregazioa blokeatuko dugu.

Kopidogrela azido azetil salizilikoaren ondoren erabiltzen da, bigarren aukera moduan.

- b) **Konplexuaren antagonistak: *Abximab, Tirofiban, Eptifibatida*.**

Abximab antigorputz monoklonal bat da, glikoproteinen aurkakoa.

Tirofiban eta eptifibatida peptido ziklikoak dira, non sekuentzia berezi batzuk dauden. Hauek fibrinogenoan eta Von Willebrand faktorean ere aurkitzen dira eta horri esker lotzen dira.

- c) **AMPz eta GMPz kontzentrazioak erregulatzen dituztenak:** agregazio plaketarioaren inhibitzaileak dira.

- a) **Ziklasen modulazioa: *Epoprostenol (PGI<sub>2</sub>), Iloprost*** (sintetikoa). Prostaziklinaren analogoak dira.

- b) **Fosfodiesterasen inhibitzaileak: *Dipridamol*.** Dipiridamol. Fosfodiesterasa ezberdinak daude baina honek plaketetan agertzen diren fosfodiesterasen inhibizioa burutuko du. 5, 3 eta 8 ren inhibizioa eragingo du.

### **Antikoagulatzaileak**

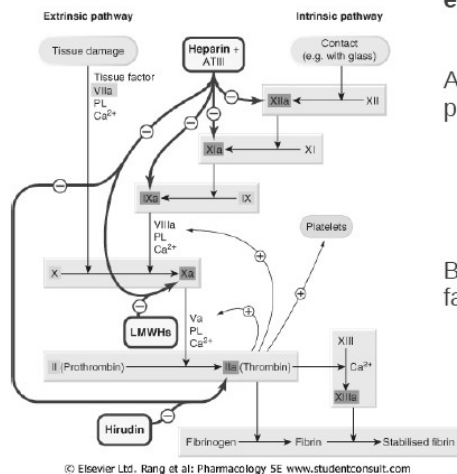
Koagulazio kaskada blokeatzen dute. Kaskada honetan inplikaturako proteinak proteolisiak aktibatutako proteasak dira. Hau da kaskada honetan bata bestea aktibatuko ditu, guztiak proteasak izango dira eta proteolisiak aktibatuko ditu. Zimogenoak egoera ez funtzionalean daudenak dira eta aktibatu egin behar direnak.

Ezberdintasuna lehen pasuan dago, bide estrintsekoan odoletik kanpo dagoen faktore batek aktibatuko du kaskada. Bide endogenoan berriz odolean dagoen faktore batek aktibatuko du kaskada.

Bide endogenoan ehuneko faktorea aktibatzen da honek hanbat kofaktore erabiliz, Ca<sup>3+</sup>, PLP ... X koagulazioaren aktibazioa eragiten du. Bide estrintsekoan odola atera eta porta batean jartzean koagulazioa hasiko da. Zuzenean XII faktorea aktibatuko da, honek XI faktorea aktibatuko du eta honek X faktorea.

Bi bide daude, biak X faktorean elkartuko dira eta hau aktibatuko dute. X faktore aktibatuak protonbina aktibatzen du, tronbina eratuz. Azken honek proteasa bat denez fibrinogenoaren proteolisia eragiten du eta ondorioz fibrina sortzen da. Tronbinak XIII faktorea aktibatzen du

fibrinoligasa bat dena eta honek fibrinaren ligazioa eragiten du eta ondorioz fibrinaren sarea eratzen da. Antikoagulatzaileek koagulazio kaskada blokeatuko dute.



Endotelio baskularra tronbogenesiaren erregulazioan inplikaturik dago:

A) Osagai protrombotikoak eta prokoagulatzaileak:

- Von Willebrand faktorea
- Ehun-faktorea
- PAI-I

B) tronboaren hedapena murrizten duten faktoreak:

- PGI2
- NO
- tPA
- Tronbomodulina
- ADP adenosina bihurtzen du

## Farmako antikoagulatzaileak

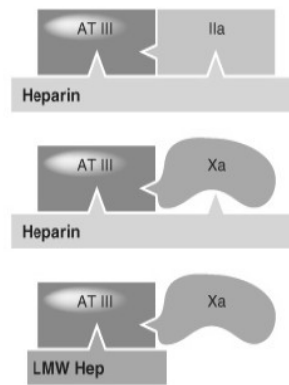
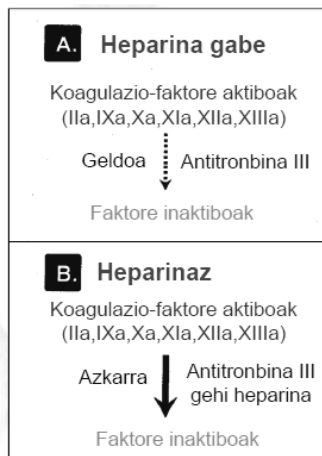
a) **Bide parenteraleko antikoagulatzaileak *Heparinak eta pisu molekular baxuko heparinak***: tronbina eta antitronbinaren arteko errekioza asko azkartzen du.

Fibrina sortu baino lehen X . faktorea aktibatu behar da. Tronbina inhibitzeko edo honen aktibitatea kontrolatzeko faktore plasmatico batzuk izango ditugu, horien artean antitronbina dago. Antitronbinak tronbinaren eragina blokeatzen du adina horretarako tronbina bilatu behar du. Horretarako heparina dugu, molde katalitiko moduan jokatzen du, aldi berean tronbina eta antitronbina elkartzen ditu eta ondorioz bien arteko erreakzioa azkartzen du. Hau izango litzateke ekintza mekanismo nagusia.

Heparinak aldi berean biak harrapatzen ditu eta erreakzioa azkartu egingo du, eraginkortasuna azkartuko da eta eragin antikoagulatzaile bat izango dugu. Antitronbina finkatzean heparinak honen konformazioa aldatzen du. Momentu horretan antitronbinaren afinitatea X faktore aktibatuarekiko handitu egiten da. Heparinak bi blokeo horien eraginkortasuna handituko du. Alde batetik biak finkatzean erreakzioa azkartzen duelako eta bestetik antitronbinaren konformazioa aldatuz 10. Faktorearekiko afinitatea handitzen duelako.

Pisu molekular baxuko heparinak txikiagoak dira eta ezin ezingo dute finkatu aldi berean antitronbina eta tronbina eta beraz eragin antikoagulatzailea izango dute antitronbina lotzean konformazioa aldatu eta X faktorearekiko afinitatea handitzen delako.

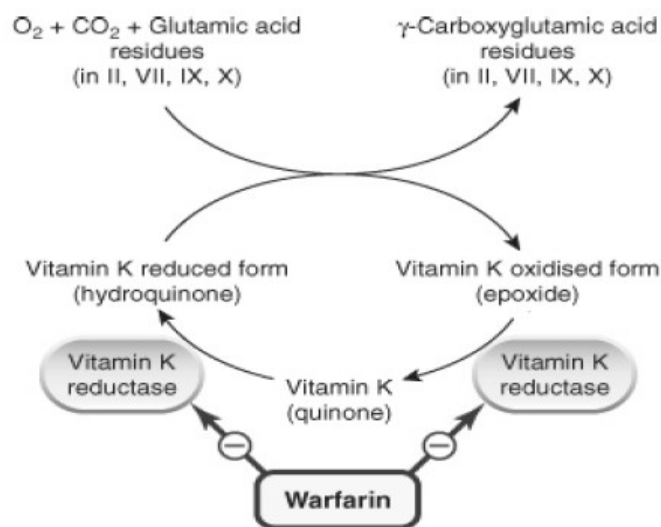
Bide parenteraletik eman behar dira, aho bidez ez direlako xurgatzen, oso handiak dira.



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

- b) **Aho bideko antikoagulatzaileak: Warfarina eta Azenokumarola (sintron).** Ekintza mekanikoa berdina da, K bitamina erreduktasa inhibitzen dute. K bitamina erreduktasak K bitaminaren erredukzioa egiten du, eta K bitamina erreduzitua beharrezkoa da koagulazio kaskadako faktore ezberdinen aktibaziorako. Izan ere, kofaktore moduan jotzen du gamma karboxilazioan, koagulazio faktore batzuek aktibaziorako beharrezkoa dena. Koagulazio faktoreak gammakarboxilatu behar dira (aldaketa posttranskripzionala, hepatozitoetan gertatzen dena) aktiboak izateko, modu honetan kaltzioa ondo finkatuko da eta beren funtzioa beteko dute. Gamma karboxilazio horretan, gamma karboxilasak K bitamina erreduzitua erabiltzen du kofaktore moduan eta K bitamina oxidatu egiten da; beraz, K bitamina erreduzitua berreskuratzeko K bitamina erreduktasa etzima dago. Beraz, entzima hau inhibituz koagulazio faktoreak ez dira aktibatuko eta eragin antikoagulatzailea lortzen da.

Aho bidez administratze dira eta egun batzuk igaro behar dira efektua ikusteko, faktoreak berriro gammakarboxilatzen diren arte.





HEPARINA	AHO BIDEZKO ANTIKOAGULATZAILEAK
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antitronbina III abiadura handitzen dute (koagulazio faktoreen inaktibazioa)</li> <li>• Administrazio parenterala (sc edo iv)</li> <li>• Berehalako eragina</li> <li>• Antidotoa (protamina)</li> <li>• Ez teratogenoa</li> <li>• Elkarrekintza gutxi</li> <li>• Hemorragia, osteoporosia, tronbopenia/tronbosia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K bitamina erreduktasaren inhibitzaileak (koagulazio faktoreak ez dira aktibatzen)</li> <li>• Aho bidezkoak</li> <li>• Eragin atzeratua (12 – 24 ordu)</li> <li>• antidotoa (K bitamina eta odola)</li> <li>• Teratogenoa</li> <li>• Elkarrekintza ugari eta inportanteak</li> <li>• Hemorragia</li> </ul>

c) **Antikoagulatzaile berriak:** Berriak dira, eta beraz haien ergainak ez dira ondo ezagutzen. Gomendioa beti da azetokumarola erabiltzea, hauek zalantzan daude oraindik.

a) **Dabigatran:** tronbinare inhibitzailea

b) **Ribaroxaban / Apixiban / Endoxaban:** X faktore aktibatuaeren ihibitzaileak.

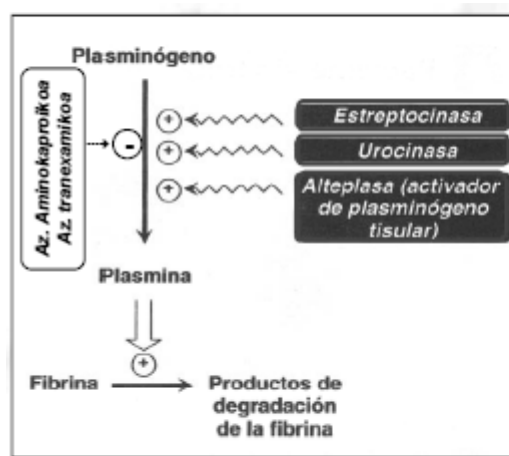
### Fibrinolitikoak (trobolitikoak)

Hemostasiaren azken prozesu fisiologikoa tronbolisia da, non tapoi hemostatikoa eliminatzen den. Fibrinolisia proteasa batzuei esker gertatzen da, batez ere plasminak fibrinaren proteolisia eragiten duelako. Orduan, fibrina sarea desegiten da, tapoi hemostatikoa desegonkrotu eta desegin egiten da. Plasmina plasminogenotiksrotzen da plasminogenoaren aktibatzaile tisularri esker (faktore aktibatzailea). Plasminogenoa odolean dago eta odolbatu bat eratzen denean plasminogenoa eta plasminogenoaren aktibatzaile tisularra odolbatua atxekitzen dira. Orduan, plasminogenoaren apurketa gertatzen da plasmina eratuz eta honek fibrina hidrolizatuko du tapoia deseginez. Gainera, ezaguna da plasminogenoaren faktore aktibatzaileak afinitate gehiago duela fibrinari lotuta dagoen plasminogenoarekiko, eta beraz plasmina tronboa dagoen tokian sortuko da.

Fibrinolitikoak odolbatua azkar disolbatu behar denean erabiltzen dira. Proteasak dira, plasminogenoarekiko afinitate handia dutenak. Ez selektiboak dira (tronbo vs odolbatu fisiologikoa) eta hemorragia arriskua dago. Guztiak parenteralak dira, iv edo intraarteriala (bolo, infusio iv, kateter).

1. **Estreptokinasa:** estreptokoko  $\beta$ -hemolitikoaren proteina kanpozelularra da, proteina antigenikoa da. Plasminogenoa hdirolizatzen du, baita V eta VII faktoreak ere. Baina bakterio batetik erauzitako proteina denez, antigeno moduan joka dezake eta erantzun immunologikoa eragin.
2. **Anistepasa:** estreptokinasa-Lys-plasminogenoak osatutako konplexua da. Espezifikoki tronboetan dagoen plasminogenoaren apurketa eragiten du, fibrina selektiboa da, erdibizitza handiagoa dute.
3. **Urokinasa:** giza gernutik erauzitako konplexua da, giza porteina da. Fibrinogenoa ere degradatzen du.

4. **Alteplasa (tPA)**, “**Plasminogenoaren aktibatzaile tisularra**”. Zelula endotelialak sintetizatzen duten proteina da, “fibrina selektiboa”. Fibrinarekin lotutako plasminogenoa aktibatzen du eta oso erdibizitza laburra du.



## 22. Sistema hematopoietikoaren farmakologia

**Anemia** hemoglobinarean jeitsiera edota globulu gorrien kopuruaren jeitsiera bat gertatzen denean agertzen da, orduan, oxigenoa garraiatzeko arazoak daude. Anemia mota ezberdinak daude:

- Anemia normozitikoa: globulu gorrien tamaina eta forma normalak dira eta hemoglobina
- Anemia hipokromikoa: globulu gorriak normalak baina hemoglobina kantitatea murriztuta
- Anemia makrozitikoa: globulu gorriak oso handiak eta ahulak eta kantitate amurriztuta, normalean B12 gabeziak eraginda.
- Anemia mikrozitikoak eta hipokromikoak: globulu gorri txikiak eta hemoglobina gutxiak, normalean burdin gabeziak eragindakoak.

Bestetik, anemiaren etiologiaren arabera bi taldeetan sailkatzen dira:

- **Glubulu gorrien ekoizpena edo eritropoesia murriztuta dago.**
  - **Gabezia anemiak: *Anemia ferropenikoa, megaloblastikoa, B6 gabeziak sortutakoa.***
  - **Anemia aplasikoak: *aemia mieloptisikoak***
- **Glubulu gorrien suntsipena handia denean: anemia hemolitikoak.**
  - **Anemia hemolitiko intrintsekoak:** mintzean asaldurak gertatzen dira eta ondorioz globulu gorriak suntsitzen dira: eritrozito mintzaren asaldurak, asaldura entzimatoak, hemoglobinarean arazoak....
  - **Anemia hemolitiko estrintsekoak:** gaixotasun autoimmuneek eragindakoak

### **Anemia ferropenikoa**

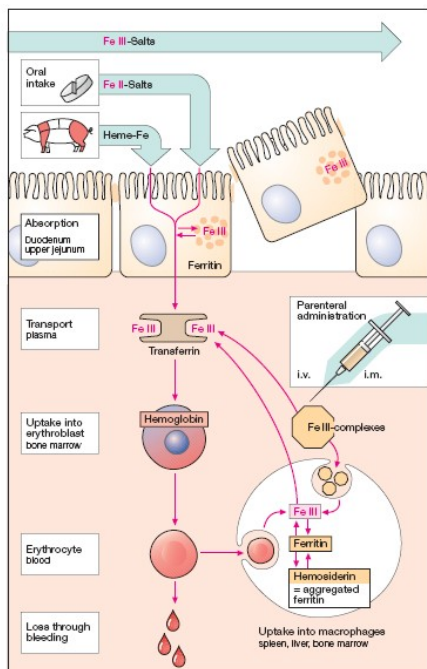
Anemia ferropenikoa burdin gabezia dago eta beraz tratamendua burdina da.

Burdina beharrezkoa da, organismoan funtzio fisiologiko ezberdinak betetzen ditu. Burdina organismoan:

- Burdin aktiboa: hemoglobinan, mioglobinan eta entzimetan (zitokromoak, katalasak, peroxidasak...)
- Burdin plasmatikoa: transferrinari lotuta, ehun ezberdinetara garraiatu
- Burdin metatua: ferritina eta hemosiderina metaketak daude. Ferritina metaketak disolbagarriak dira eta ehun gehienetan daude, eta beraz ebharrak daudeen oso azkar ateratzen da bertako burdina odolera. Hemosiderina batez ere gibeelan, barean eta makrofagoetan aurkitzen dira, eta disolbazeina dira, ferritina agregatuak dira.

Burdina batez ere dietatik hartzen da, normalean gomendioa 10-20 mg/egun da. Xurgapena oso baxua da, soilik %5-10 xurgatzen da, beraz, egunero soilik 1mg/gun xurgatzen dugu. Elikagaietan bi modu ezberdinetan ager daiteke burdina: hemo burdin moduan eta burdin inorganiko moduan.

- **Hemo burdina** oso ondo xurgatzen da, %100 xurgatzen da baina elikagaietan oso kantitate txikian agertzen da, eta ez da nahikoa eguneroko beharrikanak betetzeko.
- **Burdin inorganikoa** egoera ferroso edo ferrikoan aurkitu daiteke. Kasu honetan xurgapena oso baxua da eta bioerabilgarritasuna oso baxua da. Gainera, soilik burdin ferrosoa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) xurgatuko da. Hobe pH azidoan eta azido askorbikoak hobetzen du xurgapena.



Hestean xurgatzen da eta zelula epitelialean ferrosoa ferriko bilakatzen da eta ferritinan metatzen da; eta hemo burdina zueen ferritinan metatzen da. Orduan, beharrak handitzen direnean metaketa horietatik askatu eta odolean transferrinari lotuta garraiatzen da burdina. Hain zuzen bizkarmuina garraiatzen da eta bertan eritroblastoen transferrinarako hartzaileak dituzte, burdina harrapatu eta eritropoiesi prozesuaren bidez globulu gorria sintetizatzen dituzte. Eritrozito zaharrak makrofagoek harrapatzen dituzte eta makrofago horiek bertako burdina hartu eta hemosiderina moduan metatzen da eta berrerabili egiten da, berriro transferriari lotuz odolean. Transferriari lotutako burdina eritrozito zaharren degradaziotik dator gehienbat.

