**Gyógyszertan**

**Központi Idegrendszer**

Feladata: a külvilágból és a szervezetből érkező információk észlelése, feldolgozása, megfelelő válaszreakciók kiváltása, szabályozása

Speciális sejtjei: Neuronok, membránja akciós potenciál képzésére képesek. Hatására a sejt belsejében neurotranszmitterek szabadulnak fel, ezek az ingerület továbbítói.

A centrális támadáspontú gyógyszerek a szinaptikus ingerületátvitel, illetve a különböző transzmitter rendszerek kölcsönhatásának befolyásolása (erősítése vagy gátlása) révén fejtik ki hatásukat.

Neurotranszmitterek szinaptikus résből való eltávolításának útjai: újrafelvétel, enzim degradáció, diffúzió.

Sedato-hypnoticumok:

* Kis adagban nyugtató, közepes adagban altató hatással rendelkeznek, nagy adagokban narkózist okoznak.
* Rendkívül heterogén gyógyszercsoport, eltérő kémiai struktúrákkal, de a farmakológiai hatásuk és hatásmechanizmusuk nagyon hasonló.

Sedativumok (nyugtatót):

* Nyugtató, de egyben álmosító.
* Csökkentik a szorongást, a pszichés feszültséget, a motoros nyugtalanságot, a KIR ingerlékenységét.
* Hátrányosan befolyásolják a szellemi tevékenységet és a teljesítményt.

Hypnoticumok (altatók):

* Elősegítik a többé-kevésbé normális alvást, megrövidíti latenciáját, megnyújtja tartamát.
* Megfelelő adagolás során nem okoznak kábultságot, és reakcióidő megnyúlást az ébredés után.
* Emelve az altatók dózisát narkózishoz hasonló állapot alakul ki.
* Átmeneti időre, álmatlanság kezelésére, elalvás elősegítésére.
* Paradox hatásokat, nyugtalanságot okozhatnak.

Anxiolyticumok:

* Szorongást viszonylag szelektíven csökkentik.
* Csökken a félelemérzet és a szorongás, lehetőleg minél kevesebb álmosító, a szellemi tevékenységet rontó effektus mellett.

A különböző készítmények hatáserősségükben, a hatás időtartamában, valamint dózis-hatás görbéjük alapján térnek el egymástól.

A legtöbb készítménynek erős görcsgátló és izomrelaxáns hatása is van, alkalmazhatók az epilepszia és bizonyos spasticus állapotok kezelésére.

Változó mértékben, de alkalmazásukkor kialakul a dependencia, a tolerancia, megjelennek az elvonási tünetek. Kialakul a kereszttolerancia és keresztdependencia jelensége is.

Mint központi idegrendszeri depresszánsok, egymás hatásait erősítik, ezért párhuzamos jellegű adagolásuk többnyire nem javasolt és nem indokolható. Alkalmazásuk során alkohol fogyasztása tilos. Gépjárművek vezetése valamint veszélyes munkahelyeken való munkavégzés a készítmények terápiás céllal történő használatakor nem megengedhető. A sedato-hypnoticumok és anxiolyticumok kiváló lipidoldékonyságuk miatt áthatolnak a placentán s így bekerülve a magzati keringésbe gátolják a magzati idegrendszer működését.

Szorongás:

* Az anxiolitikumok hatásosak túl erős félelem, szorongás és feszültség enyhítésére.
* Segíthetnek az elmegyógyászati kikérdezésben is.
* Bizonyos kábítószerek által kiváltott izgatottság tüneti kezelése.

Altatók hatása az alvás fázisaira:

* Alvás minőségét javítja, deprinálják az alvás REM –és lassú hullámú fázisait.
* Megvonásakor többnyire átmeneti visszacsapási álmatlanság lép fel, a REM fázis túltengése jön létre.
* Önmagukban is, de különösen alkohollal fogyasztva obstruktív alvási apnoe, akut és krónikus keringési rendellenességet, kisvérköri hypertensiót okozhatnak.

Benzodiazepinek: diazepam, clonazepam, midazolam, alprazolam.

Benzodiazepin receptoron ható nem benzodiazepin struktúrák: zopiclon, zolpidem.

5-HTA1-receptor parciális agonisták: buspiron. Anxiolitikumok, minimális szedatív hatással.

Barbiturátok: szedatohipnotikumként már nem vagy csak igen ritkán, de iv. anesztetikumként és antiepilepticumként ma is használt vegyületek.

Hatásmechainzmus:

* Mind a BDZ-k, mind a barbiturátok hatásmechanizmusa a GABA hatásának fokozása az inotrop GABAa receptorokon.
* A receptor aktiválódása Cl- csatorna megnyílást, Cl- beáramlást eredményez, ami a legtöbb neuron membránján hiperpolarizációt hoz létre.
* A BZD-k önmagukban még viszonylga nagy koncentrációban sem hozzák létre a GABA receptorok izgalmát. Modulációs hatásuk abban nyilvánul meg, hogy az ioncsatornák GABA kiváltotta megnyílási frekvenciája nő.
* A barbiturátok modulátor hatásának jele, hogy jelenlétükben a Cl- csatorna átlagos megnyílási tartama nő meg. Viszonylag nagy koncentrációban is képesek megnyitni a Cl- csatornákat.

