**5. GAIA**

**MINAREN, HANTURAREN ETA INMUNOLOGIAREN FARMAKOLOGIA**

Min motak:

* Ehunaren kaltearekin lotuta
  + Kalte fisikoa
  + Hantura
  + Minbizia
* Min neuropatikoa. (Analgesikoek ez dute beren helburua lortzen)
  + Falta den gorputzadarrak eragindako mina
  + Trigeminoaren neuralgia
  + Istripu zerebrobaskularrak edo herpesak eragindakoa
  + Esklerosi multiplea

Bide aferente nozizeptiboetan parte hartzen duten neurotransmisoreak:

* Glutamatoa (bizkorra) AMPA hartzaileen bitartez
* ATPa (bizkorra) P2X hartzaileen bitartez
* P sustantzia (motela) NK1 hartzaileen bitartez
* Kaltzitoninaren erlazionaturiko peptidoa (CGRP) (motela) CGRP hartzaileen bitartez

Minaren modulatzaileak:

* **Prostaglandinek** beste sustantziek eragindako mina handitzen dute. Horretarako boltaiak aktibaturiko sodio erretenak fosforilazioz sentsibilizatzen dituzte.
* **Bradikinina.** Mina eragiten duen sustantzia da. Horretarako berarentzako B2 hartzaileak aktibatzen ditu eta horretaz gain prostaglandinen askapena eragiten du.
* Nerbio hazkuntza faktorea (NGF) TrkA hartzaileen bitartez min eragilea da
* **Opioide**entzako hartzaileak
* **Kanabinoide**entzako hartzaileak
* **Noradrenalina**rentzako hartzaileak

Hiperalgesia:

Kinada baten aurrean mina gero eta handiagoa bilakatzen denean gertatzen da. Bide nozizeptiboak alde periferikoan sentsibilizatuak izan daitezke edo igorpena kokapen zentralean gertatu. Mekanismo ezberdinak daude:

* Eremu periferikoan P sustantzia eta CGRP askatzean odol hodi periferikoen hantura prozesua handitzen dute (neurogenikoa den hantura) eta horren ondorioz erretroelikadura positiboa suertatzen da bide nozizeptibo periferikoetan.
* Igorpenaren errazte prozesua era zentralean gertatzen da eta hortan parte hartzen duten mekanismoen artean nerbioen hazkuntza faktoreak (NGF) TRPV1, P2X eta boltaiaren bitartez aktibaturiko erretenen adierazpena handitzea dago.

Min neuropatikoa:

Nerbio sistema zentraleko eraldaketetan edo nerbio periferikoetan gertatzen direnen kasuetan garaturikoa. Kalteturiko neurona sentsitiboek euren burua berez despolarizatzen direlako gertatzen da. Prozesu horretan beste (mekanismo batzuekin batera) sodio erretenen gehiegizko adierazpena ematen da horrela, normalean mina eragingo ez luketen kinadek oso mingarriak diren erreakzioak eragin ditzakete.

Farmako analgesikoak:

1. **HANTURA AURKAKO FARMAKO EZ ESTEROIDEOAK (AINEak)**
   * Talde honetako farmako zaharrena aspirina edo azido azetilsalizikoa da.
   * 50 AINE baino gehiago daude.
   * AINEen ekintza mekanismoa ziklooxigenasa entzimaren inhibizioan oinarritzen da. Normalean inhibizio hori itzulgarria izaten da, aspirinaren kasuan izan ezik.

AINE garratzitsuenak:

* Ziklooxigenasa entzimak (COX) bi isoforma ditu; COX-1 eta COX-2. AINE zaharrenek ez dute bi isoforma horiekiko inongo selektibitaterik. Berriak, ordea, “Coxib-ak” COX-2 isoformarekiko selektiboak dira.
* Ziklooxigenasak katalizatzen duen erreakzioak bi pausu ditu, lortzen diren azken produktuak prostaglandinak PGE2, PGD2, PGF2, tromboxano A2, eta prostaziklinak (PGI2) izanik.
* COX-1 entzima konstitutiboa da (hau da etengabe adierazten da). Bere funtzioak ehunen funtzio homeostatikoetan parte hartzea da. Horrela, plaketen elkarketan, urdaileko babes funtzioa, giltzurrunetako odol fluxu lokalaren erregulazioan, erditze prozesuaren hasieran… COX-2 entzima ordea soilik egoera zehatzetan adierazten da eta hori hanturarekin erlazionaturiko zeluletan gertatzen da, kalteak, infekzioak edo azken finean aktibatuak direnean.