Burdina kanporatzeko mekanismo ezpezifikoak ez dago, soilik digestio bidetik kanporatzen diren globulu gorriak edo xurgatzen ez den burdina da galtzen dena. Beraz, beharrak ezberdinak dira kasu bakoitzean:

- Egoera normalean, heldu batek 1mg/egun hartu behar du
- Hilerokoan 1,5 mg/egun
- Haurdunaldian fetuari zati handi bat transferitzen zaio eta horregatik asko handitzen da beharra, egunero 5mg hartu behar dira.

Beharrak betetzen ez direnean, anemia ferropenikoa agertzen da. Honen kausa ezberdina izan daiteke:

- Odol galerak daudenean (odol jarioak, hilerokoa)
- Odol beharrak handitzen direnean (hazkuntza, haurdunaldia)
- Xurgapen asaldurak daudenean, adibidez gastrektomian edo gaixotasun zeliakoan
- Begetarianoek burdin eskasia izateko arrisku handiagao dute ez baitute hemo burdinik hartzen dietan.







## Hematopoiesia eta hazkuntza faktore hematopoietikoak

Hazkuntza faktore hematopoietikoak eritropoesian parte hartzen duten hormona glukoproteikoak dira beraz bide parenteraletik administrazio behar dria. Eritropoesia bultzatzen dute, ezberdintze prozesuak bultzatzen dituzte.

1. **Epoetina (Giza eritropoietina errekonbinantea)**. Zuzenean eritropoesia bultzatzen du. Nefropatia kronikoan, HIESean (AZT), kimioterapia antineoplasikoan eta dopinean erabiltzen da.

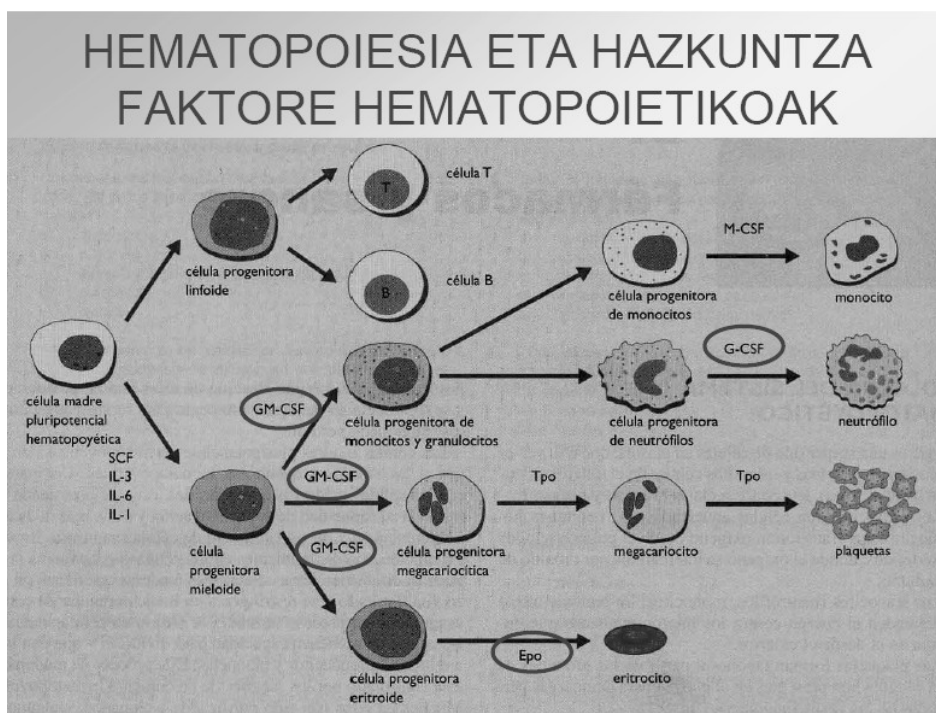
Arazoak: hipertentsioa eta tronbosia.

2. **Sargramostin, Molgramostim (GM-CSF errekonbinantea)**. Makrofago eta granulozitoen desberdintzapena bultzatzen dute (mielopoiesia)

3. **Filgrastim, Lenograstim (G-CSF errekonbinantea)** Granulozitoen desberdintzapena bultzatzen dute.

Aurreko bi taldeak neutropenian, kimioterapia antineoplasikoan erabiltzen dira batez ere baina baita HIESan (AZT), hezur muineko transplanteetan, anemia aplasikoan ere.

Arazoak: GM-CSF eta G-CSF (Hezur muina).





# VI. INFEKZIO PROZESUEN FARMAKOLOGIA

## 23. Infekzio kontrako terapiaren sarrera. Antiseptikoak

**Mikrobioen aurkakoa:** bakterio, birus zein onddoen hazkundera gelditzeko edo heriotza eragiteko gai den molekula, jatorri naturala, sintetikoa zein semisintetikoa duena.

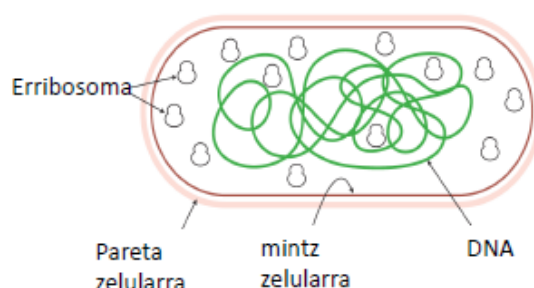
Paul Erlichek (1854-1915) XX. mendearen hasieran substantzia kimiko sintetikoen erabilpena deskribatu zuen mikroorganismo infekziosoak suntsitzeko (Artseniko deribatuen erabilpenaren aurkikuntza sifiliaren aurka). **Kimioterapiko** terminoa plazaratu zuen, momentu horretara arte antibiotiko guztiak jatorri naturalekoak baitziren. Gaur egun, ordea, kimioterapia hitzaren erabilpena minbiziaren aurkako kimioterapia antineoplasikora murrizten da.

Nahiz eta hasieran **antibiotiko** hitzaren erabilpena bat izan (mikroorganismo batzuk ekoiztutako substantziak beste mikroorganismo batzuen hazkuntza ekiditeko) guk erabiliko dugu **bakterioen** kontrako ekintza duen antimikrobianoak izendatzeko orokorrean.

Infekzioen kontrako terapian, infekzioen aurka erabiltzen diren farmakoak toxikoak izan behar dira mikroorganismo patogenoentzat baina ez ostalariarentzat. Kimioterapian erabiltzen diren farmakoak ostalariaren eta mikroorganismoaren arteko desberdintasun biokimikoez baliatzen dira.

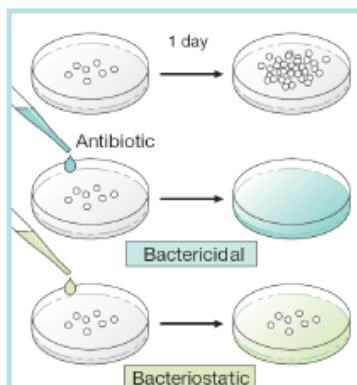
Eukariotoen (gizakion) eta mikroorganismoen artean lau ezberdintasun nagusi daude:

- Proteinak sintetizatzekeo makinaria ezberdina da, erribosomak ezberdinak dira: eukariotoetan 60S/40S azpiunitateak dituzte eta bakterioek 50S/30S.
- Mikroorganismoek peptidoglikanoz osatutako pareta zelularra dute, eukariotoek ez bezala eta beraz itu farmakologikoa izan daiteke.
- Genoma ez dago nukleoaren barruan eta normalean harizpi bakarrekoa da. Beraz, honen gainean eraginez, proteinen sintesia blokeatzen da, mikroorganismoari kalte eginez.
- Ergosterol gabeko mintz zelularra dute, onddoek ergosterola duten arren.



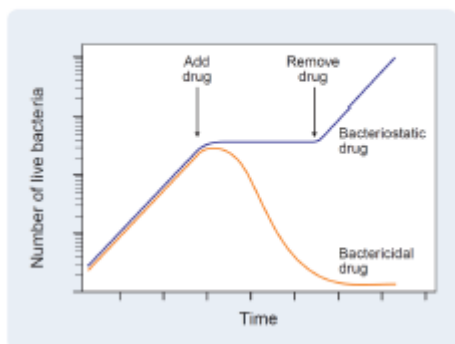
## Orokortasunak

Antibiotikoen artean bakteriozidak eta bakterioestatikoak daude. Bakterioestatikoek ez dute zelula hiltzen baina haien hazkuntza mugatzen dute, ez dira zatitzen eta bakterioek, ordea, bakterioak hil egiten dituzte zuzenean. Gaur egun erabiltzen diren antibiotikoen artean bakteriozidak eta bakterioestatikoak daude; eta bakterioestatikoak erabiltzen diren kasuetan beharrezkoa da ostalariaren immunitate sistema egoki egotea. Izan ere, bakterioestatikoa kentzen bada edo dosi batetik bestera tarte oso handia bada hazten hasiko dira berriro.

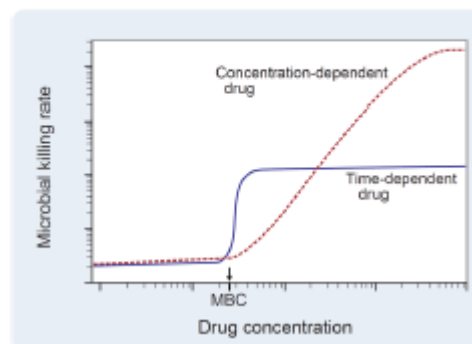


- **Bakterizida:** betalaktamikoak, fosfomizina, bankomizina, nitrofurantoina, kinolonak, aminoglukosidoak, polimixinak, rifampizina.
- **Bakterioestatikoa:** sulfamidak, linkosanidoak, kloranfenikola, trimetoprima, tetraziklinak eta makrolidoak.

### Bakteriozida vs bakterioestatikoa



### Kontzentrazio menpeko eragina Denbora-menpeko eragina



Batzuen eragina kontzentrazioaren menpekoa izango da eta beste batzuen denbora menpekoa. Kontzentrazio menpekoa denez zenbat eta kontzentrazio handiagoa eragina handiagoa izango da, eta denbora menpekoa denez kontzentrazio minimo bat egon behar da denbora zehatz batean eragina lortzeko.

- **Inhibitzailea den kontzentrazio minimoa (IKM):** 1 ml-tan dauden  $10^5$  bakterien hazkuntza inhibitzeko gai den kontzentrazio txikiena
- **Bakteriozida den kontzentrazio minimoa (BKM):** 1 ml-tan dauden  $10^5$  bakterio hiltzeko gai den kontzentrazio txikiena
- **Eragin postantibiotikoa (EPA):** antibiotikoa desagertu ostean ematen den hazkuntza bakterianoaren inhibizioa. Kontzentrazioa eta denborarekin erlaxionatua / Ekintza mekanismoa oraindik ez da ondo ezagutzen, baina uste da farmakoa zelulara sartu delako eta zelulan bertan eragina izaten jarraitzen duelako dela. Eragin hau baliatu daiteke dosia murriztu edo tratea gehiago zabaltzeko toxizitatea murriztuz aldi berean.

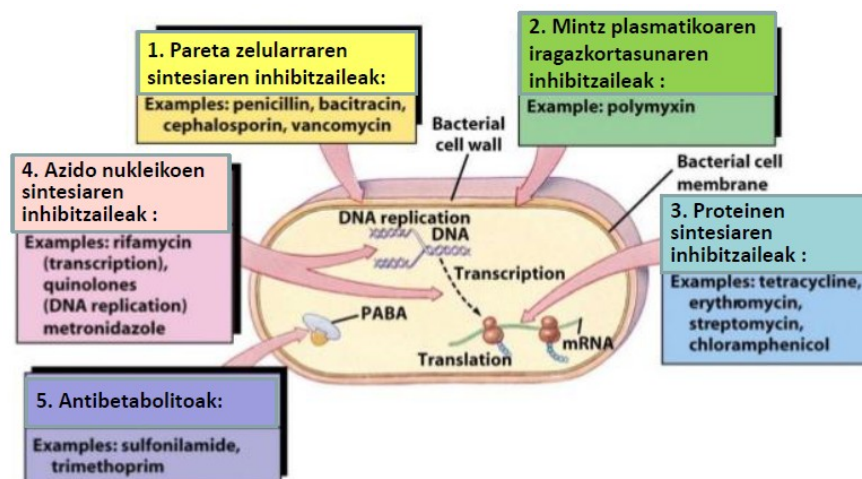
## Aktibitatearen espektra

Bakterio asko dira gizakiongan gaixotasunak eragiten dituztenak. Bakterioen kontrako espektra antibiotikoak hiltzen dituen bakterio multzoa da, eta antibiotikoaren ekintza mekanismoaren eta mikroorganismoaren erresistentziaren arabera da. Espektra zabalekoek bakterio gehiago hiltzen dituzte

- **Espektra zabalekoak:** Beta-laktamikoak, kloranfenikola
- **Espektra ertainekoak:** Aminoglukosidoak eta makrolidoak
- **Espektra mugatukoak:** Glukopeptidoak

## Antimikrobianoen ekintza mekanismoak:

- Pareta zelularren sintesiaren inhibitzaileak: **Betalaktamikoak, Fosfomizina, Zikloserina, Baknomizina, Bazitrazina...**
- Mintz plasmaticoaren iragazkortasunaren inhibitzaileak: mintz plasmaticoan tartekatzen dira, iragazkortasuna handituz eta lisia eragiten dute. **Polimixinak, Antifungikoak (B Anfoterizina, Nistatina)**
- Proteinen sintesiaren inhibitzaileak: batzuek proteinaren sintesiaren hasiera oztopatuko dute eta beste batzuek elongazioa edo amaiera. Gainera batzuk erribosomaren 50S azpiunitatera lotzen dira eta beste batzuk 30S azpiunitatera. 30S azpiunitateari lotu eta proteinen sintesiaren hasiera inhibitzen dutenak **Aminoglukosidoak eta Tetraziklinak** dira eta 50S azpiunitateari lotu eta luzapenean eragiten dutenak **Kloranfenikola, Makrolidoak eta Linkosamidak**.
- Azido nukleikoaren sintesiaren inhibitzaileak: Entzima batzuk inhibituz. **Kinolonak** (DNA girasa edo topoisomerasa II), **Errifanpizida** (DNA menpeko RNA polimerasa), **Klorokina, Arkidina** (DNAREN egituraren sartzen dira)
- Antimetabolitoak: beharrezkoa den substantzia abaten sintesia oztopatzen dute, adibidez, azido folikoarena. **Sulfamidak** (Dihidropteroato sintetasa) **eta Trimetropima, Pirimetamina** (Dihidrofolato erreduktasa)



## Antimikrobianoaren eraginkortasun kliniko baldintzatzen duten faktoreak

Mikroorganismoa, antibiotikoa eta ostalaria dira antimikrobianoaren eraginkortasun kliniko baldintzatzen duten faktoreak. Antibiotiko eta mikroorganismoaren arteko erlazioan, antibiotikoa eraginkorra izan behar da antibiotikoarekiko, baina mikroorganismoak erresistentzia izan dezake antimikrobianoarekiko. Antibiotiko eta osatalariaren artean farmakologia eta toxikotasuna daude eta horrek zehaztuko du antibiotikoa erabli daitekeen edo ez. Ostalaria eta mikroorganismoaren artean infekzioa eta immunitatea daude, mikroorganismoak infekzioa eragiten du ostalariarengan eta ostalariak immunitate sistema aktibatzen du mikroorganismoaren aurka.

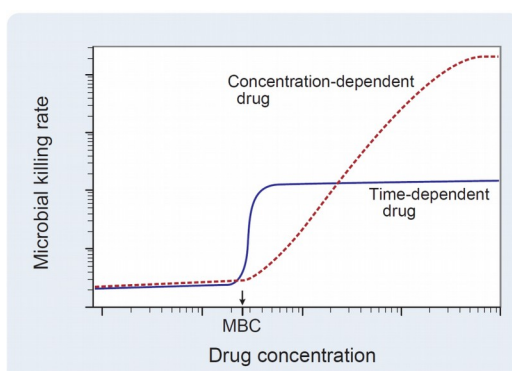
### Mikroorganismoaren erresistentzia mekanismoak

1. **Farmakoaren inaktibazioa entzimen bitartez: *Klroanfenikola*:** azetiltransferasak eragindako azetilazioa. ***Betalaktamikoak*:** betalaktamasen bidezko degradazioa
2. **Antibiotikoaren sarrera oztopatu:** antibiotikoaren barneratzea oztopatuta egotea edo kanporatze mekanismoak garatzea. Antibiotikoak porinen bidez sartzen dira eta paretako porinen mutazioak badaude ezin izango da sartu esaterako beta laktamikoak. Garraio sistema ere aldatu dezakete eta adibidez anaerobioek ez dute aminoglukosidoak garraiatzeko mekanismorik.
3. **Antibiotikoen Kanporatze sistemen garapena (*Tetraziklinak*)**
4. **Bakterioen itu farmakologikoen eraldaketa:** DNA gisara genearen mutazioa (Kinolonak), edo PBP entzimen aldaketa ( $\beta$ -laktamikoak).
5. **Bide metaboliko alternatiboen garapena:** batez ere azido folikoaren sintesia oztopatzen duten antibiotikoekin gertatzen da (*Trimetoprim*), non bakterioek beste entzima bat sintetizatzen duten antibiotikoaren eragina ekiditeko.

### 1) Farmakoaren ezaugarri farmakozinetikoak

Farmako batzuen eragina kontzentrazioaren menpekoa da, adibidez, ***aminoglukosidoak, kinolonak***. Aktibitate bakterizida handiena lortzen da IKM gainditzen denean. Beraz, antibiotikoaren kontzentrazio maximoa (toxikotasuna sortzen ez duena) eta eraginkorra den kontzentrazio minimoaren artean egongo da dosia.

Beste farmako batzuen kasuan, ordea, beharrezkoa da kontzentrazio minimo eraginorretik gora denbora tarte bat mantentzea. Beraz, tratamendua denbora horrek zehaztuko du. Infekzioaren lekuan farmakoen kontzentrazioak IKM gainditu behar du, gutxienez, administrazio tartearen denbroaren erdia. KMIren mugaren gainetik farmakoa egoten den denbora ( $t > IKM$ ) eraginkortasun kliniko jakiteko parametro fidagarria da. ***Beta laktamikoak, makrolidoak, tetraziklinak, klindamizina***.