Benzodiazepinek:

* Per os felszívódása általában jó.
* A vérszint többnyire 1-2 órán belül eléri a csúcsát.
* Bejutnak a KIR-be, magzatba, anyatejbe.
* Idős betegekben: elimináció lassul, érzékenység nő, ez szükségessé teheti a dózis megfelezését.
* Indikáció:
  + anxiolytikus, sedato-hipnoticus, anticonvulsiv és izomrelaxáns.
  + általános érzéstelenítés befezetésére.
  + alkohol elvonási tünetek csökkentése.
  + izomkontraktúra és tetanus okozta görcsök enyhítése
  + antidepresszív terápia első 2-3 hetének megkönnyítése
  + neurolepticumok mellékhatásaként kialakuló acut distonia kezelése.
* Orálisan vagy paernterálisan.
* Májban metabolizálódnak, számos esetben biológiailag aktív metabolitok keletkeznek, amelyek akár 100 órás felezési időt és hatást is gyakorolhatnak. Pl.: álmosság, levertség.
* Májbetegség esetén adagok csökkentése.
* Toxicitásuk kicsi, biztonsággal alkalmazhatóak.
* Ellenjavallatok:
  + Alvási apnoe, myasthenia gravis, glaucoma, obstruktív légzőszervi panaszok, előrehaladott cerebralis atherosclerosis.
  + Terhességben csak egyes készítmények alkalmazhatóak, azok is csak a terhesség utolsó szakaszában.
* midazolam:
  + Dormicum
  + Rövid hatástartalmú: <6 óra
  + el- és visszaaltatónak, általános anesztézia előkészítésére.
  + bázisnarkotikum
* alprazolam:
  + Xanax, Frontin
  + anxiolitikumnak és alvást elősegítő szernek használják.
  + Per os retard készítmény
  + Közepes hatástartalmú szer, és még a cinolazepam.
* diazepam:
  + Seduxen.
  + Hosszú hatástartamú, akár 2 nap is
  + Per os vagy iv, nyugtató és antikonvulzívum
  + Hatásai és hosszú hatástartama alkalmassá teszi BDZ-k, szedatohipnoticumok és alkohol megvonási tünetek kezelésére.
* nitrazepam: Hosszú hatású, altató, nyugató, egyes országokban görcsgátló.
* clonazepam:
  + Hosszú hatástartam, felezési idő 50 óra.
  + Rivotril
  + Antiepileptikum, szorongásoldó.
* További BDZ-n származékok: flurazepam, lorazepam, medazepam.
* Z-szerek: zolpidem, zaleplon, zopiclon.
  + Hatástartam <4 óra.
  + El –és visszaaltatók, szintén rendelkeznek amnesiát okozó hatással.
  + Szerkezetileg nem BDZ-ek, de ugyanazon a receptoron hatnak.
  + Antidótum: flumazenil
  + Izomrelaxánsnak vagy görcsgátlónak nem alkalmasak.
  + Utóhatásaik általában csekélyek.
* Mellékhatások: álmosító hatás, inkoordináció, mentális confusió, amnesia, gyengeség, fejfájás, szédülés, nyugtalanság, depresszió, paranoid gondolatok, vérnyomás csökkenés.
* Interakciók:
  + BDZ-ek és az alkohol, ill. más KIR-i depresszánsok.
  + Légzőszervi betegségek, hypovolaemia, szívelégtelenség.
* flumazenil:
  + Anexate
  + Benzodiazepin receptor antagonista (gátló)
  + BDZ-ek által bevezetett anesthesia enyhítésére, túladagolásukkor a KIR tünetek enyhítésére, légzésdeprimálás megszüntetésére nem mindig alkalmas.
  + Max 1 mg.
  + Mellékhatás: nyugtalanság, hányinger, görcsök, arrythmia.

Barbiturátok:

* Szedatohipnotikumként való alkalmazásuk erősen visszaszorult.
* Antiepileptikumként és általános anesthesia létrehozására alkalmazzuk.
* Kis adag: szedatív, anxiolitikus, görcsgátló, álmosít, pszichés funkciókat lassítja.
* Közepes adag: hipnotikus hatás, inkoordináció, eufória
* Nagy adag: általános anesthesia, mérsékelt légzésdepresszió.
* Toxikus adag: coma, nyúltvelői légzésdepresszió.
* phenobarbital : elsősorban antiepileptikumként, altatónak túl hosszú hatású.
* thiopental:
  + Gyors, rövid hatástartamú
  + Iv, általános anesztetikum, nagyon rövid beavatkozás előtt kombinálva anesztézia bevezetésére.
* Magzatba, anyatejbe bejutnak. Légzésdepresszió veszélye, kereszttolerancia.
* Megvonási tünetek tekintetében a legveszélyesebb szerek: görcsök, hipertermia, delírium, halál.
* Antidotuma nincs, tüneti therápia.