Efektu terapeuikoak:

* Analgesia
  + AINE guztiek efektu analgesikoak dituzten arren, ez dute zuzenean eragiten. Hau da, beste sustantziekiko (bradikinina adibidez) sentikortasuna handitzen dute zuntz nozizeptiboetan. Bestetik, hantura kaltea gertatzen denean adierazten den COX-2 inhibitzera prostaglandina horien ekoizpena inhibitzeagatik suertatzen da. Ekoizpen berri horrek NSZrako minaren biderapena errazten dute.
* Hanturaren aurka
  + Prostaglandinen ekoizpena inhibitzen duenez basodilatazioa eta edema (era ez zuzenean histamina igarotzen ez denez uzten) gutxitzen dira. Horrek guztiak hantura jaitsiarazten du. Hala ere, ez dute jatorrizko arazoa ekiditen edo osatzen, ez baitute zininen askapena, leukozitoen migrazioa, entzima lisosomikoen askapena edo oxigenoaren erradikal askeen ekoizpena inhibitzen
* Antipiretikoa
  + AINEek tenperatura kontrolatzen duen hipotalamoko gunearen prostaglandina ekoizpena inhibitzen dutelako suertatzen da. Termostatoa berriro bere onera erakartzen dute interleukina-1-aren efektua ekidituz.

Indikazio terapeutikoak:

* Gaixotasun muskulu-eskeletiko eta artikularretan
  + Kontraktura muskularrak
  + Bihurrituak
  + Artritisa
  + Hezueriaren ttdua
* Min arin eta ertainen tratamendua
* Sukarra jaisteko

Aurkako erreakzioak:

* Liseri/digestio aparatuan:
  + Dispepsia, goragaleak eta botakak.
  + Era kronikoan: Ultzerak, odol galerak ere suerta daitezke mukosa gastrikoaren babesa gal daitekeelako.
* Giltzurrun aparatuan:
  + Giltzurrun ezintasun akutua gerta daiteke, prostaglandinak giltzurrunen hemodinamikan parte hartzen dutelako.
* Kardiobaskularra:
  + Aspirinak antiagregante efektua baldin badu ere, beste AINE guztiek maila kardiobaskularrean aurkako efektuak eragiten dituzte. Aurkako efektu hauen larritasuna handiagoa izaten da epe luzeko tratamenduetan eta dosi altuetan. Arazo larriena euren efektu hipertentsiboa da. Horrek infartua edo garuneko istripu zerebrobaskularren arriskua handitzen baitu.
* Besteak:
  + AINEekin trataturiko pazieenteen %5ak azido azetilsalizilikoarekiko sentikorra den asma garatu dezakete.
  + Odol galerak eragin ditzakete.

AINE erabilienak:

* AZIDO AZETILSALIZIKOA ETA BERE DERIBATUAK
  + COX-1 eta COX-2-ren inhibitzaile itzulezina izatera askoz ere epe luzeagoan zehar mantentzen da bere efektua.
  + Aho bidetik edo bena bidetik eman daiteke.
  + Bere ezaugarri antiagreganteetara mugatzen da gaur egun, antiinflamatorio bezala beste AINE batzuek ordezkatu dute eta.

Aspirinak AINEek eragiten dituzten aurkako efektuak eragiteaz gain beste zenbait ere eragin ditzake:

**SALIZILISMOA**: akufenoak, bertigoa, hipoakusia eta batzuetan goragaleak eta botakak

**REYE-ren SINDROMEA:** Umeengan agertzen den gaixotasun arraroa, gibel entzefalopatia agertzen da.

Elkarrekintzak:

Aspirinak warfarina proteina plasmatikoetan dituen lotura guneetatik desplazatzen duenez azken horren efektua handitzea dakar.