## 2) Infekzio gunea

Infekzio guneak farmakoaren aukeraketa eta administrazio bidea baldintzatzen ditu

- Arnas-bidea, behazun-bidea, gernu-bidea oztopatuta daudenean, antimikrobiarren sartzea gune horietan ahulduta dago
- Odoloeztatze txarra porrot terapeutikoaren arrazoi nagusia da infekzio osteoartikularretan eta hildako ehunetan
- Antimikrobiar gehienek hezi plazentarioa zeharkatzen dute
- Likido zefalorrakideoa: Farmakoaren ezaugarrien eta inflamazioaren (Adib.meningitisaren) arabera sartzea dago. NSZeant gertatzen diren infekzioen kasuan, hiru kasu daude:
  - Meninge normalak zeharkatzen ez dituzten farmakoak, ez dira NSZeant sartzen: *Beta laktamikoak, aminoglukosidoak, eritromizina, bankomizina, Anfoterizina B*
  - Meningitisa dagoenean sartzen dira NSZeant: *G penizilina, Zefalosporinak, tetraziklinak, bankomizina.*
  - Meninge normalak daudenean ere sartzen direnak: *Kloranfenikola, Sulfamidak, Isoniazida, Errifanpizina, Kotrimoxazola.*

## 3) Egoera immunologikoa eta pazientearen beste zenbait faktore

- Immunodepresio egoeretan (neoplasiak, diabetesa, HIESa, organoen trasplanteetan): Profilaxi antibiotikoa jasotzen dute eta mikroorganismo erresistenteek eragindako "gaininfekzio"en arriskua dago.
- Gibel edo giltzurrun gutxiegitasunean dosiak egokitu behar dira farmakozinetika aldatzen delako
- Adina: farmakozinetika aldatuta dago, entzimen gorabeherak daude... umeengan adibidez badaude farmako batzuk ezin direnak erabili: *tetraziklinak* (hezur eta hortzetan eragina), *Fluorokinolonak* (kartilagoan metatu) eta *Sulfonamidak* (kernikterus, jaioberriko entzefalopatia bilirrubinikoa).
- Haurudnaldia eta edoskitzaroa (teratogenia, amaren esnean sartzean)
- Aldaketa genetikoak, adibidez, glukosa-6-fosfato-deshidrogenasa gabezia kloranfenikol eta sulfanamidak hemolisia eragiten dute.
- Gizentasunean dosiak egokitu behar dira.

## Antimikrobianoen eragin kaltegarriak

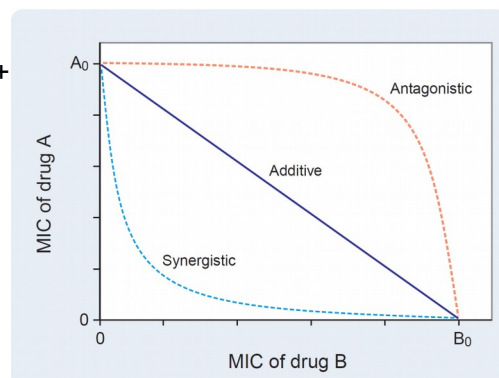
- **Toxikotasuna:** liseri hodian, giltzurunetan, gibelean, NSZeetan, odolean, barne belarrian...
- **Alergiak edo hipersentikortasun erreakzioak:** penizilinak (shock anafilaktikoa), Trimetoprim (azalean asaldurak)
- **Mikroorgansimoen gain hazkuntza:** antibiotikoak administrazioan direnean, batez ere espektro zabalekoak, hesteetako, arnas bideetako eta bide genitourinarioetako bakterioak ere hiltzen dira eta flora orekan dagoenez, hazten hasiko dira eta hil diren bakterio horiek beste batzuek ordezkatu dituzte, hazkuntza inespezifiko da. Antibiotikoaren espektroa zenbat eta zabalagoa izan ahazirik eta mikroorganismoen gain-hazkuntzarako arrisku gehigo dago.

## Antimikrobianoak konbinatzeko jarraibideak

Antibiotikoak ez dira ematen profilaxia moduan, erresistentziak garatzea sahiesteko eta horregatik ez dira konbinatzen, hobe da antibiotiko bat bakarrik erabiltzea.

Bi antibiotiko konbinatzen badira hainbat kasu gerta daitezke:

- **Snergia**  $[A+B] > A + B$  Ad: enterokokoak (penizilinak + aminoglukosidoak (sarrera errazten da))
- **Gehiketa**  $[A+B] = A + B$
- **Berdineketa** (= farmako eraginkorrena)
- **Antagonismoa** ( $<$  farmako eraginkorrena).








Konbinatuta soilik kasu gutxi batzuetan erabiltzen dira:

1. **Erresistentziak sahiesteko:** Tuberkulosian mikroorganismo ezagutzen denean eta *H pylori*-k eragindako infekzioetako tratamendu luzeetan
2. **Infekzio baten jatorria ezezaguna denean tratamendu empiriko gisa:** Bakarrik gaixotasun oso larrietan edo immunodeprimituetan, oraindik mikroorganismoa zein den jakin ez arren. Kontuz tratamenduaren iraupenarekin (erresistentziak, toxikotasuna, beste infekzioak, garestia).
3. **Infekzio polimikrobiarren tratamenduan:** bakterio aerobio eta anaerobio batek eragindako infekzioak daudenean, adibidez.
4. **Toxikotasuna murrizteko asmoz:** dosi baxuagoak erabiltzea ahalbidetzen dutenean
5. **Infekzio baten aurrean aktibitate antimikrobiarra gehitzeko (sinergia):** kasu askotan zalantzan dago. Gehien erabiltzen diren konbinazioak ondorengoak dira:
  1. Penizilina + aminoglukosido: 1.ak 2aren barneraketa lagundu (enterokokoek eragindako endokarditisean)
  2. Sulfametotaxol + trimetoprim: azido folikoaren sintesia inhibitu 2 urrats ezberdeinetan

## Tratamendu profilaktikoa

Tratamendu profilaktikoa orokorrean ez da erabiltzen baina zenbait kasuetan onartuta dago:

<p><b>1</b></p> <p>Estreptokokoek eragindako infekzioen prebentzioan bihotzeko gaixotasun erreumatikoa duten gaixoetan. 20 urte iraun dezake</p>		<p><b>4</b></p> <p>Zenbait ebakuntza egin aurretik (hesteetako ebakuntzak, protesien aldaketa edo zenbait ebakuntza ginekologiko)</p>	
<p><b>2</b></p> <p>Inplante prostetikoa duten gaixoetan hagnetako ebakuntza egin aurretik, inplanteen infekzioa ekiditeko</p>		<p><b>5</b></p> <p>HIVak infektatutako emakume haurdunari zidobudina eman beharko zaio haurra babesteko</p>	
<p><b>3</b></p> <p>Meningitis edo tuberkulosiarekin kontaktuan dauden pertsonetan</p>			

## Terapia antimikrobiarraren porrotaren zergatiak

1. Sukarraren jatorriaren identifikazio ez egokia: Sarritan ez da infekziosoa eta batzuetan infekziosoa bai baina birikoa
2. Antimikrobiarraren hautaketa ez egokia: Infekzioaren jatorria eta sentzibilitatearen ezagutza, Infekzio gunea, Adina, haurdunaldia, gibel eta giltzurrun egoerak, ezaugarri idiosinkrasikoak, egoera immunologikoa...
3. Posologia egokia ez denean: Dosiak, zenbaterokoa eta iraupena (medikuaren edo gaixoaren akatsak), Administrazio bidea ez egokia
4. Beharrezkoa ez den eta gehiegizko profilaxia (Erresistentziak\*)

## Ondorioak:

- Tratatzeko oso zailak diren infekzioen agerpena
- Morbi mortalitatearen hazkuntza
- Kostu ekonomiko handia

## ANTISEPTIKOAK

- **Antiseptikoa:** Izaki bizidunetan erabilgarria den antimikrobiano topikoa. Azal, mukosa zein zaurietan eman daitezke
- **Desinfektatzailea:** Bizidunak ez diren gaietan erabiltzeko antimikrobianoa. Kontzentrazioa eraginkorretan ehunak kaltetuko lituzkete
- **Esterilizatzailea:** Mikroorganismo guztiak deusezten edo txikitzen dituena. Bakterio, birus, honddo, esporak

Talde kimikoa	Mota	Produktua
ALKOHOLAK		Etilikoa Isopropilikoa
BIGUANIDAK		Klorhexidina
HALOGENATUAK	Iodatuak	Iodo disoluzioak Iodoforoak
Fenolak	Bifenolak	Hexaklorofenoa, Triklosana
	Halofenolak	Kloroxifenolak
Tentsioaktiboak	Anionikoak	Xaboiak
	Kationikoak	Amonio kuarternarioaren eratorriak
Metal astunak	Zilar gatzak	Zilar nitratoa Zilar sulfadiazina
	Mercurio gatzak	Merkurokromoa Mertiolatoa
Anilidak		Triklokarbana
Diaminidak		Propamidina Dibromopropamidina
Oxidatzaileak		Hidrogeno peroxidoa

### Alkoholak

Ur disoluzioan proteinen desnaturalizazioa (%70) eragiten dute. Hobe azala heze dagoenean eta minutu batzuk itxarotea. Ez da erabilgarria tresneria esterilizatzeko: ez ditu onddoak ez esporak suntzitzen. Ezin da zauri handietan erabili, izan ere, narritadura eta odolaren gatzapena eragitean hazkuntza mikrobianoa errazten dute.

Erabilpenak: Azalaren desinfekzioa ziztada aurretik, zauri txikietan edo maniobra kirurgiko txikietan eta Dekubitoak eragindako ultzeren prebentzioan

### Klorhexidina

- Azaleko antiseptiko gisa: eskuen garbiketa, kirurgia aurreko garbiketan, zaurien gainean
- Gorputzeko barrunbeetan: aho, faringe, peritoneo, uretran... antiseptiko gisa



### **Pobidona ioduatua (betadine) Halogenatu iodatua**

Reserborio gisa jokatzen dute iodoa poliki askatuz eta iodoaren eragin germizida mantenduz  
Erabilpenak: ebakuntzen aurretik azalaren desinfekzioa, Zauri txikietan, Pertsonal sanitarioaren eskuen garbiketa, Aluaren garbiketa, Tresneriaren desinfekzioa (kateterrak, dialisi gailuak) •

Eragin desiragaitzak: Kontaktu-dermatitis, alergia

### **Kloro disoluzioak**

- Ura edangarri bihurtu (Kloro elementala)
- Tresneri kirurgikoa desinfektatu (kloraminak)
- Zaurietako hondakin nekrotikoak garbitu (sodio hipokloritoa)

**Zilar eratorriak:** Jaio berrien begietan (oftalmia saiezteko)/ garatxoak erretzeko (kon ↑)

**Zink eratorriak.** Zink oxidoa: ekzema y psoriasis

### **Zilar sulfadiazina**

Zilarra (germizida indartsua) eta sulfamida antibiotikoaren ekintzak elkarturik. Proteinen desnaturalizazioa eta prezipitazioa

Eragin germizida: Bacterio gram (+) eta gram (-), *Pseudomonas* barne, Candida

Erreduren eta txertaketen infekzioetan lehen aukerakoa da.

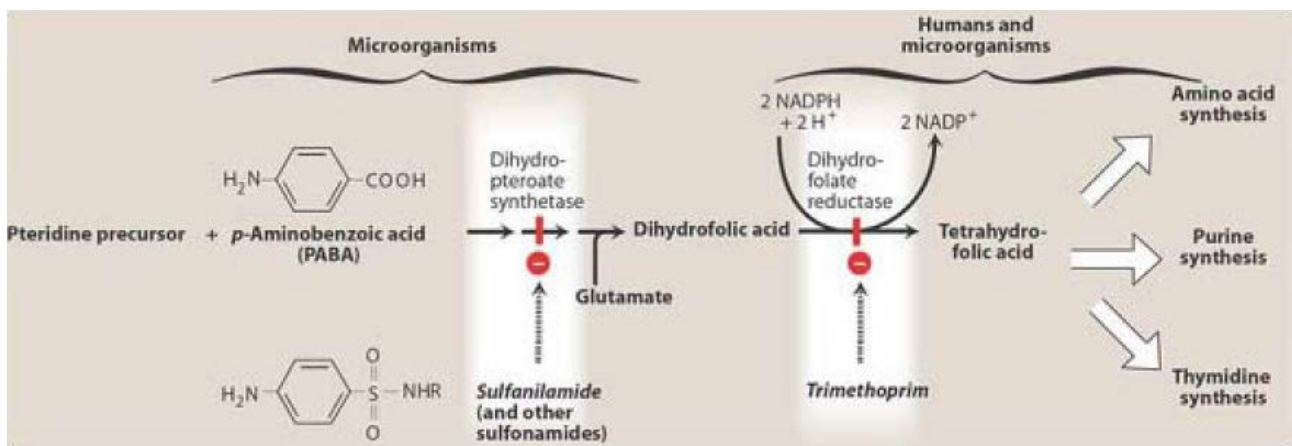


# 24. Sulfamidak. Trimetoprim, kotrimoxazol. Kinolonak

## ANTIBIOTIKO "ANTIFOLATOAK"

Bakteriostatikoak dira, ez dute bakterioa hiltzen eta beharrezkoa da beraz bakterioa zatitzen egotea. Azido folikoaren sintesia inhibitzen dute bi urrats ezberdinetan, modu honetan, DNA eta proteinen sintesia inhibitzen dute, bakterioaren hazkuntza inhibituz. Azido foliko eraginkorra azido tetrahidrofolikoa da eta beharrezkoa da DNA sintetizatzeko.

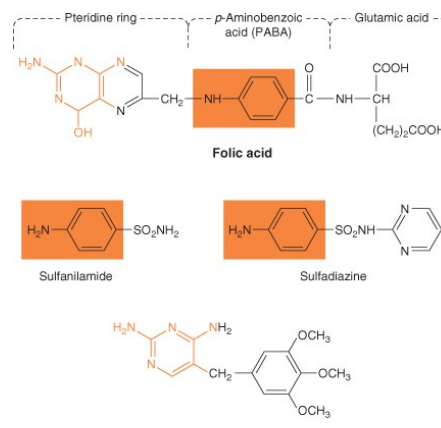
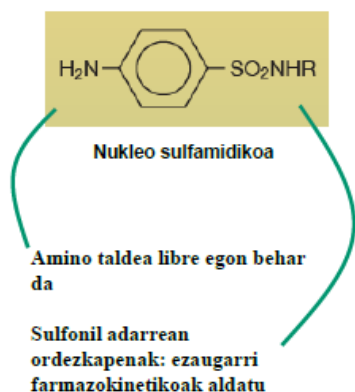
Antibiotiko antifolato hauek sintetikoak dira eta **sulfamidak, trimetoprim eta Kotrimoxazola (Trimetoprim/sulfametoxazol)**. Sulfamidak eraginkorrak dira baina eragin desiragaitz asko dituzte, eta beraz, konbinatuta ematen dira dosi txikiagoan emateko eta eraginkortasuna bermatzeko. Konbinaketa horri Kotrimoxazol deritzo.

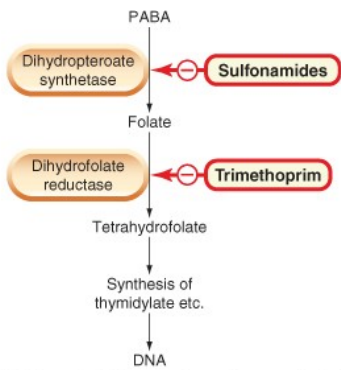


## Sulfamidak

**Egitura kimikoa:** azido paraminobentzoikoaren analogoak dira, azido folikoaren sintesiaren lehenengo molekula eta beraz berarekin lehiatuko dute dihidropteroato sintetasa inhibituz.

Jatorri sintetikoa dute, sintesi artifizial bidez sortu dira egitura zehatz hori izateko. Sulfamidak eraginkorrak izateko amino taldea aske egon behar da eta sufoxido taldean aske dauden erradikalek farmakozinetika zehaztuko dute. Modu honetan eragin ertain, luze edo motzeko sulfamidak daude.





**Ekintza mekanismoa:** PABAren antzeko egitura dutenez, berarekin lehiatuko dute eta dihidropteroato sintasa entzimaren inhibizio lehiakor itzulgarria egiten dute, ondorioz, azido folikoaren sintesia inhibitzen dute eta bakterioaren hazkuntza inhibitzen dute, **bakteriostatikoak** dira.

© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

**Ekintza antimikrobianoa:** Oso espektro zabala dute, erraz sartzen dira bakterio guztietara eta bakterio guztiek sintetizatzen dutenez azido folikoa bakterio guztien hazkuntza inhibitzen dute: Gram (+) (*Streptococcus pyogenes* ere bai, baina ez *Enterococcus*), Gram (-) (*Neisseria*, *Haemophilus influenzae* eta enterobakterioak), *Micobacterium leprae*, *Chlamydia trachomatis* Protozoak (*Plasmodium*, *Toxoplasma*)

Abantaila: sintesi kimikoaren bidez sintetizatzen direnez, oso merkeak dira. Baina horren ondorioz asko erabili izan dira eta erresistentziak garatu izan dira, eta eragin desiragaitz asko dituzte, horregatik konbinatuta ematen dira.

Erresistentziak garatu dituzte bakterioek:

- PABAren ekoizpena handitzen dute, beraz, lehia horretan PABAk irabaziko du, farmakoaren dosi oso altua beharko da horri aurre egiteko.
- Dihidropteroato sintasan aldaketak, modu honetan farmako aezin izango da lotu.
- Iragazkortasunaren murrizpena porinen bidez, farmakoa ez sartzeko.

Erresistentzia hauek nahiko espezifikoak dira, beraz ez dira erresistentzia gurutzatuak ematen beste antibiotikoekin.

**Framakozinetika** nahiko ona dute, aho bidezko xurgapena nahiko egokia da ia guzteitan. Banaketa: Orokorrean, banaketa ona da ehun eta likido guztietan (LZR, pleurala, sinobiala,...), Hesi plazentarioa zeharkatzen dute eta Plasma-proteinekiko finkapen handia sulfamida batzurekin (sulfadoxina 98%). Horregatik, haurdunaldian haurrak hiperbilirubinemia-arriskua izaten dute, proteina plasmatikoen lotzeagatik lehiatzen baitute (albumina).