Szerotonin 5-HT1A-receptor agonisták:

* buspiron (Anxiron, Spitomin)
* Parciális agonista a szerotonin 5-HT1A-receptoron, de kötődik a dopamin D2-receptorokhoz is.
* Hatása lassan, hetek alatt fejlődik ki.
* Mérsékli a generalizált szorongást, nincs viszont altató, szedatív, mozgáskoordinációt gátló, izomrelaxáns vagy görcsgátló hatása.
* Nem mutat keresztdependeciát a BDZ-ekkel vagy barbiturát típusú gyógyszerekkel.
* Akut szorongásos rohamok kezelésére nem alkalmas.

Egyéb szerek:

* dexmedetonimide (Dexdor):
  + Intenzív osztályon kezelt, verbális stimulációra ébreszthető állapotnál nem mélyebb felnőtt beteg szedációjára.
  + Szelektív alfa-2 receptor agonista.
  + Hozzákötődik az agyban lévő alfa-2 receptorhoz, így csökkenti a szimpatikus IR aktivitását.
* valeriana drazsé: hatásmechanizmusa ismeretlen, macskagyökér nyugtatólag hat, ingerültség, kimerülés, szorongás kezelésére.

Antiepileptikumok:

* Epilepsia kezelésére használt gyógyszerek.
* Antiepileptikum nem mindig görcsgátlóként hat.
* Hatásmechanizmusok:
  + Feszültségfüggő Na+ csatornák gátlása: Számos antiepileptikum gátló hatást fejt ki az idegsejtek membránjában levő feszültségfüggő Na+-csatornákra. Pl.: phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin.
  + Feszültségfüggő Ca++ csatornák gátlása: egy részük gátolja az *alacsony aktivációs küszöbű*, *feszültségfüggő Ca++-csatornákat*. Pl.: lamotrigin, zonisamid
    - a *magas aktivációs küszöbű* *feszültségfüggő Ca++-csatornák gátlásával* csökkentik a transzmitter felszabadulást a preszinaptikus idegvégződésekből, módosíthatja a posztszinaptikus membrán excitabilitását is. Pl.: gabapentin és pregabalin
  + GABAerg transzmisszió fokozása:
    - GABAA-receptorok potencírozása: BDZ-ek, barbiturátok.
    - GABAerg transzmisszió általános fokozásával a GABA neuronalis szintézisének serkentése, visszavételének vagy lebomlásának gátlása révén. Pl.: topiramat, tiagabin.
* Antiepileptikumok csoportosítása:
  + Elsősorban parciális rohamokban és tónusos-klónusos generalizált rohamokban hatékony szerek.
  + Csak absense típusú rohamokban hatékony szerek.
  + Széles spektrumú antiepileptikumok.
  + A status epilepticus és a nem epilepsziás görcsök kezelésére használt szerek.
* phenytoin: Diphedan, Epanutin
  + Terápiás dózisban viszonylag mentes a szedatív hatástól.
  + A feszültségfüggő Na+-csatornák működését gátolja.
  + Nagyobb koncentrációban gátolja a feszültségfüggő Ca++-csatornákat, és ezáltal csökkenti a neurotranszmitter-felszabadulást
  + Erőteljesen csökkenti az epilepsziás gócok nagyfrekvenciájú kisüléseit, de alig befolyásolja a normális idegi aktivitást.
  + Per os: parciális rohamok és tónusos-klónusos generalizált rohamok kezelésére.
  + Iv status epilepticus kezelésére.
  + Antiarritmiás szerként is alkalmazzák.
  + Mellékhatás: fejfájás, szédülés, ataxia, nystagmus, kettős látás, teratogén hatású.
  + Interakciók: szalicilátok, szulfonamidok, phenylbutazon és valproat leszoríthatja a phenytoint a plazmafehérjékről. A phenytoin enziminduktor hatása révén gyorsítja a warfarin, az ösztrogének (oralis antikoncipiensek!) metabolizmusát, csökkentve hatékonyságukat
* carbamazepin (Tegretol), oxcarbazepin (Trileptal):
  + parciális rohamok és tónusos-klónusos generalizált roham kezelésére használatos
  + a feszültségfüggő *Na+-csatornák gátlása*
  + pszichomotoros epilepsziában
  + akut alkohol elvonás tüneteinek a mérséklésére
  + mániás depresszióban egyrészt az akut mánia kezelésére, másrészt hangulatstabilizálóként
  + enzimindukció révén saját metabolizmusát is felgyorsítja rendszeres használata során, emiatt plazma felezési ideje a kezdeti 36 óráról 20 óra alá csökkenhet
  + Mellékhatás: szédülés, kettős látás, ataxia, allergiás reakció, teratogén hatású.
  + Interakció: Enziminduktor hatása révén gyorsítja a warfarin, az ösztrogének
  + (oralis antikoncipiensek!) metabolizmusát
* phenobarbital ( Sevenal, Sevenaletta):
  + parciális rohamok és tónusos-klónusos generalizált roham kezelésére
  + van görcsgátló hatása, de csak nagyfokú szedációt vagy akár elalvást okozó adagokban
  + a GABA potencírozásával a gátló transzmisszió fokozódását eredményezi
  + nagyobb koncentrációban aktivitásfüggő gátló hatást fejt ki a feszültségfüggő Na+-csatornákra, gátolja a feszültségfüggő Ca++-csatornák bizonyos típusait is