Aspirinak antihipertentsiboen efektuan interferitzen du eta urikosurikoen (probenezida eta sulfinpirazona) efektuan ere uratoen iraizpena gutxiarazten baitu. Ezin daiteke hezueriaren tratamenduan erabili.

* PARAZETAMOLA
  + Parazetamola ez ohiko AINEa da ez baitu ezaugarri antiinflamatoriorik, hala ere, efektu analgesikoa eta antipiretikoa mantentzen ditu.
  + Aho bidez zurgapen ona du. Bena bidetik eta uzkiaren bitartez ere eman daiteke.
  + Indikazio terapeutikoen artean ultzera gastrikoa duten gaixoak, aspirinari alergia dioten haiek eta pertsona antikoagulantearen bitartez tratatua dagoenean aholkatzen da.
  + Dosi toxikoek hepatotoxikotasuna eragiten dute eta batzuetan hilzoriak gertatzen dira.
  + Kontua alkohola batera hartzearekin.
* COXIBak
  + Celecoxib, Rolecoxib, Etoricoxib. COX-2 arekiko selektiboak diren AINEetako batzuk dira.
  + Aurkako efektuak: burukominak, mareoak, azal exantemak eta likidoen erretentzioarengatik edema periferikoa.

1. **FARMAKO OPIOIDEAK**

Farmako opioide asko daude. Horietatik batzuk naturalak dira eta beste asko sintetikoak edo erdisintetikoak dira. Azken horiek famili desberdinetan sailkatzen dira:

* + Morfinaren eratorriak: diamorfina edo heroina, kodeina edo 3-metoximorfina eta oxikodona).
  + Sintetikoak:
    - Fenilpiperidinaren eratorriak: petidina edo meperidina, fentaniloa, etab.
    - Metadonaren seriekoak: Metadona
    - Bentzomorfanoaren seriea: pentazozina
    - Tebainaren eratorriak: buprenorfina, etorfina

Hiru hartzaile opioide mota daude

* + “nu” hartzailea
  + k hartzailea
  + d “delta” hartzailea

Hartzaile metabotropikoak dira eta Gi/o proteinetara lotzen dira. Horren ondorioz honako hau gertatzen da zelularen barne aldean:

* + Adenilato ziklasaren inhibizioa (↓AMPc) (m, d, k)
  + K+ erretenen irekialdia (m y d hartzaileak)
  + Ca2+ erretenen itxialdia (khartzaileak)

Horrek guztiak neuronaren inhibizioa eragiten du.

Efektuak:

* **Analgesia**. Morfinak ia min mota guztiak kentzen ditu. Salbuespena min neuropatikoa da. Horretaz gain, minak eragiten duen sufrimendu afektiboa arintzen du.
* **Arnas Depresioa**. m hartzaileen bitartez erraboileko arnas guneek CO2arekiko sentsibilitatea galduarazten du. → PCO2 ↑ → pH ↓ → Arnas azidosia. Horretaz gain opiazeoek efektu bronkokonstriktorea dute eta beraz, koadro klinikoa larritu daiteke.
* **Eztul aurkako efektua**. Morfinak erraboileko eztularen zentrua inhibitu egiten du.
* **Miosia**. Morfinak beginiaren uzkurketa eragiten du. Hipoxia larria denean midriasia gertatzen da.
* **Emesia**. Morfinak sarritan goragaleak eta botakak eragiten ditu. Erraboileko eremu kimiorrezeptorea kitzikatzen baitu.
* **Hesteetako mugimenduak gutxiarazten ditu** inhibizio neurogenoz eta tonua eta aurrerako mugimendurik eragiten ez duten uzkurketak areagotzen dituelako (espasmoak). Horretaz gain, urdaileko eta hesteetako jariakinak gutxiarazten ditu.
* **Euforia** (ongizate sentsazioa). Beldur eta antsietate sentsazioak desagertu egiten dira. Batzuetan disforia ager daiteke.
* **Ekintza neuroendokrinoak**: Morfinak GnRH y CRF askapena inhibitzen ditu eta horrek LH eta FSH jarioaren tamaina gutxiarazten du. Efektu honekiko tolerantzia laster garatzen denez hilerokoaren eraldaketak desagertu egiten dira denborarekin.
* **Ekintza konbultsibanteak**: Morfinaren dosi altuek hipokanpoko neuronen kitzikapenaren ondoriozko konbultsioak eragin ditzakete.
* Dosi altuekin jatorri bagaleko **bradikardia** eman daiteke, basodilatazio periferikoa eta **hipotentsioa** (histaminaren jarioaren ondorioz).
* **Urereterraren eta muskulu destrusorearen tonu muskularraren igoera eta baita bere uzkurketarenak,** baina aldiberean esfinter besikalaren tonua handitzen duenez gernu erretentzioa gerta daiteke.
* Morfinak umetokiaren lepoa erlajarazten du eta umetoki horren uzkurketen maiztasuna eta indarra gutxiarazten ditu. Ondorioz, Erditze prozesua luzatu egiten da.
* **Depresio inmunitarioa** makrofagoen ahalmen fagozitarioa gutxitzen baitu. Bestetik, interferoi askapena ere gutxitu egiten da. **Azal basodilatazioa** pruritoarekin eta histaminak eraginda izerdiketarekin ere.