Plasma proteinekiko finkapena handia da eta beraz albuminari lotutako beste edozein substantzia desplazaten dute. Horregatik, haurretan hiperbilirubinemia arriskua dago, oso motel desgradatzen baita bilirubina haurretan. Bilirubina hori garunera doa eta bertan metatzen da entzefalopaia larria eraginez.

Kanporaketa gibel eta giltzurrun bidez gertatzen da. Metabolismo hepaticoa azetilaziaz gertatzen da eta metabolito toxiko eta inaktiboa sortzen da. Giltzurrun irazpenaren bidez metabolito aktibo eta inaktiboak sortzen dira eta beraz eraginkorrek dira ere gerneru traktuan.

Gainera kristaluria arriskua dago, gerneru bideetan metabolitoen hauspeatzea gertatzen baita.

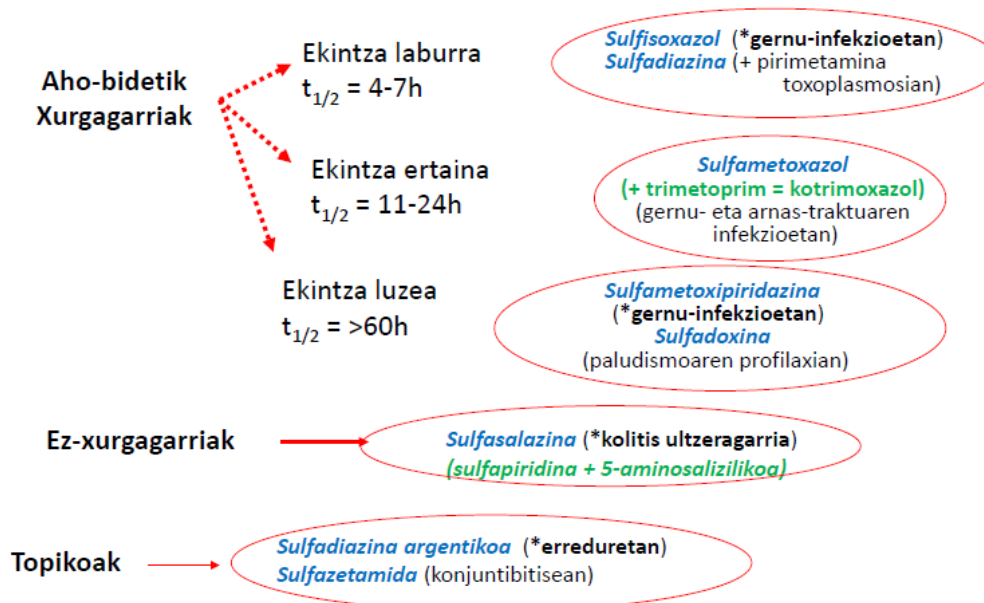
**Erabilgarritasuna:** Erabilera mugatua da alde batetik erresistentziak garatu izan direlako eta bestetik eragin desiragaitzak dituztelako. Erresistentziei aurre egiteko trimetoprimekin erabiltzen da konbinatuta.

### Eragin desiragaitzak (%5)

- Urdail/hesteakoak (goragale/gorakoak, beherakoa) arruntenak
- Kristaluria (sulfadiazina, ...) butxadura tubular akutua eragin dezake. Arriskua murrizteko: hidratazio ona bermatu eta gernua alkalizatu daiteke beste farmako batzuen bidez, modu honetan solugarritasuna handitzen da eta ez dira haispeetzen.
- Hematologikoak: azido folikoaren sintesia inhibitzeagatik. Anemia hemolitikoa (G6PD gabezia), Agranulozitosis, Tronbozopenia eta Leukopenia
- Hipersentiberatasun-erreakzioak azal eta mukosetan, eta larritasun ezberdinetakoak izan daitezke, larriena eritema multiformea (\*Steven-Johnson sindromea) da, gorputz guztian azala gorrituta eta handituta agertzen da.
- EZ EMAN HAURDUNALDIAN eta jaioberriei 1.hilabeteetan: umekiaren hiperbilirrubinemia gerta baitaiteke eta ondorioz kernikterus garatu. Odolean bilirrubina gheigi egongo da aske, farmakoak albuminatik desplazatuko duelako, ondorioz larruazalean eta begietan kolore horixka hartzen da; eta garunean metatu egin daiteke, entzefalopatia larria garatuz.

### Sailkapena eta erabilgarritasuna

Aho bidez xurgatzen diren sulfamiden artean ekintza labur, ertain eta luzekoak daude.



Ez xurgagarriak heste infekzioetan erabiltzen da azido 5-aminosalizilikoarekin batera eta konbinaketa horri sulfasalazina deritzo.

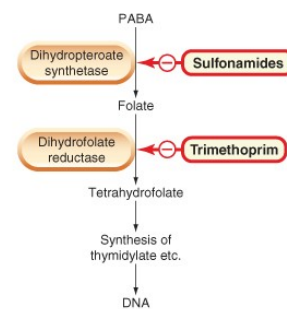
**Erabilgarritasuna:** monoterapietan ez dira ia erabiltzen, gehienetan konbinatuta erabiltzen dira. Monoterapietan bakarrik gertu infekzioetan erabiltzen direnak, sulfasalazina (kolitis ultzeragarrian) edo erreduretan (sulfadiazina argentikoa).

### Elkarrekintzak beste farmakoekin

- Albuminara asko lotzen dira eta beraz albuminara lotzen diren beste farmako batzuk desplazatu egiten dira, batez ere aho bidezko antikoagulatzaile eta hipogluzemiatzaileak.
- Ezin dira emenaminarekin batera eman, izan ere, metenaminaren metabolito bat formaldehidoa eta horrek sulfamidak hauspeatzen dituzte

## Trimetroprim

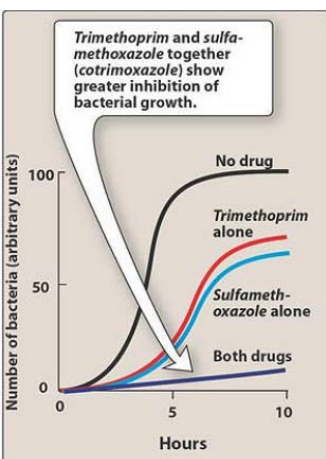
**a) Ekintza mekanismoa:** Dihidrofolato erredukasa entzimaren inhibizio lehiakorra eta itzulgarria, beraz bakterioen hazkuntza inhibitzen du, bakterioestatikoa da. Gainera, bakterioen isoentzimarekiko selektiboa da, bakterio eta gizakien isoformak ezberdinak direnez, ezbedintasun horretaz baliatzen gara farmako hauek egiteko.



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

Modu hoentan, bakterioen %50 hazkuntza inhibitzeko 7nM trimetroprim beharko ditugu, eta gizakiarenak inhibitzeko 350000 nM.

KL <sub>50</sub> (nM)	DHFR isoformak		
	Bakterioak ( <i>E. coli</i> )	Parasitoak ( <i>Plasmodium</i> )	Gizakia
Trimetroprim	7	1800	350000



**b) Ekintza antimikrobianoa:** espektro oso zabala du, eta bakterioestatikoa da. Konbinatuta erabiltzen da, trimetroprim eta sulfametoxazol (erdibizitza ertaineko sulfamida) eta konbinaketa horri **kotrimoxazol** deritza. Formulazioan 1:5 kontzentrazioan eta odolean 1:20. Konbinatuta erabiltzen dira modu honetan azido folikoaren sintesia bi urrats ezberdinetan blokeatzen delako, eragin sinergikoa lortuz. Modu hoentan, eragin desiragaitz murriztu egiten dira dosiak txikiagoak direlako eta erresistentziak gutxitzen dira, bien aurka garatu beharko liratekelako erresistentziak.

### c) Farmakozinetika:

- **Xurgapena:** aho bidez xurgapen ona du
- **Banaketa:** Banaketa zabala ehunetan zein likidoetan (giltzurrunetan, gertuan, biriketan, gorroetan, prostatan eta jariakin prostatikoa, esnean, LZRan, ...). Plazenta zeharkatzen du
- **Kanporaketa:** Metabolismo hepatikoa (metabolito aktiboak), eta giltzurrun irazpena (%60-80) pHararen arabera da. Behazun-irazpen txikiagoa (baina nahikoa flora fekala gutxitzeko).

**d) Eragin desiragaitzak:** orokorrean toxizitate baxua dute, baina kasu gutxi batzuetan agertzen dira eragin desiragaitzak: urdail/hesteko ondoezak, hipersentikortasun erreakzioak, hematopoesiaren suntsipena eta ondorioz anemia megaloblastikoa (dosi handiekin eta tratamendu luzeetan). Horregatik hobe da haurdunaldian eta jaioberriei ez ematea.

Kotrimoxazol konbinazioaren eragin desiragaitzak ez dira hain larriak, batez ere bi farmakoek sortzen dituzten eraginak agertuko dira: urdail/hestekoak eta hipersentikortasuna (azala eta mukosetan). Arazo gehiago HIESa duten gaixoetan (*P. carinii*)

**e) Erabilgarritasuna:** Gernu-hodien infekzio ez-konplikatuak: Gram (-).

Kotrimoxazolaren erabilgarritasuna:

- Gernu- hodien infekzio ez-konplikatuak: Gram (-) (zistitis, pielonefritis, prostatitis)
- Heste-infekzioak: "bidaiariaren beherakoa"(E. coli)
- Pneumozistosis (neumonia): *Pneumocystis carinii* \* (HIESan pentamidina)
- Arnas-bideen infekzioak: bronkitisa, sinusitisa,...

**f) Erresistentziak:** Banakako osagaien aurreko erresistentziak baino askoz astiroago agertzen dira erresistentziak bi farmakoak batera ematean. Baten aurrean erresistentzia garatzen duen mikroorganismoa beste konposatuarekin akabatu baitaiteke.

Batez ere, mintzaren iragazkortasunaren aldaketek ematen diote kotrimoxazolarekiko erresistentzia bakterioei.

## KINOLONAK

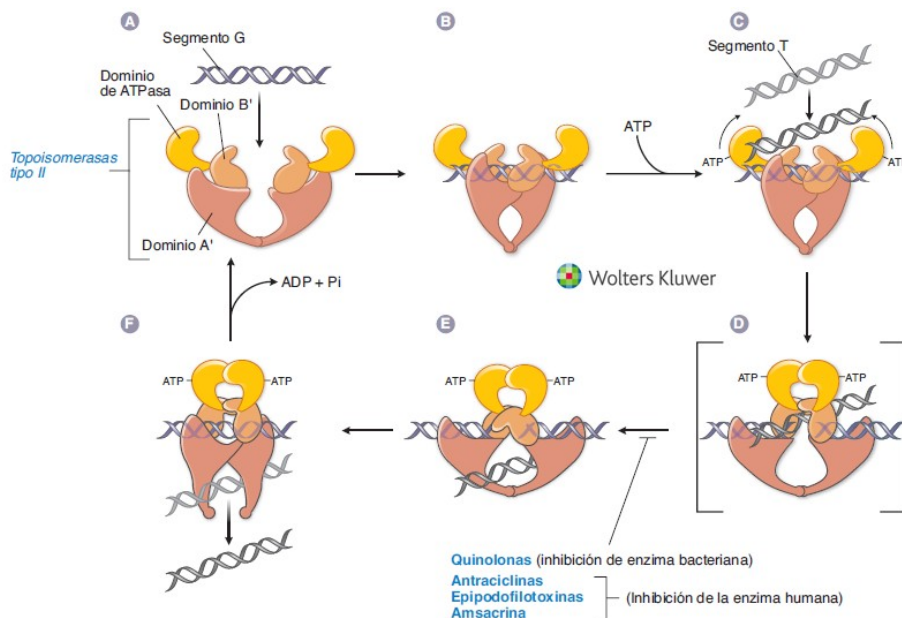
Kininaren eratorri sintetikoak dira. Kinina malariaren tratamenduan erabiltzen da, baina erresistentziak garatu ziren eta eratorriak sintetizatzen ari zirela aurkitu zituzten kinolonak. 70. hamarkadan kinolona fluorodunak agertu ziren, espektro zabalagokoak. Hasieran azido nalidixikoa anti Gram- zen, soilik gernu infekzioetan erabiltzen zen baina ondoren espektro zabalagoak lortu ziren (Gram+, Gram-, anaerobio batzuk eta mikobakterioak) eta infekzio sistemikoetan erabiltzen hasi ziren.

**a) Ekintza mekanismoa:**

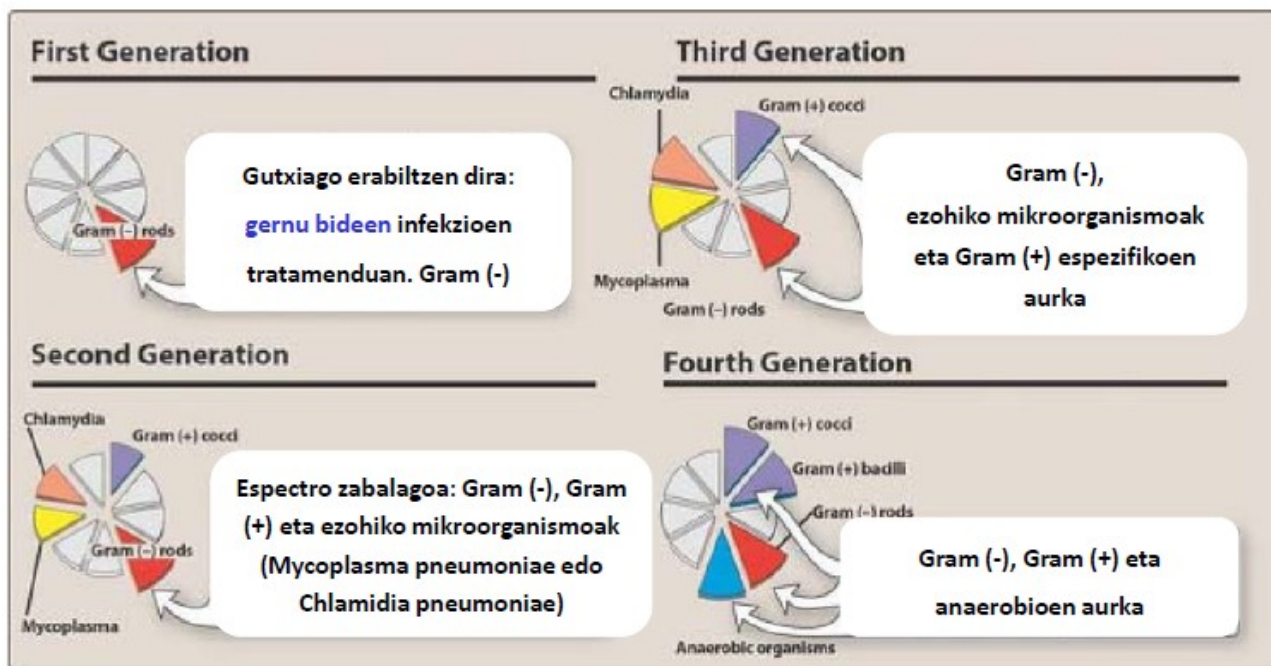
Porinen bidez sartzen dira bakterioetan, nukleora sartu eta bertan II motako topoisomerasen inhibizioa burutzen dute, batez ere DNA girasarena (Gram -) eta topoisomerasa IVrena (Gram +): DNA transkripzioarako prestatzen dute, DNA kateen mozketak, errotazioa eta berriro lotzea baimenduz. Modu honetan, DNAREN erreplikazioa inhibitzen dute eta horrez gain DNA zauritzen dute kontzentrazio altuetan, zelularen heriotza eraginez.

Zelula prokariotoekiko selektiboak dira, izan ere, gizakian topoisomerasa II 2 subunitatez dago osatuta eta bakterioetan lau subunitatez beraz ez dago elkarrekintzarik.

Ekintza bifasikoa dute, kontzentrazio baxuetan, topoisomerasa II-ren inhibizioa burutzen dute eta bakterioen hazkuntza inhibitzen dute, bakterioestatikoak dira. Baina kontzentrazio altuetan (dosi terapeutikoetan) bakterizidak dira, topoisomerasa inhibitzeaz gain DNA kateak zauritzen dituzte.



Lehenengo belaunaldikoak selektiboak ziren DNA girasrekiko eta horregatik bakarrik Gram negatiboen aurka ziren eraginkorrak. Bigarren generaziokoek espektro zabalagoa zuten, eta hirugarren eta laugarrenekoek handiagoa. 2,3 eta 4 generaziokoei **fluorokinolona** deritze. IV topoisomerasa da Gram positiboetan dagoen II topoisomerasa mota.



1. Lehenengo belaunaldiko kinolonak: **Azido nalidixikoa, Azido pipemidikoa, Azido oxolinikoa, Zinoxazinoa.**

Espektro murriztua dute, Gram negatiboen aurka erabiltzen dira: enterobakterioak. Gernu, heste eta behazun infekzioak tratatzeko erabiltzen dira.

2. Fluorokinolonak: **Ofloxazino, Ziprofloxazino, Norfloxazino, Lebofloxazino, Enoxazino, Pefloxazino, Lomefloxazino, Temafloxazino, Fleroxazino.**

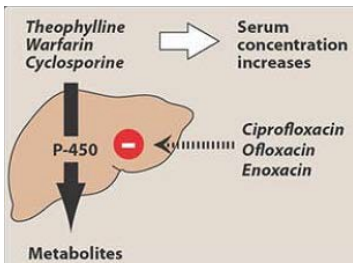
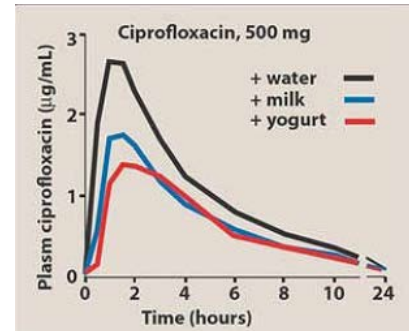
Espektro zabala dute: Gram (-) P. aeruginosa, H. Influenzae, Gram (+) S. Aureus, Mikobakterioak (M. tuberculosis, M. leprae) eta Klamidiak. Infekzio sistemikoak tratatzeko.