  + hosszú felezési ideje (100 óra) miatt az egyensúlyi plazmaszint nagyon lassan alakul ki, amit nemcsak a kezelés indításakor hanem az adagolás módosításakor is figyelembe kell venni
  + Mellékhatás: légzőközpont depresszió és keringési elégtelenség, tolerancia és dependecia, teratogén hatású.
  + Interakció: enziminduktor hatása révén gyorsítja a warfarin, ösztrogének
  + metabolizmusát
* primidon ( Sertan tbl):
  + a feszültségfüggő Na+-csatornák aktivitásfüggő gátlója
  + aktív metabolittá alakul át, amelyek közül az egyik a phenobarbital
  + petit mal és focalis epilepsiában jó hatású
  + psychopharmaconokkal együtt alkalmazva a sedativ hatás fokozódik
  + Mellékhatás: szedáció, ataxia, szédülés, hányás, kettős látás.
* valproinsav (Convulex, Depakine):
  + a *feszültségfüggő Na+-csatornákat* és a *Ca++-csatornákat egyaránt gátolja*, és növeli a GABA szintjét az agyban
  + széles antiepileptikus hatásspektrumú, mániás depresszióban és migrén profilaxisában is hatásos
  + Mellékhatás: GI zavarok, tremor, hajhullás, teratogén hatás.
* Újabb antiepileptikumok:
  + toxicitásuk kisebb és kevesebb gyógyszeres interakciójuk van
  + drágábbak
  + egyes szerek gátolják a GABA lebomlását vagy neuronalis visszavételét, ezáltal fokozzák a központi idegrendszeri gátló transzmissziót
  + parciális rohamokban és/vagy tónusos-klónusos generalizált rohamban hatékony
  + Pl.: zonisamid, levetiracetam, tiagabin, topiramat.
* ethosuximid: csak absence típusú generalizált rohamban hatékony szerek.
  + gátolják az alacsony aktivációs küszöbű, feszültségfüggő Ca++-csatornákat
  + esetleg még provokálhatják is például a tónusos-klónusos generalizált rohamot.
  + gátolja a Ca-csatornákat és a GABA lebontását, mely utóbbi miatt elhúzódik a GABA hatása
  + alkalmazzák kombinációban az epileptikus görcsök megelőzésére
  + az absence roham fontos gyógyszere
  + kevéssé toxikus: hányingert, anorexiát okozhat, tónusos-klónusos generalizált rohamot provokálhat.
* Benzodiazepinek:
  + GABA-erg gátló transzmisszió fokozása
  + nagyobb koncentrációban egyes szerek, pl a diazepam a phenytoinéhoz hasonló gátló hatást fejt ki a feszültségfüggő Na+-csatornákra, ennek relevanciája lehet a status epilepticus kezelésében
  + **clonazepam**: elsősorban absence rohamok, myoclonus és infantilis spasmus, másodsorban parciális és tónusos-klónusos generalizált roham kezelésére használatos
  + **clobazam**: többféle rohamfajtában adható más szerrel kombinálva
  + **diazepam, lorazepam** elsősorban status epilepticus intravénás kezelésére alkalmazható
* vigabatrin (Sabril):
  + a GABA-transzamináz irreverzibilis gátlója, ezáltal növeli a GABA szintjét az agyban
  + súlyos mellékhatása a látótérkiesés
* gabapentin (Gordius), pregabalin (Lyrica):
  + GABA-analógok, a magas küszöbű feszültségfüggő Ca++-csatornák gátlásával csökkentik az izgató neurotranszmitterek felszabadulását
  + neuropathiás fájdalomban is hatásosak, a gabapentin akut mániában is
* topiramat (Topamax)
  + Na+-csatorna-gátló, GABA-potencírozó,
  + migrén profilaxisában is használják,
  + teratogén
* felbamat, rufinamid:
  + Na+-csatorna-gátló
  + a Lennox–Gastaut-szindróma kezelésére fenntartott tartalékszer
* lamotrigin:
  + gátolja a feszültségfüggő Na+- és a Ca++-csatornákat, csökkenti a glutamát-felszabadulást
  + minden rohamfajtában hatékony
  + nem szedál és valószínűleg mentes a teratogén hatástól
  + mániás depresszióban hangulat stabilizálóként hatékony
* levetiracetam:
  + a transzmitter-felszabadulás modulálása révén hat
  + sokféle rohamfajtában hatékony, iv. infúzióban is adható
* zonisamid:
  + gátolja a feszültségfüggő Na+- és a Ca++-csatornákat
  + a legtöbb rohamfajtában hatékony
* Monoterápia: Mindig ezzel kell kezdeni, a gyógyszer vérszintjét ellenőrizni kell.
* Biterápia:
  + a monoterápia sikertelensége esetén kell alkalmazni
  + eltérő támadáspontú gyógyszereket alkalmazunk
  + három-öt éves rohammentesség esetén megkísérelhetjük a gyógyszerek fokozatos elhagyását
  + az adagolás hirtelen leállítása rohamot provokál
  + a biterápia előnye a gyógyszerek mellékhatásainak csökkentése
* Status epilepticus: diazepam vagy clonazepam, phenitoin, phenobarbital. Ha ezek sikertelenek akkor ITO-n lidokain therápia, ha ez sem hatásos akkor propofol.
* phenytoin,carbamazepin,valproat,phenobarbital,trimethadion, topiramat alkalmazását terhességben lehetőség szerint kerülni kell.