Motak:

* **Agonista hutsak**: Aktibitate intrintseko maximoa duta: morfina, heroina, petidina, metadona, fentaniloa, sufentaniloa.
* **Agonista-Antagonista mixtoak:** Hartzaile bakarrean eragin beharrean hartzaile opioide gehiagotan eragiten dute. Normalean k agonistak eta m antagonista edo agonista partzial izaten dira: nalorfina, pentazozina, butorfanola eta nabulfina. Analgesia eragiten dute k hartzaileen bitartez eta m agonista bat dagoenean antagonista gisa jokatzen dute.
* **Agonista partzialak:** Aktibitate intrintseko bajuagoa dute: buprenorfina
* **Antagonista hutsak:** Ez dute aktibitate intrintsekorik. Naloxona eta naltrexona.

Morfinaren kontraindikazioak:

* Arnas depresioan
  + Birika edemean izan ezik. Kasu horietan edema gutxiarazten duelako eta disnea sentsazioa arintzen duelako.
* Haurdunaldian eta erditzean. Hezi hematoentzefalikoa zeharkatzen duenez umekian arnas depresioa eragin baitezake.
* Behazun kolikoetan Oddi esfinterraren hipertonia eragin dezake eta.
* Gibel gutxiegitasunean morfinaren metabolizazioa askoz ere motelagoa baita.

Min neuropatikoaren ttdua:

Farmako bakoitzaren aurrean pertsona bakoitzak edukiko duen sentikortasuna ezin da aurreikusi. Beraz, pertsona batean eraginkorra den farmako bat ez du beste pertsona batean zertan eraginik eduki beharrik.

Normalean erabiltzen diren farmakoen artean antidepresiboak ditugu (triziklikoak eta serotonina/noradrenalina berzurgapenaren inhibitzaileak), gabapentina eta pregabalina bezalako antiepileptikoak kaltzio erretenak inhibitzen baitituzte, karbamazepina (antiepileptikoa ere) trigeminoaren neuralgian eraginkorra izaten da, lidokaina nerbio periferikoen berezko deskargak inhibitzen baititu, etab.

Antidepresiboek min neuropatikoa inhibitzen badute NSZetik jaisten diren minaren inhibitzaile diren bide noradrenergikoak aktibatzen dituelako omen da. Hala ere, ezin dugu ahaztu sinpatikoak berak min neuropatikoa eragiteko gai dela.

Min neuropatikoa umeetan errazago gertatzen dela esatea ere garrantzitsua da. Azken finean, min neuropatikoaren fisiologian nerbioen hazkuntza faktoreek parte hartzen dutela uste da eta horiek umeen kasuan errazago ekoizten omen direla dirudi.