## Farmakozinetika

Aho-bideko xurgapen ona ( $t_{max}$  1-3h) eta elikagaiek xurgapena atzeratzen dute eta  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  eta  $Al^{3+}$  gatzek xurgapena gutxitzen dute.

Metabolismoa ez da gibelean gertatzen, Ziprofloxazino, norfloxazino, enoxazino (behazunean zein giltzurrunetik) eta Ofloxazino, Lebofloxazino aldatu gabe kanporatu



Elkarrekintza farmakologiko ugari izaten dituzte, teofilina, warfarina eta ziklosporinaren irazketa murrizten dute: hemorragoa arriskua eta giltzurrun toxizitatea handitzen dute.

Lehenengo belaunaldikoek banaketa eskasa dute kontzentrazio terapeutikoak gertu agertzen dira, gertu antiseptikoak dira.

Fluorokinolonek banaketa zabala dute (norfloxazinoa izan ezik, gertu kontzentrazio altuan agertzen dela). Proteina paltatikoei gutxi lotzen dira, ionizazio maila baxua dute eta disolbagarritasuna altua da. Odol kanpoko gunetara garraioa errazte da eta ondorioz kontzentrazio altua agertzen da egun eta jariakinetan (birikak, gorroak, hezurak, giltzadurak, giltzurrunak, prostata, behazuna, esnean...). Plazenta ere zeharkatzen dute.

Erdibizita luzea dute, 4-14 ordukoa.

## Erresistentzia mekanismoak

- Hormaren iragazkortasuna murrizten dute (porinen bidez)
- Topoisomerasa II entzimaren mutazioak
- Farmakoa kanporatzeko ponpa aktiboak

Fluorokinolona berriekin arazo bat ertatzen da, neurrigabeko erabilerarekin erresistentziak handitzen dira, bereziki Gram (-)etan.

## Eragin desiragaitzak

- Urdail/hesteko ondoezak: botagurea, beheakoa..
- Hipersentsibilitate erreakzioak (dermatologikoak gehienetan)
- Asaldura hematologikoak: leukopenia, eosinofilia, tronbozopenia, anemia hemolitikoa (G6PD gabezia)
- Artropatia (zenbait aldiz) kartilagoan metatzeagatik, horregatik ekiditu haurdunaldian eta haurtzaroan (hazkuntzan)
- Arritmiak (ez elkartu K erretenen blokeatzaileekin)
- Asaldura neurologikoak (oso gutxitan) : ekiditu zahartzaroan eta NSZko kaltean

## Erabilgarritasuna

1. **Lehenengo belaunaldikoak:** gernu antiseptikoak dira, infekzio ez konplikatuetan erabiltzen dira
2. **Fluorokinolonak:** erabilgarritasun terapeutiko handia dute infekzio sistemikoetan. Gernu bideko infekzioak, arnas infekzioak, urdail/hestekeo infekzioak (bidaiarien beherakoaren profilaxian), hezur eta giltzadurako infekzioak, infekzio ginekologikoak, azaleko infekzioak, tuberkulosia, profilaxia immunoeskasian.

## Laburpena: Sulfamidak + Trimetroprim

Ekintza mekanismoa	<p>Azid folikoaren sintesia inhibitu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dihidroptoato sintasa (Sulf)</li> <li>- Dihidrofolato erreduktasa (Trim)</li> </ul>	
Eragina	<b>Bakteriostatikoak</b>	
Espektroa	<p>Oso zabala:</p> <p><b>Gram (+), Gram (-), <i>Micobacterium leprae</i></b></p> <p><b><i>Chlamydia trachomatis</i>, Protozoak</b></p>	
Eragin desiragaitzak	urdail/hesteetakoak eta hipersentikortasuna	

## Laburpena: Kinolonak

Ekintza mekanismoa	<p><b>DNAren sintesia inhibit</b></p> <p><b>Topoisomerasa II, IV</b></p> <p><b>DNA kateak kaltetu</b></p>	
Eragina	<b>Bakteriostatikoak eta bakteriozidak</b>	
Espektroa	<b>Ezberdina belaunaldien arabera</b>	
Adibideak	<b>Azido nalidixikoa, Fluorokinolonak</b>	
Eragin desiragaitzak	<b>Gutxitan eta arinak</b>	

# 25 eta 26. Antibiotiko $\beta$ laktamikoak

Gehien erabiltzen diren antibiotikoak farmako beta-laktamikoak dira hurrengo arrazoiengatik:

- Bakterioen kontrako eragin oso potentea (bakterizidakgehienetan)
- Oso espektro zabala dute talde bezala, bakoitzak espektro bat duen arren.
- Badaude farmako hauen inaktibazioa sahiesten duten konposatuak (erresistentziaren arduradunak diren entzimen ( $\beta$  laktamasen) inhibitzaileak)
- Ezaugarri farmakozinetiko egokiak (aho-bidetik xurgapen ona, gorputz banaketa zabala)
- Eragin desiragaitz gutxi

$\beta$ -laktamikoak 1. aukerako antibiotikoak izaten dira bakterio sentikorrek sorturiko infekzio guztietan: *Infekzio ORL (amigdalitis, otitis, sinusitisak,...)*, *Arnas-infekzioak (pneumoniak)*, *Hezur eta giltzaduretako infekzioak*, *Azaleko infekzioak*, *NSZeko infekzioak (meningitisak)*, *Gernu-infekzioak*, *Infekzio ginekologikoak*, *Sexu-bidetiko infekzioak (sifilis, gonorrea)*, *Hesteetako infekzioak (Salmonella, Shigella, E. Coli)*, *Behazun-bideetako infekzioak*, *Endokarditis bakterianoak*, *Hortz-infekzioak*, *Profilaxi kirurgikoak*

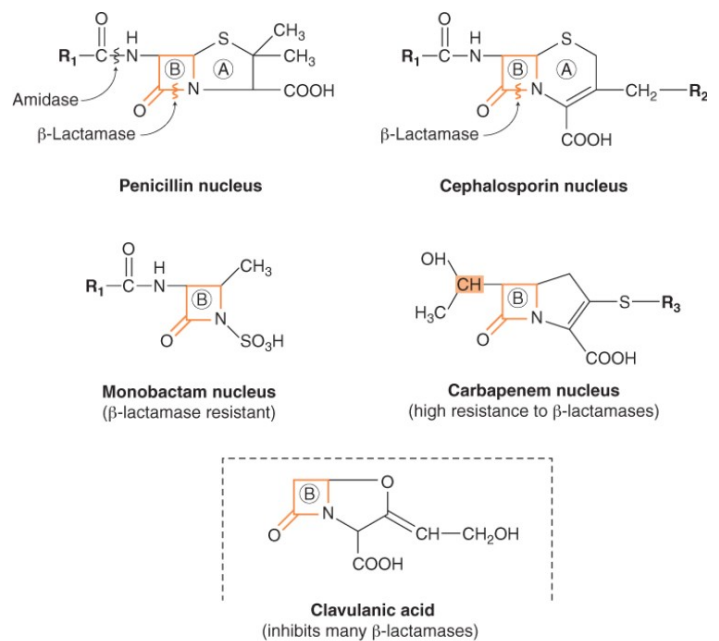
## Antibiotiko $\beta$ laktamikoen jatorria

Alexander Fleming-ek (1928) *Staphylococcus aureus* kultibo batean bakterioen hazkuntza *Penicillium* generoko onddo baten inguruan inhibituta zeogela ohartu zen (onddo honek Penizilina ekoizten du). Orduan, ordura arte sendagaitzak ziren gaixotasun infekziosoak sedatzen hasi ziren (zauri larrien ondoriozko gangrena, sifilia, gonorrea...) eta teknologia garatzen joan den neurrian penizila sintetikoak sintetizatzen joan gara.

Zefalosporinak 1948ean *Cephalosporium acremonium* onddotik zefalosporinak lortu ziren (Botzu): *Staphylococcus aureus* eta beste mikroorganismo batzuren kontra eraginkorra.

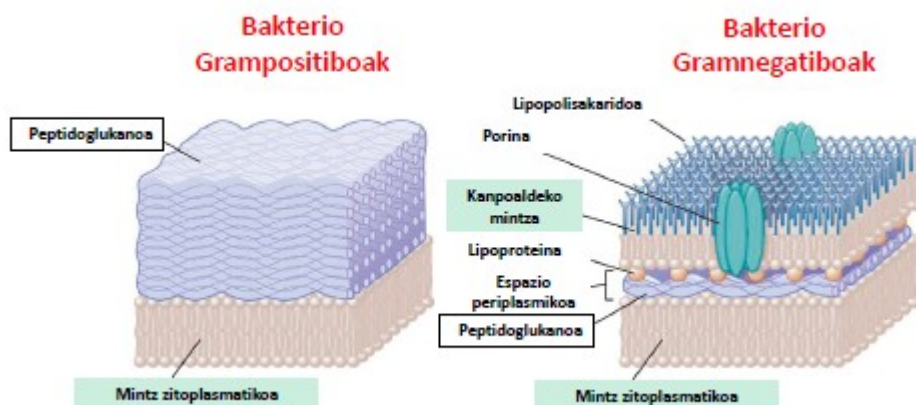
## Egitura kimikoa

Oinarrizko egitura eraztun beta laktamikoa da.



## Zelula horma eta mintz bakterianoaren egitura

Bakterio Gram positiboetan peptidoglukanoa oso zabala da eta gram negatiboetan peptidoglukano gutxiago dago eta beste osagai asko daude. Beraz, Gram negatiboetan sartzea zaila izaten da, eta antibiotikoek askotan porinetaz baliatzen dira horma zeharkatzeko.



### Peptidoglukano/murinaren sintesia

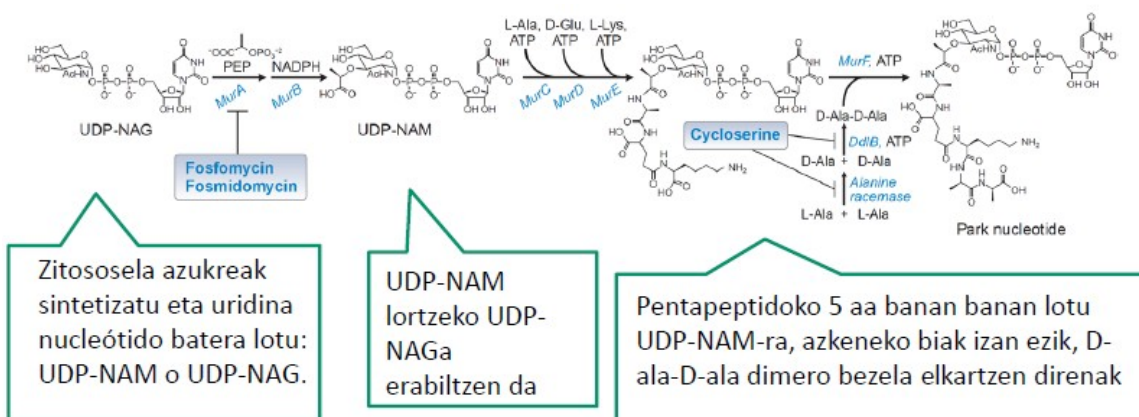
Zelulen hormaren osagarri nahitaezkoa da mureina edo peptidoglukanoa. Indar mekanikoa ematen dio hormari, eta lisitik babesten du bakterioa presio osmotiko handiagoko inguruan.

Mureinaren oinarriko osagarriak 2 azukre eta pentapeptido bat dira: N-azetilglukosamina (NAG), Az. N-azetilmuramikoia (NAM) eta Pentapeptidoa

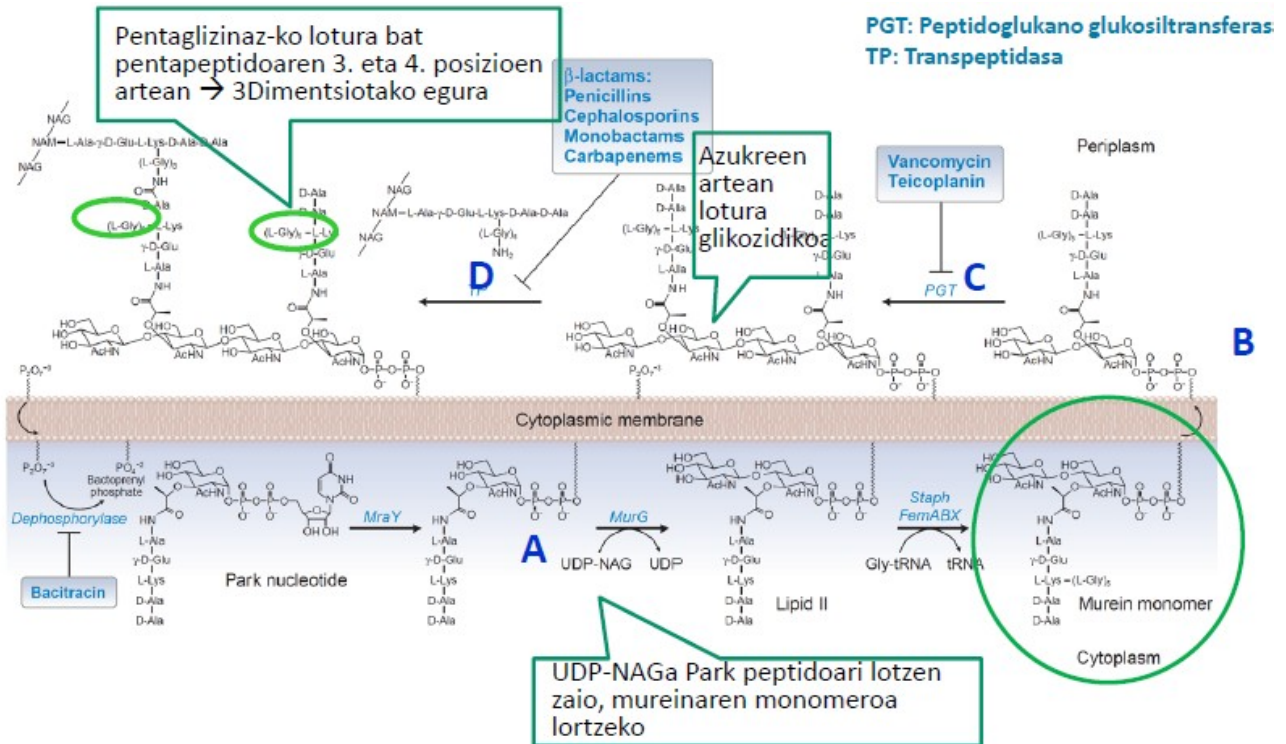
L-Ala-D-Glu-DAP-D-Ala-D-Ala (Gram(-) guztiek eta gram(+) gutxi batzuk)  
 L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala (Grampositibo gehienek)

Sintesia 4 fasetan gertatzen da: lehenengo monomeroak sintetizatzen dira zelularen barruan, ondoren kanpora garraiatzen dira, ondoren polimerizatu eta azkenik elkargurutzaketa gertatzen da (transpeptidazioa)

#### 1. Mureina monomeroen sintesia (fase zitoplasmikoa)



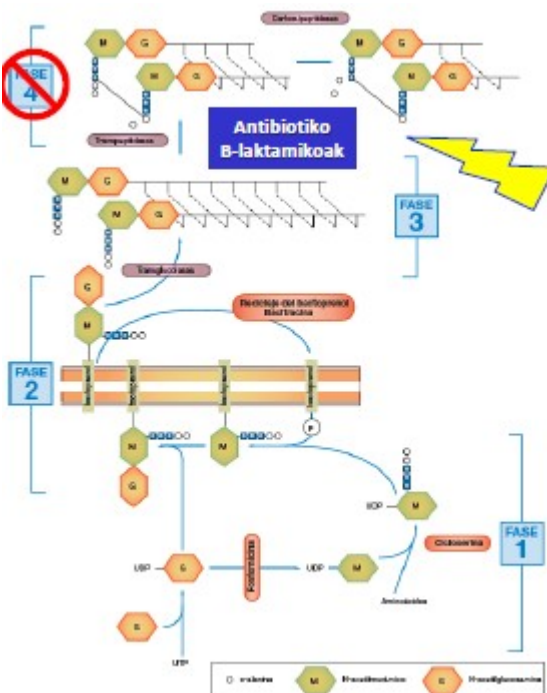
2. **Mureina monomeroen sintesiaren bukaera (A), garraioa (B), polimerizazioa (C) eta elkargurutzaketa (D):** pentapeptidoa eta N-azetilmuramikoari N-azetilglukosamina gehitzen zaio, modu honetan monomeroak sortzen dira. Orduan polimerizatu egiten dira lotura glukosidiko bidez eta azkenik elkargurutzaketa gertatzen da. Pentaglizinaz-ko lotura bat sortzen da pentapeptidoaren 3. eta 4. posizioen artean, 3Dimentsiotako egitura sortuz.



Beraz, peptidoglikanoaren sintesia inhibitu diateke hainbat urratsetan, eta beta laktamikoek transpeptidazioa inhibitzen dute. Eratzun betalaktamikoaren egitura D-Ala-D-Ala dipeptidoaren antzekoa da, orduan, Transpeptidasa Entzimarekin lotura kobalentea sortzen du, behin-betiko inaktibazioa eragin eta elkargurutzaketa inhibitzean mureinaren sintesia ekiditen dute.