Psychosis:

* a környezeti, ill. a saját testből jövő információk értelmezésének súlyos zavara
* dezorganizált beszéd, a realitásérzék részleges vagy teljes elvesztése
* fokozott psychomotorium, agitatio és agresszióhajlam
* gyakran jár együtt hallucinációkkal és téveszmék kialakulásával
* Antipszicholitikumok (neuroleptikum):
  + a különböző eredetű pszichotikus kórképek és az ezekhez társuló agitáltság kezelésében alkalmazott szerek
  + már kis adagban is jellegzetes nyugalmi állapotot, indifferens magatartást, az érdeklődés csökkenését eredményezik
  + még nagyobb adagban sem hipnotikusak és nem hoznak létre narkózist
  + a pszichotikus beteg izgatottsága, zavartsága csökken, a jellegzetes pszichotikus tünetek (hallucináció, téveszmék stb.) többnyire mérséklődnek vagy megszűnnek
* Schizofrenia: Többszörös géneltérés kombinációja. Fokozott dopamin aktivitás, dopamin receptorok száma megnő. Erős hallucinációk.
  + Pozitív tünetek: hallucinációk, bizarr téveszmék, dezorganizált beszéd és viselkedés.
    - A *mezolimbikus* dopaminerg neuronok túlaktivitása okozza a pozitív tüneteket (*D2 receptor túlsúly)*
  + Negatív tünetek: érzelmi elsivárosodás, teljesítménycsökkenés, önellátás iránti érdektelenség.
    - A ***mezokortikális*** terület dopamin deficienciája/ blokádja felelős a negatív tünetekért (a szinaptikus résben csökken a dopamin mennyisége )
* Antipsychoticus hatással rendelkező gyógyszerek:
  + a szerkezetileg meglehetősen különböző antipszichotikus vegyületek közös jellemzője a *dopamin antagonista hatás*
  + a postsynapticus dopamin (D2) receptorokhoz kötődve gátolják azok működését
* Antipsychotikumok csoportosítása:
  + **1. generációs antipszichotikumok:**
  + többnyire jól befolyásolják a schizophrenia pozitív tüneteit (hallucináció, téveszme, zavart, inkoherens gondolkodás, agitatio, pszichomotoros izgatottság stb.)
  + hátrányos tulajdonságai:
    - **e**xtrapyramidalis tünetek kialakulása (kóros izomtónus fokozódás)
    - hyperprolactinaemia
  + a betegek mintegy 25–30%-a nem javul megfelelően a terápia során
  + nem megfelelő a hatékonyságuk a negatív tünetekkel (érzelmi elsivárosodás, teljesítménycsökkenés, szociális kontaktusteremtési zavarok stb.), ill. a kognitív funkció romlásával szemben
  + **2. generációs antipszichotikumok:**
  + azok a többnyire újabban kifejlesztett vegyületek, amelyekre az extrapyramidalis tünetek kialakulása kevésbé jellemző
  + a típusos vegyületeknél hatásosabb a negatív tünetek kezelésében
  + javíthatják a pszichotikus betegek kognitív funkcióit, és terápiás értékűek lehetnek egyes, korábban terápia rezisztensnek tűnt esetekben is
  + hatékonyak mind a pozitív, mind a negatív tünetekkel szemben
* Típusos antipsychotikumok:
  + 1. generáció
  + haloperidol, chlorpromazin, flupentixol, zuclopenthixol
  + elsősorban erőteljes és tartós D2 receptor blokád D2 > 5HT
  + Mellékhatás: EPS: extramyramidalis szindróma
* Atípusos antipsychotikumok:
  + 2. generáció
  + clozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin
  + számos különböző receptorra hatnak, D2 receptor blokád nem statikus D2 < 5HT
  + kevés vagy 0 EPS mellékhatás
* Mellékhatások:
  + a *dopaminerg rendszer gátlásával* összefüggő hatások (extrapyramidalis tünetek, malignus neurolepticus szindróma, endokrin hatások)
  + egyéb *centrális* hatások (szedáció, toxikus confusio, a görcskészség fokozódása, testsúlynövekedés)
  + *cardiovascularis* hatások (orthostaticus hypotensio, a QT-idő megnyúlása)
  + a *vegetatív idegrendszerre* gyakorolt hatások (paraszimpatolitikus és α-adrenoceptor-blokkoló hatás)
  + EPS, testsúlynövekedés, prolactin szint növekedés, álmosság, placebo tünetek.
* Interakció:
  + alkohol: rontja a neurolepticumok hatásait
  + amfetamin-származékok antagonizálják a neurolepticumok hatásait, és fordítva. A neurolepticumok az amfetamin-származékokkal történő mérgezések antidotumainak is tekinthetők
  + neurolepticum és antidepresszív szerek egyidejű alkalmazásakor fokozott toxicitás alakulhat ki

Depresszió:

* az egyik leggyakoribb pszichiátriai kórkép
* a lakosság 5–6%-a szenved a betegségben, de a populáció akár 20%-a legalább egyszer kezelésre szorul élete során
* tünetei: apátia, pesszimizmus, önbizalomhiány, bűntudat, döntésképtelenség, a gondolkodás és a cselekvés gátoltsága, alvászavar, étvágycsökkenés
* két egymástól jól elkülöníthető formája van: a bipoláris és az unipoláris hangulatzavar
* Bipoláris depresszió:
  + a beteg hangulata oszcillál a depresszió és a mánia között
  + a mánia tünet együttese a depresszió ellentéte: túlzott önbizalom, kiugró fizikai aktivitás, grandiózus cselekedetekre való hajlam
  + a bipoláris kórforma 10–15%-ot képvisel a betegség spektrumában
* Unipoláris depresszió:
  + **Endogén depresszió:**
  + bármely életkorban előfordulhat, és a depressziót kiváltó esemény nincs arányban a betegség mértékével
  + az összes depressziónak kb. 25%-a endogén jellegű
  + **Reaktív vagy szekunder depresszió:**
  + ez a fajta affektivitási zavar a betegség leggyakoribb formája (60%)
  + veszteségek (hozzátartozó halála), betegség (rákos megbetegedés, infarctus), gyógyszerek, pszichiátriai megbetegedések kiváltó okként szerepelhetnek
* Depresszió patogenezise:
  + a depresszió a monoaminerg transzmisszió funkcionális deficitjével, míg a mánia annak funkcionális túlsúlyával magyarázható
  + elsősorban a noradrenalin (NA) és a szerotonin- (5-HT-) transzmisszió zavara egyre inkább egyenrangú súlyt kap a kórkép etiológiájában
* Az antidepresszáns vegyületek négy fő csoportja:
  + visszavétel- (reuptake-) gátlók
  + Monoaminoxidáz- (MAO-) bénítók
  + preszinaptikus autoreceptor-antagonisták
  + egyéb antidepresszánsok
* Visszavétel gátlók:
  + ***1. Triciklusos antidepresszánsok (TCA:*** 
    - *amitriptyline (Teperin)*, *clomipramine (Anafranil)*
    - különböző szelektivitással és erősséggel gátolják a NA és az 5-HT visszavételét a preszinaptikus idegvégződésbe, aminek következtében a monoaminok tartós és magas koncentrációját hozzák létre a szinaptikus résben, és a posztszinaptikus receptoron
    - Indikáció: depresszió minden formája, pánikbetegség, fóbiák, kényszerbetegség, éjszakai ágybavizelés, krónikus fájdalom, migrénes fejfájás, alkoholbetegség
    - Mellékhatás: szájszárazság, obstipatio, tachycardia, delírium, szedatív hatás, szexuális funkciózavar, alkohol hatását fokozzák, légzésdepresszió, MAO bénítókkal együtt nem adhatóak.
    - Túladagolás, akut toxicitás: életveszélyes, görcsök, coma, kamrafibrillatio.
  + ***2. szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI)***
    - *fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram*
    - nem hatásosabbak, mint a triciklusos antidepresszánsok, de antimuszkarin mellékhatásaik hiányoznak, ezért jobban tűrik a betegek, és alkalmazásuk is biztonságosabb
    - az SSRI vegyületek első választandó szerek
    - hatásuk szelektív a szerotonin transzporterre
    - a szinaptikus résben nő a szerotonin mennyisége, mely kezdetben csökkenti, majd növeli a szerotonin felszabadulását
    - Indikáció: depresszió minden formája, szorongásos zavarok, étkezési zavarok.
  + **Újabb visszavétel gátlók:** 
    - *venlafaxin, duloxetin, mianserin*, *mirtazapine, tianaptine*,
    - NA- és/vagy 5-HT-uptake gátló hatással rendelkezik, ami kiegészülhet szerotonin receptor-antagonista hatásokkal
    - kis dózisban az 5-HT-visszavételt gátolja, a NA-uptake gátlása csak nagyobb adagok hatására jelentkezik
    - nem gátolja jelentősen a muszkarin-, a hisztamin-, az adrenerg receptorokat
    - erős antidepresszánsok és az elsőként választandó szerek közé tartozik
    - különösen súlyos hangulatzavarok és szorongásos zavarok kezelésére
    - Mellékhatás: szorongás, izgatottság, fejfájás, insomnia, rémálmok, görcsök, GI zavarok, szexuális diszfunkció