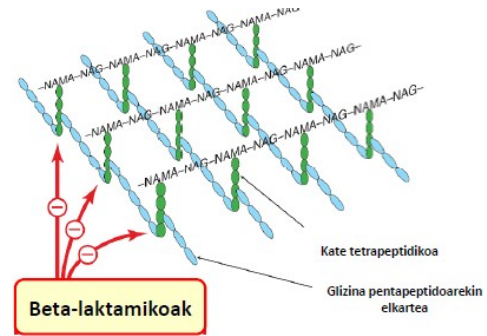
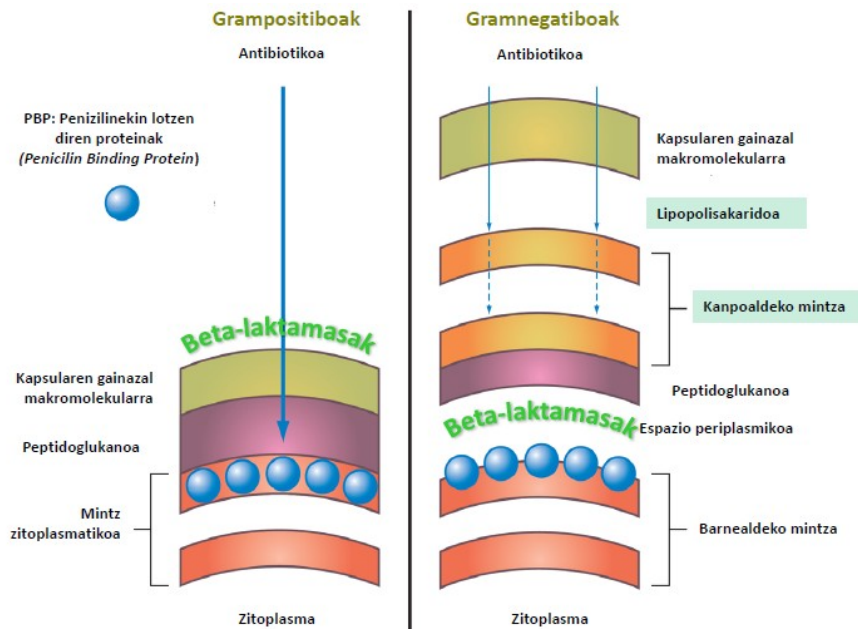
Antibiotiko beta laktamikoek laugarren fasean ematen den transpeptidazioa inhibitzen dute. Izan ere, eratzun betalaktamikoaren egitura D-Ala-D-Ala dipeptidoaren antzekoa da. Transpeptidasa entzimarekin lotura kobalentea eratzen dute behin betiko inaktibatuz; eta elkargurutzaketa hori inhibitzerakoan mureinaren sintesia inhibitzen dute.

Mureinaren sintesia eta degradazioaren arteko oreka mantendu behar da. Hazkuntza fasean dauden bakterioen kontra dra bakarrik eraginkorra, horietan ari baita sintetizatzen mureina. Penizilinek, orduan, oreka hori aputzen dute eta autolisinek apoptosis eragiten dute.



## β-laktamikoekoen ekintza mekanismoa

Beta laktamikoak transpeptidasa entzimen inhibitzaileak dira, eta beraz ez da mureinaren sintesia egoki emango, Transpeptidasek ere PBP izena hartzen dute (*Penicilin Binding Protein*).



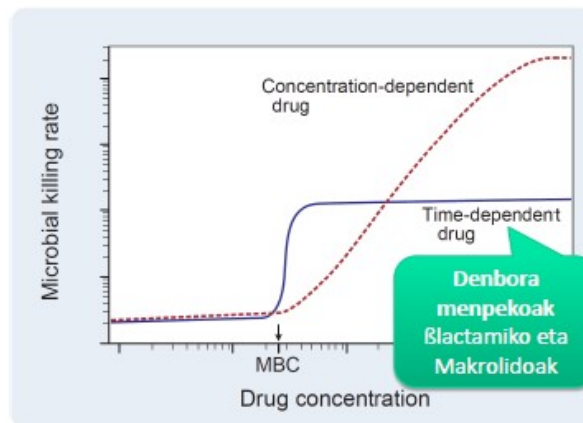
Beta laktamikoek eraginkorrak izateko haien iturri farmakologikora heldu behar dira eta paretan zeharkatu behar dute; baina barneratzea ezberdina da gram positibo eta negatiboetan. Hasieran soilik eraginkorrak ziren Gram positiboetan eta ondoren sintetikoak garatu dira Gram negatiboetan horma ere zeharkatzen dutenak.

Gram positiboaren sarrera erraza da, difusio pasibo bidez sartzen dira, baina beta laktamasak jariatzen dituzte. Gram negatiboaren kanpoko mintza, ordea, hesi gogorra da, eta abertan hainbat osagai daude: batetik porinak poro hidrofobikak dira (500Da), negatiboki kargatutako aminoazidoak dituztenak eta hauek konposatu polarren sarrera baimentzen dute. Bestetik, lipopolisakaridoa barneratzeko beste hesi bat da, ionikoa da eta beraz polartasun gutxi konposatuen sarrera ekiditen du. Gainera, hauetan ere espazio periplasmikoan beta laktamasak daude.

Transpeptidazioa (elkargurutzaketa) inhibituz mureinaren sintesia ekiditen dute, horretarako:

1. PBPtaraino heldu: Porinen bidez (Gram -)/Difusio pasiboaz (Gram +), Lipopolisakaridoa (ionikoa) sahiestu (tamaina eta karga) eta Beta-laktamasak sahiestu behar dituzte.
2. Elkarrekintza lotura guneekin
3. Hazkuntza aktiboa beharrezkoa da: Autolisia vs mureinaren sintesia

Garrantzitsua da kontzentrazio minimo batetik gora mantentzea denbora tarte batean, horregatik deritze denbora menpeko antibiotikoak.



PAE eragina: ßactamikoen PAE oso laburra da orokorrean, karbapenemena izan ezik

## Erresistentziak

“Bakteriek erresistentzia modu bat baino gehiago izan dezakete aldi berean”.

1. **Antibiotikoaren garraioan aldaketak:** paretako porinen mutazioak (Gram negatiboek sortutakoak) eta kanporatze ponpak. Bi mekanismo hauek ez dira espezifikoak
2. **PBP proteinen eraldaketa:** Mikroorganismoek PBP proteina eraldatuak sortzen dituzte eta  $\beta$ -laktamikoak ezin dira hauetara lotu. Gram-positiboek sortzen dituzte batez ere, adierazgarriena: *S. aureus*-aren erresistentzia Metizilinarekiko. Erresistentzia mota hau espezifikoa da, bereziki beta laktamikoekiko erresistentzia sortzen dute. PBP eraldatu bat baino gehiago izan ditzazkete, adibidez, neumokokoan 3 PBP eraldatu ere
3.  **$\beta$ -laktamasen sintesia:** mikroorganismoek sortutako entzimak dira, eraztun beta laktamikoak suntsitzen dituztenak, hauek inaktibatuz. Entzima hauek Gram positibo eta negatiboek ekoizten dituzte:
  - Gram(+): zelulaz-kanpoko gunera jariatuz, kantitate handitan; antibiotikoen presentziak eraginda.
  - Gram(-): espazio periplasmikoan kontzentratu (eraginkorragoak), modu konstitutiboan ekoiztu eta kantitate txikietan.

**$\beta$ -laktamasen inhibitzaileak: Azido klabulanikoa, sulbaktama, tazobaktama, abibaktama.**

Antibiotiko  $\beta$ -laktamikoaren antzeko egitura dute eta ez dute berezko eragin antimikrobianoarik. Beste  $\beta$ -laktamikoekin batera emanda, eraginkorrak dira  $\beta$ -laktamasen bidezko erresistentzien aurka.

Merkaturatutako elkarketa batzuk: Amoxicilina + Azido klabulanikoa, Tikarzilina + Azido klabulanikoa, Anpizilina + Sulbaktama, Piperazilina + Tazobaktama

**Avibactam** oso berria da: momentura arte erreserbatuta dago zeftazidima-rekin (cefalosporina bat) emateko bakarrik

## Penizilinak

### G penizilina (bentzilpenizilina)

Modu naturean ekoizten den bakarra, klinikan erabiliak direnen artean. Eragozpenak:

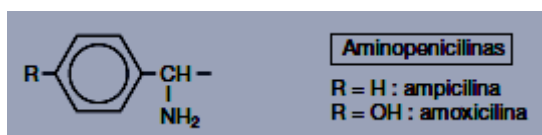
- Heste hodian (urdailean) hidrolisi azidoa jasaten dute eta beraz muskulu barnetik eman behar da
- Kanporatze azkarra (probenezida)
- Xurgapen eskasa LZR-an
- Espekto murriztua (Gram +, anaerobioak)
- Hipersentikortasun-erreakzioak
- $\beta$ -laktamasek suntsituak

### Penizilinen sailkapena

1. **Muskulu barnekoak ( $t_{1/2}$ ): G penizilina prokaina edo bentzatina Na<sup>+</sup>.** G penizilina da merkatuan naturalki eratzen den bakarra. G penizilina bentzatina edo prokaina molekulekin batera formulatzen da. Benzatinak eta prokainak Penizilina egonkortzen dute, eta ondorioz organismoan penizilinak denbora gehiago iraungo du ( $t_{1/2}\uparrow$ ). Muskulu barnetik eman behar da, xurgapen motela eta jarraia baita.
2. **Aho bidekoa: V penizilina.** G penizilinarekin eraldaketak sintetikoak dira. Hidrolisi azidoa ondo jasaten du eta beraz aho bidez eman daiteke. Lehenengo aukerako tratamendua da infekzio askotan: beta laktamasak ekoizten ez dituzten gram positibo eta bakterio anaerobioen aurka dira eraginkorrak.
3.  **$\beta$ -laktamasekiko erresistenteak (anti-estafilokozikoak): oxazilina, kloxacilina, dikloxacilina, metizilina.** Beta laktamasen eraginaren aurrean erresistenteak dira, izan ere, penizilinari erresistenteak ziren bakterioen kontra eraginkorrak dira ta penizilina antiestafilokozikoak dira.

SARM kontzeptua: *Staphylococcus Aureus Metizilin erresistenteak*. Arazo larria da medikuntza, zepa horiek beta laktamikoekiko eta beste antibiotikoekiko erresistenteak baitira. Metizilina gaur egun ez da klinikan erabiltzen (eragin desiragaitzengatik eta bakarrik PBP mota bat inhibitzen duelako), baina bai laborategian bakterioen sentikortasuna aztertzeko.

4. **Espekto zabalekoak (gram -): "Aminopenizilinak": Ampizilina, pibampizilina, amoxicilina...** Penizilinen espektoa handitu zen, bakterio gram negatibo batzuen aurka eraginkorrak ziren penizilinak lortuz. Abantaina farmakozinetikoa da aho bidez eman daitezkeela. Gainera azido erresistenteak dira baina beta laktamasekiko sentikorrak dira.





5. **Espektro zabalagokoak (anti-pseudomonak): *Karbenizilina, tikarzilina, azlozilina, piperazilina...***

Espektro oso zabala dute, baina batez ere *Pseudomonas aeruginosa*ren kontrako eraginkortasunagatik erabiltzen dira. Bakarrik zain barnetik eman daitezke. Ez dira azido erresistenteak eta beta laktamasekiko sentikorrak dira. Piperazina bakarrik dago merkaturatua tazobaktamarekin konbinatuta. Konbinatuta administratzen dira aminoglukosidoekin.

**Penizilinak: farmakozinetika**

- Aho bideko xurgapena aldakorra da, horregatik hobe da administrazioa bena barnetik edo intramuskularki. Aho bideetik ematen dira ampizilina, amoxizilina, klofazina, V penizilina...
- Banaketa zabala dute, ez dute hesi HE zeharkatzen, meningitisean ezin ezik. Plazenta zeharkatzen dute eta seguruak dira (haurdualdian beraz administrazioa daiteke).
- Kanporaketa gertatu bidez gertatzen da, metabolizatu gabe. Iragazketa prozesuen eta jariaketa aktibaren bidez kanporatzen dira tubuluetara. Beraz, probenzid farmakoak adibidez, jariaketa tubularra inhibitzen duenez, penizilinen erdibizitza areagotzen du.

**Penizilinak: eragin desiragaitzak**

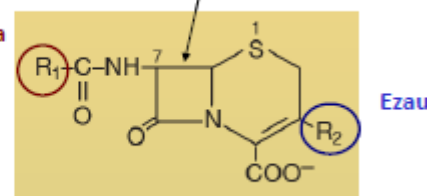
- **Hipersentikortasuna (%1-5).** Giza proteien amino taldeak eraldatzeagatik immunogenikoak bihurtu daitezke. Erreakzio alergikoak berehalakoak (2-3min), goiztiarrak (1-72 ordu) edo berantiarak izan daitezke. Larritasunaren arabera arinak izan daitezke edo shock anafilaktiko akutua eragin dezakete.
- Azaleko asaldurak: Ampizilinaren rash makulo-papularra, etiologia ez alergikoa. Mononukleosian gaixoen %50a
- Urdail/hesteako asaldurak: Beherakoak (espektro zabalekoak), Bakterio erresistenteek eragindako gain-infekzioak: Clostridium difficile
- Transaminasen areagotzea, hepatotoxizitatea Itzulgarria da eta Amoxizilina/az. Klabulanikoak eragindako hepatotoxikotasuna (1/10.000) da ohikoena.
- Nefritis interstiziala (metizilina)
- Jarish-Herxheimer sindromea: Penizilina-bentzatina sifilia tratatzeko erabiltzean Erreakzio akutua (sukarra, mialgiak, zefalea, ondoeza)
- Entzefalopatiak G penizilina Ez eman penizilina bide intratekal bidez: Konbultsio mioklonikoak, logurea eta koma
- Asaldura hematologikoak Anemia, neutropenia eta trombozopenia Plaketan funtzio eskasa Karbenizilina eta tikarziklinak sarriago
- Hipopotasemia Batez ere sodio asko duten sendagaiekin = gatzak (karbenizilina eta tikarzilina)

## Zefaloespторинak

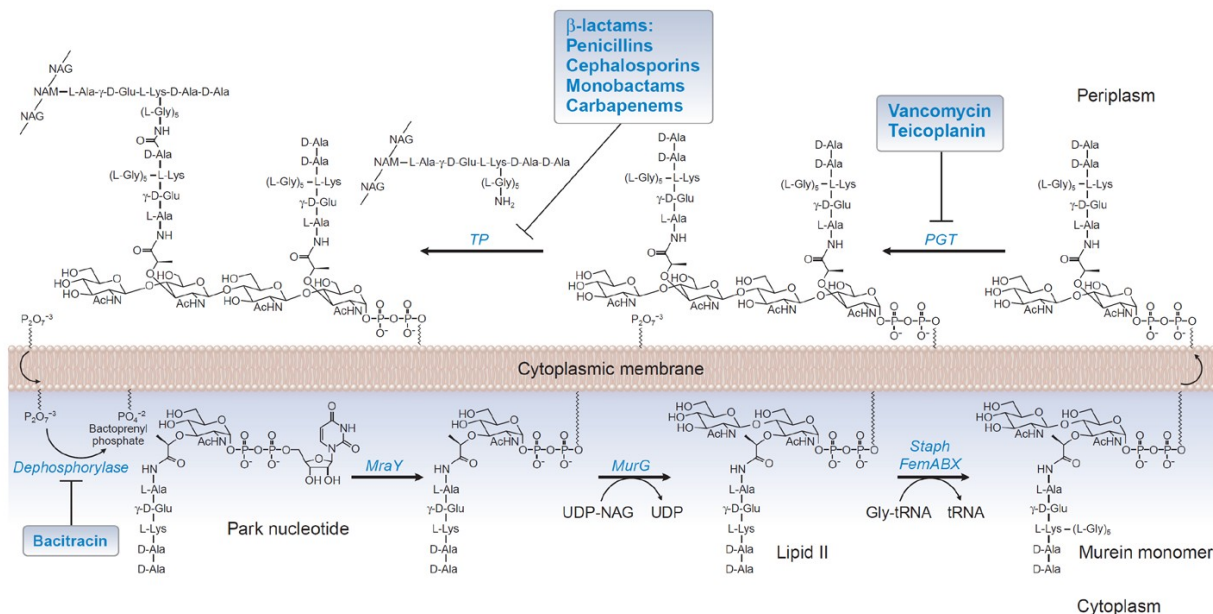
Ekintza mekanismoa: Mureinaren sintesia inhibitzen dute, **bakterizidak** dira. Erresistentziak orokorrean penizilinek baino hobeto jasaten dituzte

Espektrо antibakterianoa

Erantzun  $\beta$ -laktamikoa



Ezau



## Farmakozinetika

- Xurgapena: bide parenterala erabiltzen da orokorrean, baina batzuk aho bidetik eman daitezke (2 eta 3 belaunaldikoak): **zefalexina, zefaktor, zefimixina**.
- Banaketa ona da NSZean izan ezik (bakarrik meningitisean). Hirugarren belaunaldikoek (zefitroxona, zefotaxima) meningitisean NSZean kontzentrazio egokiak lortzen dituzte. Plazenta zeharkatzen dute eta erabilgarriak dira haurdunaldian.
- Kanporaketa gerru bidez irizten dira metabolizatu gabe, beraz kontuz ibili behar da giltzurrun gutxiegitasuna duten aixoekin. Batzuk behazun bidetik kanporatzen dira eta beraz erabilgarriak dira giltzurrun gutxiegitasunean.

## Espektrо antimikrobianoa

Belaunaldien arabera saillapena kronologia eta espektrо antimikrobiarraren arabera egiten da. Orokorrean zenbat eta belaunaldi berantiaragoa izan, gram negatiboen kontra eraginkorragoak dira eta lehenengo belaunaldikoak eraginkorrenak dira gram positiboen aurka. Hala ere, ez dira eraginkorrek metizilinari erresistenteak diren estafilokokoen aurka.

## Farmakoak

1. **Zefalexina, zefazolina.** *Zefalexinaren* erdibizitza ordu batekoa da eta aho bidez ematen da eta *zefazolinaren* bi ordukoa eta parenteralki administratzen da. Eraginkorrakoak dira Gram positiboan aurka negatiboan aurka baino.

Espektra: Gram (+) estafilokokokoak barne (SAMR ezik), Gram (-) ez-ospitalarioak (E. coli, K. pneumoniae, P. Mirabilis,...), Ahoko anaerobio gehienak sentikorak (B. fragilis izan ezik)

Erabilgarritasuna: Penizilinen alternatiba alergietan, Profilaxia kirurgiako prozeduretan (garbiketa), Azal eta ehun bigunetako infekzioetan (S. pyogenes, S. aureus)

2. **Bigarren belaunaldiko zefaloesporinak: Zefaklor,** ( $t_{1/2}=0,8h$ ; aho bidez) **Zefuroxima** ( $t_{1/2}=1,5h$ ; aho bidez, mb/bb, HHE zeharkatzen du), **Zefamandol,** ( $t_{1/2}=1$ , mb/bb) **Zefoxitina\*** ( $t_{1/2}=1$ , mb/bb). Eraginkorrakoak dira gram negatiboan aurka gram positiboan aurka baino.

Erabilgarritasuna: Arnas-infekzio ez-ospitalarioak (S.pneumoniae, H. influenzae)~aminopenizilinak Infekzio pediatrikoak (meningitisa ezik) Profilaxia kirurgiako prozeduretan (garbiketa) Infekzio mistoak anaerobio/aerobio (sabelbarrukoak, ginekologikoak...\*) Profilaxia kirurgia kolorrektala (\*)

3. **Hirugarren belaunaldiko zefaloesporinak: Zefotaxima** ( $t_{1/2}$  1, mb/zb, HHE zeharkatzen du), **Zeftriaxona** ( $t_{1/2}$  8.5, mb/zb, HHE, behazunetik kanporatu, giltzurrun gg.etan erabilgarria), **Zefixima** ( $t_{1/2}$  3.7, aho bidez). Askoz askoz eraginkorrakoak dira gram negatiboan aurka gram positiboan aurka baino.

Espektra zabala da: Pseudomonas (zefotaxidima) H. influenzae (oso eraginkorrak) Enterobakterioak Anaerobioak (zeftriaxona).

Batzuek HHE zeharkatzen dute.

Erabilgarritasuna: meningitisean eta infekzio nosokomiak ertain-larrietan.

4. **Laugarren belaunaldiko zefaloesporinak: Zefepima** ( $t_{1/2}$  2.1, mb/zb, HHE zeharkatzen du) **Zefpiroma** ( $t_{1/2}$  2.0, mb/zb, HHE ). Askoz eraginkorrakoak dira Gram negatiboan aurka, aktibitate handia dute bazilo aerobio gram negatiboekiko. Eraginkorrak dira beta laktamasekin.

Erabilgarritasuna: Infekzio nosokomial larriak (neumoniak, bakteremiak, meningitisak, pielonefritisak, sabelbarrukoak...).

## Eragin desiragaitzak

- Penizilinekiko hipersentikortasun gurutzatua (% 5-10)
- Nefrotoxikotasuna (tubuluaren nekrosia) (aminoglukosidoekin elkartzean!!)
- Bide parenteraletik: Mina (m.b.) eta tronboflebitisa (b.b.)
- Alkohol jasanezintasuna (zefamandol)
- Odoljario arazoak (plaketen gatzapen arazoak) (zefamandol)

- Beherakoak (aho-bidetik)
- Gain-infekzioak

### Bestelako betalaktamikoak

1. **Karbapenemikoak: *Imipenem, Ertapenem, Meropenem, Doripenem.*** Imipenem zilastatinarekin batera ematen da (imipenem inaktibatzen duen dihidropeptidasa I giza entzomaren inhibitzailea). Espektorik zabalena dute, baina SARM, ERV eta Legionella ez dira sentikorrak.

Beta laktamasekiko oso erresistenteak dira, baina bariatik administratzen dira, eta PAE eragin nabaria dute.

Eragin desiragaitz gutxi dituzte: hipersentikortasun gurutzatua, goragale/gorakoak (b.b. azkarra), neurotoxikotasuna (konbultsioak [ ] altuak, imipenem eta meropenemek)

Erabilgarritasuna: infekzio multirresistenteetan, gernuko inf eta nosokomialetan.

2. **Monobaktamikoak: *Aztreonam.*** Espektrua estua du, bakterio Gram negatibo gehienak P aeruginosa barne hiltzen ditu, baina bakterio Gram positiboek aurka ez dira eraginkorrak. Beta laktamesekiko erresistentea da, baina espektrua zabaleko beta laktamasak dotizten bakterio gram negatiboak erresistenteak dira.

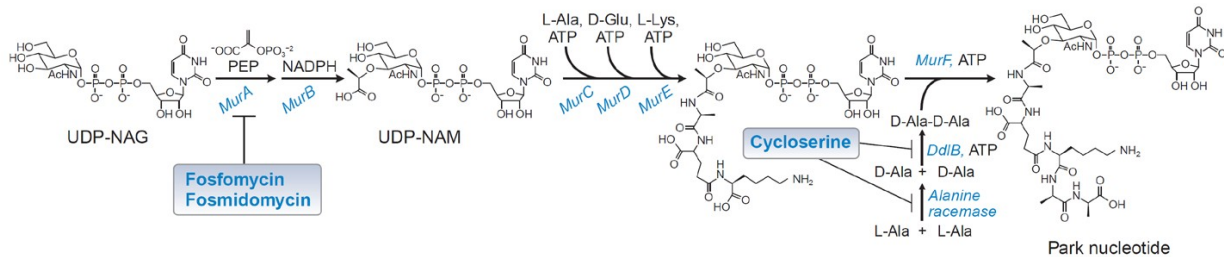
Bide parenteraletik,  $t_{1/2}=2$  ordu (dosi asko hartzera behartu) eta flebitisa eragiteko arriskuak erabilgarritasuna mugatu

Ez dauka sentikortasun gurutzatua penizilinekin, eta beraz Bereziki erabilgarria da penizilinekiko alergia dutenentzat

## FOSFOMIZINA

Mureina monomeroen sintesia inhibitzen du. Glizerolfosfatoaren edo glucosa-6-fosfatoaren garraiatzaileen bidez sartzen dira zelulan. Fosfoenol pirubatoaren (PEP) analogoak dira. Enolpirubato tranferasa (MurA) entzima bakterianoaren inhibizio ez lehiakorra (gune aktiboaren aldakuntza) burutzen dute. Peptidoglukano monomeroen ekoizpena inhibitzen dute UDP-NAMren sintesia inhibituz **Bakterizida** da.

### A Murein monomer synthesis (cytoplasmic phase)



### Ekintza antimikrobiana:

- Bereziki erabilgarriak Gram (-)ek eragindako gernu hodian infekzioetan (*E. coli*, *Klebsiella* eta *Serratia*)
- Bakterio Gram (+) aurka eraginkortasun gutxi dute, ez baituzte glizerofosfato edo glukosa-6-fosfatoaren garraiatzaileak izaten

### Erresistentziak:

- Garraiatzaileen DNA sekuentzian mutazioak
- Enolpirubato tranferasa (MurA) entziman mutazioak (PEP eekiko afinitatea galdu)
- Proteina kanporatzaileak (fosmidomizina)

### Farmakozinetika:

- Trometaminarekin sortutako gatzak xurgapen ona aho bidez (Fosfomicina trometamol) → sodio eta kaltzio gatzak b.b eta aho bidez xurgapen gutxi (%30-40)
- Kontzentrazioaren menpeko aktibitate antimikrobiana
- Gernu bidez kanporatzen da metabolizatu gabe, forma aktiboan

Eragin desiragaitzak: Oso gutxitan: gaixoen %1-10ak goragalea, beherakoa edo buruko mina

Erabilgarritasuna: gernu infekzioetan



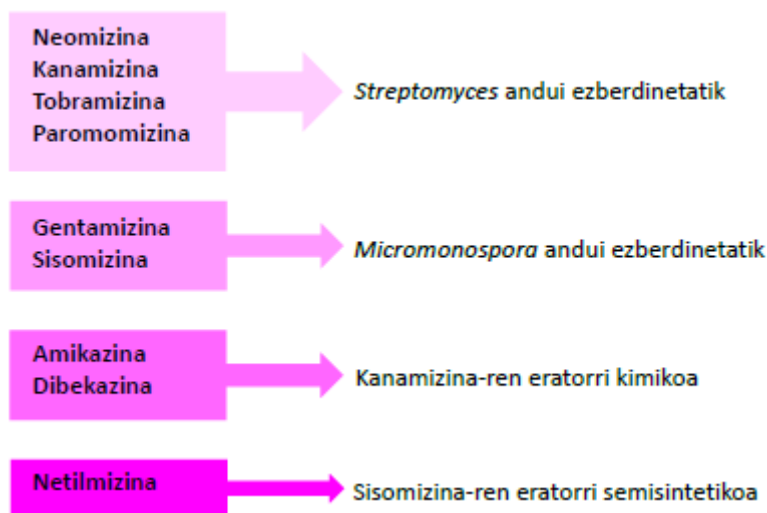
## 27. Antibiotiko aminoziklitol-aminoglukosidoak

Gram (-) aerobioek eragindako infezioetan (ezohizkoak eta larriak) erabiltzen dira: *Enterobakterioak* eta *Pseudomonas aeruginosa*

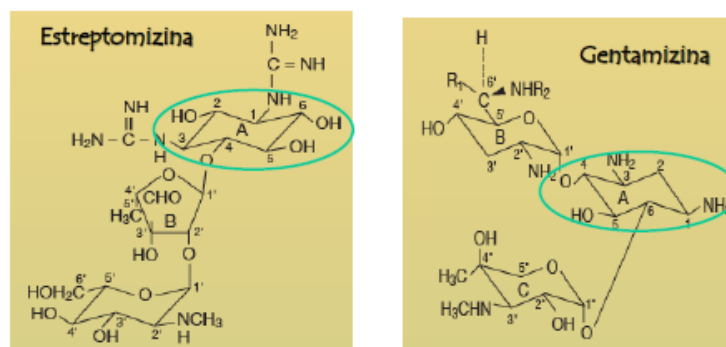
Toxikotasunak erabilera murrizten du, ototoxikotasuna eta nefrotoxikotasuna eragiten dute.

Farmakozinetikari dagokionez, oso konposatu handiak eta polarrak dira eta beraz ez dira ondo xurgatzen. Aho bidez emango da baina eragin lokala sortzeko (hesteetako esterilizazioa). Bestela bide parenterala.

**Estreptomizina:** 1943. an S.A Waksman-ek aurkitua, *Streptomyces griseus* bakteriotik aterata, beta laktamikoen ondoren. Aurkikuntza horrek Medikuntzako Nobel Saria eman zion zientzialari estatubatuarri 1952an.



**Egitura kimikoa:** 2-3 azukre, eraztun aminoziklitol batekin loturik (inositolaren eratorria).



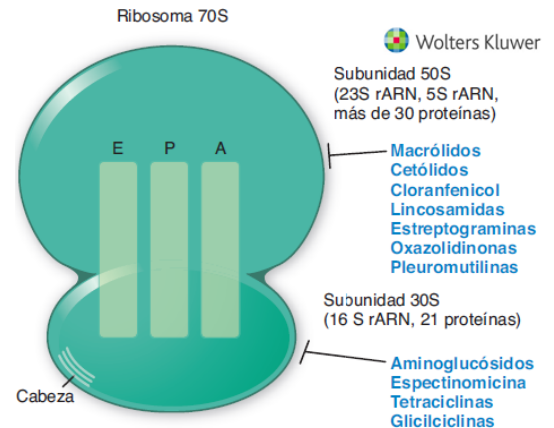
Ekintza mekanismoa: erribosoma mailan proteinen sintesia blokeatzen dute hasieran, 30S unitateari lotzen baitzaie.

## Bakterio proteinen sintesia

### Bakterioen erribosomak:

Proteinen sintesia oztopatzen dute, erribosometan ematen dena, guk ere erribosomak ditugu baina ezberdinak dira hauek. Bakterioen erribosomak 70 S pisatzen dute eta azpiunitateak 50S (handia) eta 30S (Txikia) dira.

Antibiotiko ezberdinak lortzeko oztopatzen da proteinen sintesia. Aminoglukosidoak azpiunitate txikira lotzen dira. Azpiunitate txikian 16S RNAr eta 21 proteina daude. Aminoglukosidoak zehazki 16 RNAr lotuko dira. Azpiunitate handian 23S eta 5S RNAr ditu eta 30 proteina baino gehiago.

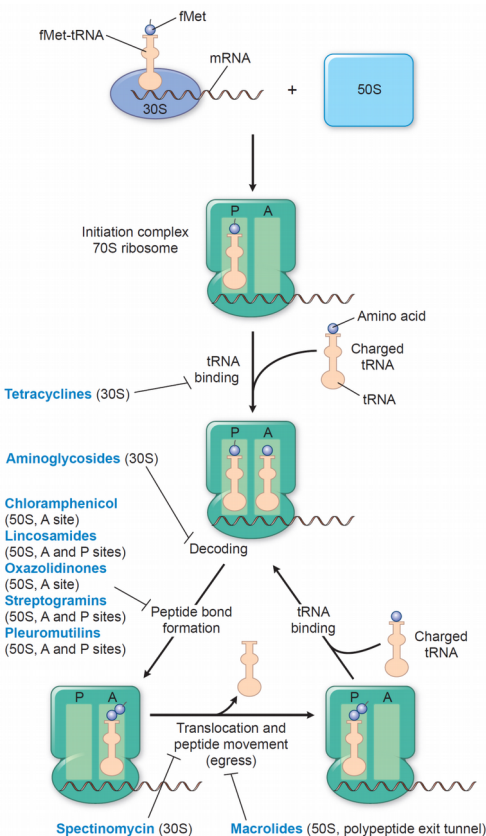


### Proteinen sintesia erribosometan:

Proteinen sintesian hiru urrats bereizten dira:

- 1. Hasiera: RNAm 30S azpiunitatera lotu** (dekodifikazioaren arduraduna). RNA mezularia eta RNA garraiatzailea daude. RNAt metionina aminoazidoarekin etorriko da eta RNA 30S azpiunitateara lotuko da hasierako kodoiean. Metionina fomitatuarekin lotuko da. 50S azpiunitatea konplexuari batuko zaio eta, fmet-ARN p tokira mugituko da.
- 2. Luzapena: kate polipeptidikoa luzatu.** Dekodifikazioa gertatzen da, peptidil transferasek aminoazidoen arteko loturak eratzen dituzte eta RNAt translokatzeko da.
- 3. Amaiera: Askapen faktoreek proteina askatuko dute erribosoma-ARNm konplexutik.**

\*ARN erribosomikoak du ekintza katalitikoak, eta ez proteina erribosomikoak



Aminoglukosidoak 30S azpiunitatera lotzen dira eta kodoiaren irakurketa okerra eragiten dute.



## Aminoglukosidoak

### Kanpoko mintza zeharkatzea

Konposatu kationikoak eta hidrofiloak dira (ezin dute mintza zeharkatu difusio pasiboz: porina deritzen proteina anioniko batzuen laguntzaz zeharaktauko dute kanpoko mintza. \* Sinergia  $\beta$ -laktamikoekin: hauek horma zelularri eraso egiten diote eta horrela aminoglukosidoen sarrera erraztu

### Mintz zelularra zeharkatzea

Energia menpeko garraioa behar dute bakterioen barrura ailegatzeko. Porinen bitartez kanpoko mintza gurutzatzen dute eta gune periplasmatikora heltzen dira. Ondoren, zelulan barneratzeko energia menpeko garraioa behar dute, protoien gradiente batean oinarritzen dena. Prozesu honek oxigenoa behar du, beraz, Ez dira eraginkorrak anaerobioen kontra.

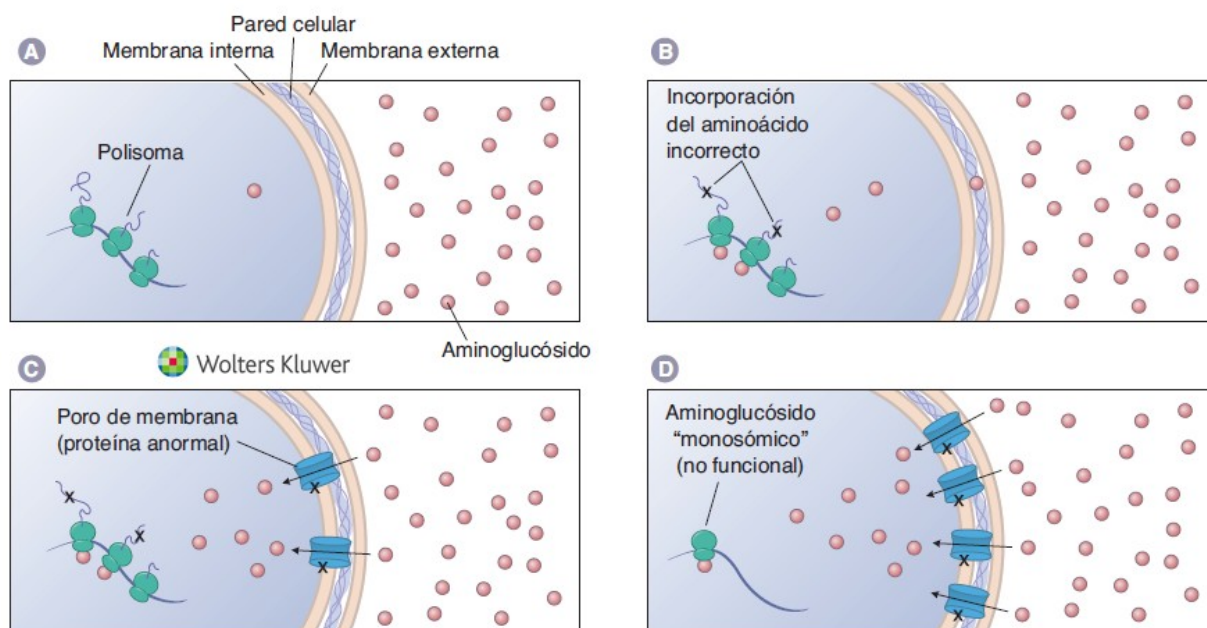
Espektoa: bakterio Gram (-) aerobioak. \* Zenbait Gram (+)-en aurka ere eraginkorrak dira, Ab: S. Aureus (Metizilinari sentikorra)

### Proteinen sintesiaren inhibizioa

30S erribosomaren funzio egokia oztopatzen dute (16S ARN), eta orduan bi egoera gertatu daitezke: proteinen sintesia guztiz inhibitza edo proteina okerrak sortzea. Proteina okerrak sortzen dira erribosomaren konformazioa aldatzen dutelako eta irakurketak akatsak gertatzen dira aminoazido okerrak sartuz eta proteina horiek errazago degradatuko dira. Proteinen sintesia inhibitzen da irakurketaren hasiera oztopatzen dutenean.

Proteinen sintesia oztopatzen duten antibiotiko gehienak bakterioestatikokoak diren arren, hauek **bakterizidak** dira. Izan ere, ekoizten diren proteina okerrak batetik mintz zelularrean txertatzen dira zuloak eratuz eta zelula barneko osagaiak atera egiten dira; eta bestetik, metabolismo eta arnasketa zelularrean aldaketak gertatzen dira estresaren ondorioz, eta DNA eta mintzak kaltetzen dira.