    - Interakciók: az SSRI vegyületek és a MAO-bénítók kombinációja úgy megnövelheti az 5-HT szinaptikus koncentrációját, hogy életveszélyes szerotonin-szindróma alakulhat ki (izommerevség, görcsök, hypertermia, hipertónia, kóma), együttadásuk kontraindikált.
  + ***Monoaminoxidáz- enzim gátlók (MAO bénítók)***
    - A MAO a szerotonint, a NA-t, az adrenalint bontja
    - szerepe tiramin potencírozó („sajt-reakció”) hatásuk miatt kedvező klinikai hatásuk ellenére másodlagos jelentőségű
    - *„sajt-reakció”:* tiraminban gazdag táplálék elfogyasztása után - sajt, sózott hering, fermentált táplálékok- a szervezetbe jutó tiramin életveszélyes hypertoniás krízist idézhet elő
    - más antidepresszív szerre nem reagáló, refrakter depresszió kezelésére használjuk, diétás megszorítások mellett
    - hatásukra növekszik a preszinaptikus végkészülékekben a monoaminok koncentrációja
    - Indikáció: depresszió, hypochonder, fóbiás, izgatott depresszió, szociális phobiák kezelése.
    - Mellékhatás: orthostaticus hypotensio, atropinszerű hatás, súlygyarapodás, központi idegrendszeri izgalom, nyugtalanság, álmatlanság, májártalom. Akut túladagolás: központi idegrendszeri izgalom, görcs
  + ***moclobemide (Aurorix), mirtazapine***:
    - antidepresszáns hatás
    - reverzibilis hatása következtében nem okoz sajt-reakciót
  + **Orbáncfűkivonat (Extractum Hyperici herbae)**
    - a NA és az 5-HT neuronalis visszavételét gátolja
    - leggyakoribb mellékhatásai gastrointestinalis panaszok, nyugtalanság, fejfájás, szájszárazság, szexuális zavar, nagy dózisban fotoszenzitivitás
    - jelentősen indukálja a CYP450 metabolizálóenzimeket, így alkalmazásakor jelentős a gyógyszer-interakciók veszélye (pl. fogamzás-, alvadásgátlók, HIV-ellenes, daganatellenes gyógyszerek)
    - a depresszió enyhe formáiban használhatják
* Antimániás szerek- HANGULATSTABILIZÁLÓK:
  + hatásuk kb. 3 hét alatt alakul ki
  + akut mániás epizód uralására hatékonyak az antipszichotikumok és a nagypotenciálú benzodiazepinek (clonazepam) is, amelyek kombinálhatók is a hangulatstabilizáló szerekkel
  + azok a vegyületek, amelyek fokozzák a NA és a dopamin szinaptikus transzmisszióját a központi idegrendszerben, súlyosbítják, azok, amelyek gátolják a transzmissziót, javítják a mániás állapot tüneteit
  + ***lithium carbonat***:
    - specifikus antimániás vegyület
    - a neurotransmissioban szerepet játszó kationok (Na+, K+, Ca2+, Mg2+) helyettesítésével, a posztszinaptikus noradrenalin- és dopamin-sensitiv adenilcikláz mennyiségének megváltoztatásával fejti ki hatását
    - megakadályozza a mánia és a depresszió egymásba csapását bipoláris betegségben
    - depresszióban, skizofréniában, táplálkozási zavarokban, krónikus agresszió kezelésében felnőttnél és gyereknél
    - antidepresszánsokat is adnak a mellé
    - *schizoaffektív pszichózisban* más szerek hatástalansága esetén
    - Túladagolás: neurológiai tünetek: fokozott tremor, ataxia, dysarthria, motoros zavarok, izzadás, gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris tünetek
      * konfúzió, görcsök, kóma, halál
      * ***lithium intoxikáció kezelése***: a lithium elhagyása, a fel nem szívodott lithium eltávolítása a gyomor- béltraktusból, a légzés és keringés fenntartása
      * potenciálisan teratogén, terhességben egyéni mérlegelés alapján, fokozott óvatossággal adható
    - Mellékhatás: hányinger, hányás, fájdalom, hasmenés, tremor, szedáció, ödémák, hypothireozis.
    - Interakciók: A lithium és a típusos antipszichotikumok kombinációja súlyos extrapyramidalis típusú mozgászavarokat idézhet elő
  + ***carbamazepine, valproinsav, gabapentin, lamotrigin:***
    - a lithium kiváló alternatívái a bipoláris affektív zavar kezelésében és profilaxisában
    - mellékhatásaik kevésbé súlyosak
    - szükség esetén lithiummal és egymással is kombinálhatók
    - hatékonyak lithium rezisztens esetekben is
    - alkalmazhatók akut mániás epizódban és profilaktikusan