Davis-en eredua aminoglukosidoen ekintza bakteriozida azaltzeko:



## Erresistentziak

Bakterioek berezko erresistentziak edo hartutako erresistentziak izan ditzazkete:

### 1. Berezko erresistentziak:

1. Bakterio anaerobioak: Ez dute aminoglukosidoak zelula barrura sartzeko beharrezko protoien gradienterik.
2. Aminoglukosidoen ekoizleak diren bakterioak (aktinomizetalak): 16S ARN aldatuko duen metilasa bat dute: antibiotiko hauen lotura gunea aldatu eta erresistenteak dira.

### 2. Garatutako erresistentziak:

1. **Inaktibazioa** da klinikan garrantzi handiena duena. Azetil/adenil/fosfotransferasa entzimak ekoiztu eta Aminoglukosidoen eraldaketa (azetilazioa..) egiten dute. Orduan, Antibiotikoren mintza zeharkatzeko gaitasuna murriztu eta errobisomaren funtzioa ostopatu ezingo duen produktua eratzen da.

**Amikazina** entzima hauen aurrean sentikortasun gutxi duena da (ospitaletan erreserbako antibiotikoa)

2. **Garraio proteinak aldatuz:** Garraio elektronikoaren katean edo LPSaren kargan edo porinetan mutazioak eragiten ditu, sarrera murriztuz eta kanporaketa aktiboa da ponpen bitartez. Gheine gertatzen da ospitaleko *Pseudomonas aeruginosa* anduietan eta erresistentzia gurutzatuak sortzen dituzte.
3. **Erribosomak (30S aldatuz):** aminoglukosidoekiko afinitatea murriztuz. Estreptomizinarako ondo ezaguna den erresistentzia da. Erresistentzia mota hau murriztuko luketen faktoreak dira: Aminoglukosidoen kontzentrazio altuak (>10 aldiz KMI) eta betalaktamikoekin batera ematea

## Farmakozinetika

- Ez da eraginkorra aho bidez, oso polarrak baitira (pKa 7-8). Soilik hesteetako esterilizazioan erabiltzen da aho bidez. Betsela, intramuskularki, bena barnetik edo topikoki erabiltzen dira.
- Ez dute hesi hematoentzefalikoa zeharkatzen
- Muga plazentarioa zeharkatzen dute, horregatik kontuz egon behar da haurdunaldian
- Iragazpen glomerularra aktiboa (metabolizatuak izan gabe). Giltzurruneko gutxiegitasunean erdibizitza handitzen da eta toxikotasuna handitzen da. Nefrotoxikoak dira eta indize terapeutiko estua dute.

## Eragin kaltegarriak

Toxikotasun garrantzitsua du:

- **Ototoxikotasuna** (bestibularra eta koklearra): perilinfa erdibizitza handitzen da eta entzumen eta orekan eragiten dute. Ototoxikotasuna itzulezina da eta umekiari ere kalte egin diezaioke. Gehigarria izan daiteke tratamenduak errepikatzen badira eta potentziatu egin daiteke (sukarra, gernu asalduretan, beste farmako ototoxiko batzuekin).

- Nefrotoxikotasuna (%5-20). Itzulgarria da (kreatinina plasmatikoa neurtu) eta potentziatu egin daiteke (adina + beste farmakoak)
- Blokeo neuromuskularra (ez da ohikoa baina larria da). Meknaismo bikoitza du: azetilkolinaren askapena eta kaltzioaren lehiaketa murrizten du eta hartzaile kolinerjiko postsinaptikoen blokeoa egiten du.

## Erabilpen terapeutikoa

### 1. Ekintza antimikrobianoa

1. Ekintza bakterizida azkarra eta kontzentrazioaren menpekoa
2. Antibiotikoaren Onderengo Efektu luzea da, egunean dosi bakarrean ere eraginkorrak
3. Oso eraginkorrak bazilo Gram(-) aerobioen aurka: Garrantzitsua: Pseudomonas Aeruginosa (+  $\beta$ laktamikoak)
4. Bacterio Gram (+): sentikortasun txikia aminoglukosidoekiko. Salbuespena: S. aureus (metizilinarekiko sentikorra)

2. **Sinergia antimikrobiano garrantzitsua:** Bakterioen paretari erasotzen dieten beste antibiotiko batzuekin batera ematean ( $\beta$ laktamikoak edo glukopeptidoak)

### 3. Emateko bideak:

1. Parenterala: orokorrean
2. Aho bidezkoa: heste hodiean kokatutako bakterioak hiltzeko soilik. Ebakuntza kolorektala egin aurreko esterilizazioan
3. Topikoa: Belaria eta konjuntibak
4. Arnas bidezkoa: arnas bideetako infekzioetan ( $\uparrow$ eraginkortasuna,  $\downarrow$ toxizitatea)

## Farmakoak

1. **Estreptomizina** (mb edo bb). Tuberkulosia (Mycobacterium tuberculosis, terapia multifarmakologikoa), Endokarditis bakterianoa (+ G penizilina) (stafilokokoak, streptokokoak) eta Bruzelosi larria (+ tetrziklinak)
2. **Gentamizina** (mb edo bb). Gehien erabiltzen dena da (esperientzia luzea eta nahiko merkea delako). P. aeruginosa, enterobaziloak, enterokokoak, Staphylococcus metizilin-erresistenteak. NSZeko infekzioa Gram(-): meningitisa, bentrikulitisa ( $\beta$ laktamikoak ere). Adm teka- edo bentrikulubarnekoa)
3. **Tobramizina eta Netilmizina.** Gentamizinarekin antzekoak dira.
4. **Amikazina** (mb edo bb). Aminoglukosidoak inaktibatzen dituzten entzimen aurrean sentikortasun gutxi duena (ospitaletan erreserbako antibiotikoa). Espektrua handiena duena / garestiena



# 28. Tetrziklinak. Kloranfenikola

## Tetrziklinak

Ekintza mekanismoa: proteinen sintesia murrizten dute (30S azpiunitatera lotuz). Orduan, Aminoazil-ARNt-aren lotura oztopatzen dute 30S azpiunitako 16S ARNrarekin lotura atzeragarria eratuz. Bakterioen barruan selektiboki metatzen dira eta ez ugaztunetan.

Gainera, magnesioa kelatzen dute, erribosomen elkarketa eta entzima batzuk inhibitzen dituzte (fosforilazio oxidatiboa).

**Bakteriostatikoak** dira, baina bakterioaren arabera bakterizidak ere izan daitezke kontzentrazio altuetan baina beste mekanismo batzuen bidez.

Antibiotikoen familiarik zaharrenetarikoa bat da tetrziklinena: 1948: Klortetrziklina (*Streptomyces aureofaciens*): aureomicina. 1950: Oxitetrziklina (*Streptomyces rimosus*).

Espektrua oso zabala dute:

- Gram (+) garraio aktibo bidez sartzen da.
- Gram (-) porinen bidez eta garraio aktibo bidez
- Aerobioak eta anaerobioak

Beraien erabilgarritasun klinikoa asko jeitsi da azken urteotan erresistentziak direla eta. Erresistentzia ugari izaten dituzte:

1. Garraio sistemaren eraldaketa: proteina kanporatzaileak, ponpa aktiboak, proteinetan utazioak edota murrizpena eta plasmidoetan kodifikatzen dira.
2. Erribosometan proteina babesleak sintetizatuz
3. Inaktibazio entzimatikoa

Taldeko erresistentzia gurutzatua (doxiziklina eta minoziklina oraindik eraginkorrak izan daitezke: lipofiloenak dira eta ez dute garraio mekanismorik behar)

### Farmakozinetika:

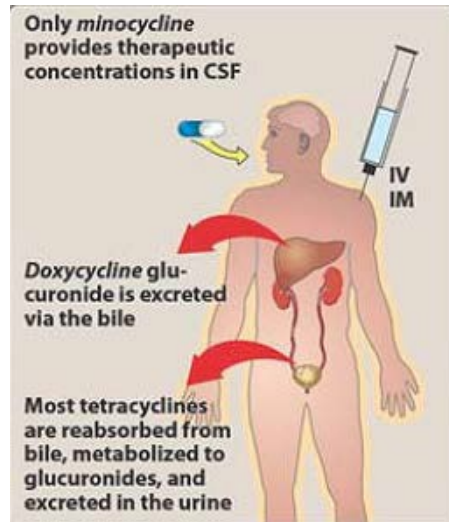
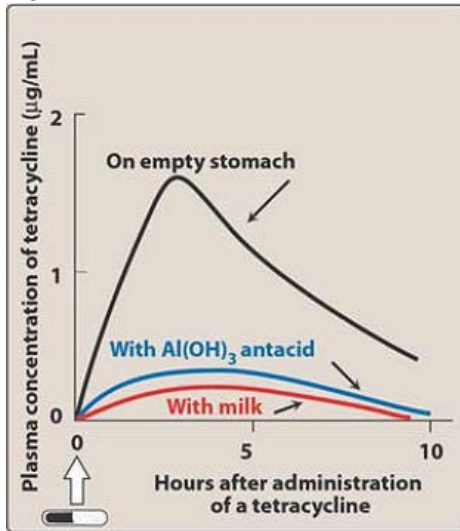
Ezaugarri ezberdinak dituzte: eraginaren iraupena, liposolugarritasuna, metabolismoa eta kanporaketa. Aho bidetik ematen dira, baina xurgapena jeitsi egiten da ioi di eta tribalenteekin (Ca, Mg, Al...). Horegatik ez dira hartu behar esnekiekin, antiazidoekin, burdinarekin... izan ere, antibiotikoaren egitura aldatzen da eta xurgapena murriztu.

Banaketa zabala da LZRan (meningeen inflamaziorik gabe ere), plazenta... izan ere, monoziklina eta doxiziklina liposolugarriak dira.

Metaketa hezurretan, hortzetan, giltzurrunetan, gibelean.. eta umekian ere metatzen da, horregatik kontraindikaturak dago haurdunaldian.

Kanporatzea batez ere gertu bidez gertatzen da eta giltzurrun gutxiegitasunean posologia doitu behar da. \* Ekintza luzeko TZ: Minoziklina eta doxiziklinak gibel metabolismoa eta behazun-kanporaketa jasaten dute.

Gernuaz gain esnean, behazunean, listuan ere ager daitezke



Ekintza laburra ( $t_{1/2}$ = 6-8 h)	<b>Klortetraziklina Oxitetraziklina Tetraziklina</b>	Xurgapen baxua ( $f \approx 60-80\%$ )
Ekintza ertaina ( $t_{1/2}$ = 12-14 h)	<b>Demekloziklina Metaziklina</b>	Xurgapen ertaina ( $f \approx 60-80\%$ )
Ekintza luzea ( $t_{1/2}$ = 16 h)	<b>Doxiziklina Minoziklina</b>	Xurgapen handia ( $f \approx 90\%$ )

**Minoziklina eta Doxiziklina**

Gehien erabiltzen direnak beraien ezaugarri farmakozinetiko eta farmakodinamikoengatik:

Ezaugarri farmakozinetikoak:

- Liposoluagarritasun handia
- Xurgapen ona (biodisponibilitatea=%93-95)
- Erdibizitza luzea ( $t_{1/2}$ =16-18h)

Ezaugarri farmakodinamikoak:

- Talde berdineko besteek baino aktibitate handiagoa
- Liposoluagarritasun handia izatean, zelula barnera sartu daitezke inolako garraio sistemaren beharrik gabe, baita beste tetraziklina batzuk eraginkortasuna galtzen dutenean ere (erresistentziengatik), hauek oraindik eraginkorrak izan daitezke.
- Listuan [ ]↑: meningokokoa akabatzekeo nahikoa

## Eragin desiragaitzak.

Eragin desiragaitzak sirritan eta larriak izaten dira:

- **Urdail-hesteetako asaldurak** (gaixoen 15%): Gorakoak, goragaleak, min epigastrikoa, Hesteetako floraren aldaketak eta Mihiaren kolorazio beltza (onddoek eragindako gain-infekzioa)
  - **Gain-infekzioak** (Staphylococcus, Enterococcus): Beherakoak eta \*Clostridium difficile (colitis pseudomenbranosa). Tratamendua.: bankomizina, metronidazola
  - **Kaltzio kelatoak**: Hortzetako koloreztatze itzulezina (horia-marroia), Hortzetako hipoplasia eta Osteogenesiaren asaldurak \*(Kontraindikazioa: haurdunaldian, edoskitzean eta umeak < 8 urte)
  - **Nefrotoxikotasuna**: Dosi altuetan eta tratamendu luzeetan Nitrogeno ureikoa handitzeagatik eta Giltzurrun GGean larria izan daiteke
- Fankoni-ren sindromea**: Epez kanpoko tetraziklinekin (farmakoen degenerazioak produktu toxikoak eratu) eta ondorioz akats tubularra (poliuria, polidipsia, hiperkaltziuria, hipopotasemia...)
- **Fotosentikortasuna** (gehienetan arina)
  - Minoziklinarekin: **Bertigoak**. Hasi eta 48ordura/ ttua bertan behera iztean desagertu

## Elkarrekintzak

- Aho-bideko antikoagulatuak (azenokumarola, warfarina): Tetraziklinek antikoagulatuaren metabolismoa inhibitzen dute → kontzentrazio plasmaticoak handiaraziz!!!!
- Antisorgailuak: Tetraziklinek antisorgailuen efektua murrizten dute! (Zirkulazioa enterohepatikoa)
- Beta-laktamikoak: Beta-laktamikoaren efektuak antagonizatu ditzakete (tetraziklinak bakterioestatikoak direlako)
- Antiepileptikoak (karbamazepina, fenitoina, barbiturikoak : Doxiziklinaren metabolismoa areagotzen dute bere erdibizitza erdira murriztuz

Erabilpena: oso espektro zabala dute Gram (+)/(-), aerobioak, anaerobioak, zelulabarnekoen aurka dira eraginkorrak. 50 edo 60 hamarkadetako erabilpenagatik, ordea, erresistentzia asko garatu dira. Gainera gerora eraginkortasun eta jasankortasun hobeko antimikrobianoak garatu dira , orain urte batzuk baino gitxiago erabiliak.

Baina kasu batzuetan oraindik lehen aukerakoak, ez-ohizko mikroorganismoetan: *Brucella spp* (*Brucellosis*, *Maltako sukarra*), *Vibrio cholerae* (*kolera*), *Chlamidia spp* (*pneumonia atipikoa*, *linfogranuloma benereoa*, *trakoma...*), *Rickettsia spp*, *Espiroketak* (*leptospirosia*, *Lymeren gaixotasuna*, *sukarra erreurrentea*), *Mycoplasma pneumoniae* (*pneumonia atipikoa*), *Legionella spp*, *Helicobacter pylori* eta *Protozoak*: *Entamoeba histolytica* (*amebiasis*), *Plasmodium falciparum*.

Ez da haurdunaldian zein umeengan erbaili behar eta kontu handiz ibili behar da giltzurrun gutxiegitasunean (doxiziklina lehen aukera).

## Kloranfenikola

**Fenikol** taldeko farmakoa da, non tianfelikola eta kloranfenikola dauden. Ekintza mekanismoa proteinen sintesiaren inhibizioa da 50S azpiunitatera lotuz, 50S azpiunitatearen 23S RNAr-ra lotu eta lotura peptidikoa eratzea oztopatzen dute, peptidiltransferasa inhibitzen dute. **Bakteriostatikoa** da.

Eukariotoetan ere Proteinen sintesia murriztu dezake eta modu horretan bere toxizitatearen azaldu dezake hein batean.

Erresistentziak: entzima inaktibatzaileen ekoizpena (kloranfenikol azetiltransferasa).

Oso espektro zabala du: Gram (+), Gram (-) eta anaerobioen aurka dira eraginkorrak, eta azken hauetan erabilgarritasun handikoa izan liteke. Baina erabilera murriztua da toxikotasunagatik.

- Meningitisean (H. influenzae, S. pneumoniae, N. Meningitidis) \*  $\beta$ -laktamikoekiko hipersentikortasuna dagonenean (bestela hauek dira 1. aukerakoak)
- Salmonelosi larrian, shigelosian, bakteroides-en infekzioan

### Farmakozinetika

- Aho bidez xurgapen osoa
- Banaketa zabala: LZR, plazenta, prostata... LZR-ra plasma kontzentrazioaren %60-80 heltzen da, meningeetako hantura gabe ere.
- Metabolismoa: %90 gertatzen da gibelean glukuronizazioa.

\* Erabilgarritasun murriztua jaioberrietan (gibel-gutxiegitasun funtzionala)= "ume grisaren" sindromea

### Eragin desiragaitzak

Toxizitate altua eta aurreikusezina da.

- Toxikotasun hematologikoa: Hezur-muinaren depresioa (\* astero analisiak egitea gomendatzen da toxikotasun hematologikoa dela eta)
  - Hezur-muinaren depresio itzulgarri eta dosi-menpekorra (maiztasun handia). Anemia, erretikulozitopenia, leukopenia, tronbozopenia
  - Muinaren aplasia idiosinkratikoa (hilgarria izan daiteke, arraroa). EEBB: 1:25.000-40.000 Tttuan zehar edo asteak/hilabeteak pasa ondoren. Hemogramak egitea gomendagarria (astero)
- Urdail-hesteetako asaldurak (heste-floraren asaldura): anorexia, goragale/gorakoak, beherakoak, sabeleko mina,... gaininfekzioak (bakteriano zein mikotikoak)



- “Ume grisaren” sindromea (glukuroniltransferasa gabezia) % 40ko hilkortasuna (60. hamarkadan epidemia). Sintomak: gorako/beherakoak, hipotermia, hipotentsioa, ahulezia, zianosia..

Elkarrekintzak: elkarrekintza ugari izaten dituzte:

- P-450 zitokromoaren inhibizioa: ondorioz, Aho-bidezko antikoagulatzailen eragina handitzen du eta Digoxina eta antiepileptikoen toxikotasuna handitzen du
- Aho-bidezko antisorgailuen eragina gutxitzen du (zirkulazio enterohepatikoa gutxitzen duelako)

Erabilpen terapeutikoa:

Erabilpena mugatua dago toxikotasun hematologikoagatik baina profil terapeutiko interesgarria du ehunetan barneratzeko duen gaitasun handiagatik.

Infekzio batzuetan ordezkotaria egokia izan daiteke:

- Meningitis bakterianoa: betalaktamikoek alergia direnetan
- Sukar tifoidea forma larrietan
- Rickettsioa: tetrziklinak ezin direnean erabili ordezkotaria dira
- Anaerobioa eragindakoak
- Begibarneko infekzioa batzuetan ehun horretan barneratzeko duen gaitasunagatik