Neurodegeneratív betegségek gyógyszerei:

* a központi idegrendszer neuronjai sem osztódni, sem regenerálódni nem képesek
* az idegsejtek pusztulása (apoptózis vagy nekrózis révén) irreverzibilis változásokat eredményez
* az idegrendszeri károsodás két mechanizmussal jön létre:
  + - izgató aminosavak hatására (excitotoxicitás)
  + - oxidatív stressz hatására
* Neurodegeneratív kórképek:
  + Ischaeimiás agykárosodás:
    - a szívbetegség és a rák után a stroke a harmadik leggyakoribb halálok a fejlett országokban
    - a sejthalál (nekrózis) kialakulásához mintegy 3-6 órára van szükség, ennyi idő áll rendelkezésre a betegség gyógyszeres befolyásolására
    - gyógyszeres kezelés: trombolitikus terápia
  + **Alzheimer-típusú demencia** 
    - a demenciának az a típusa, amikor megnevezhető ok (agyvérzés, trauma, alkohol) nem található az anamnézisben
    - gyakorisága nagy, az életkor előre haladtával gyorsan növekszik
    - a kolinerg neuronok pusztulása a basalis előagyban
    - pusztulása arányos a memóriadeficittel
    - *Tünetek:*
      * a közelmúltra vonatkozó feledékenység (amnesia)
      * a beszédzavar (dysphasia)
      * a komplex mozgások kivitelezésének nehézsége (dyspraxia)
    - a farmakológiai intervenció lényege a kolinerg funkciók fokozása (Ach szintjének növelése)
    - Alzheimer-kórban főleg a *kolin-észteráz-gátlók* hatása bizonyított
    - ***Gyógyszerek***
      * ***kolineszteráz gátlók*** növelik az agyban a csökkenő neurotranszmitter szintjét
      * ***donepezil***
      * ***rivastigmin***
      * ***memantine***
      * közepesen súlyos és a súlyos esetek kezelésére
      * ***Ginkgo folium*** (páfrányfenyő)- javítja a memóriát
  + **Parkinson-kór**
    - fő oka a nigrostriatalis rendszerben bekövetkező kóros
    - ***dopaminszint csökkenés***
    - ***Tünetek***
      * ***ny*ugalmi tremor**, amely a kézen kezdődik és “tollfosztó” mozgássá súlyosbodhat
      * **izommerevség**, amely a passzív mozgatással szemben is megnyilvánul
      * **akaratlagos mozgások csökkenése**
      * a mozgások elindítása ugyanúgy, mint megállításuk is akadályozott
      * a betegek járása csoszogóvá válik
      * a betegség progresszív jellegű és gyakran kíséri demencia és depresszió
    - ***Gyógyszeres kezelés:***
      * a dopamin koncentrációjának emelése
      * neuroprotektív terápia, olyan gyógyszereket alkalmaznak, melyek a dopamint tartalmazó sejtek pusztulását meggátolják
      * a cholinerg rendszer túlsúlyának gátlása
      * *dopaminszintet befolyásoló vegyületek*
      * *centrális kolinolitikumok*
      * *noradrenalinhiány pótlása*
    - **DOPAMINERG TERÁPIA:** 
      * ***levodopa+ decarboxiláz inhibitor (MADOPAR, STALEVO)***
      * átjut a vér-agy gáton, majd a központi idegrendszerben dekarboxiláció révén dopaminná alakul. A dopamin a striatum dopaminerg receptoraira hat
      * a betegek egy nagy csoportjánál a levodopa kezdetben hatásos dózisai elveszítik hatékonyságukat, feltehetően a dopaminerg sejtek teljes pusztulása miatt
      * általában perifériás DOPA-dekarboxiláz enzim gátlóval (carbidopa vagy benserazid) együtt adják
      * ***Dopamin receptor agonisták: pramipexol, ropirinol*** 
        + sikeresen alkalmazhatók levodopa+decarboxiláz gátlóval együtt,
        + de társíthatók amantadinnal és antimuscarin típusú vegyületekkel is
      * ***Amantadin (PK Merz)***
        + fokozza a dopamin felszabadulását az idegvégződésből és gátolja a dopamin visszavételét
        + nagy dózisban görcsöket okoz
        + epilepsziás és szívbetegek nem kaphatják
      * ***MAO –gátlók: selegiline (JUMEX), rasagiline (AZILECT)***
        + előnyösek Parkinson-kórban
        + nem okoz “sajt-reakciót”
        + a selegilin magyar gyógyszer, melyet számos országban, így az USA-ban is törzskönyveztek
        + dopamin felszabadító és uptake-gátló hatása is van
        + metabolitjai (amfetamin, metilamfetamin) az alapvegyületnél is hatékonyabbak
    - **ANTICHOLINERG SZEREK**
      * ***Biperiden (Akineton), procyclidine (Kemadrin)***
        + nem javítják lényegesen a hipokinéziát, az izommerevséget
        + csökkentik a tremor intenzitását
        + használatuk főleg neuroleptikumok okozta iatrogén Parkinzonizmusnál a jöhet szóba
        + ***Mellékhatás:*** szájszárazság, székrekedés, fényiszony, látási zavarok, vizeletürítési nehézségek – szinte elviselhetetlenek
    - ***Amphetaminok***
      * metamphetamin (Methedrin, „speed”)
      * methilendioxi-metamphetamin (MDMA, „ecstasy”)
      * a KIR szintjén serkentik a katekolaminok felszabadulását a
      * preszinaptikus idegvégződésekből
      * gátolják a MAO-t a szinaptikus résben
      * *közepes dózisban*: hiperaktivitást, a fizikai és mentális
      * teljesítőképesség növekedésének érzését, a munkabírás fokozódását okozza
      * az étvágy és az alvásigény csökken
    - **NOOTROP szerek**
      * ***piracetam (NOOTROPIL), vinpocetine (CAVINTON)***
      * az agyi metabolizmus serkentői
      * védik az agyszövetet az esetleges agressziókkal szemben, (trauma, hipoxia)
      * egyes szerek elősegítik a tanulási, memorizációs funkciókat, javulást eredményeznek a figyelem és a motoros teljesítmény zavaraiban
      * javítják az agyi vérátáramlást
      * hatékonyságuk inkább feltételezésen alapul