

# 1. GAIA: PSIKOFARMAKOLOGIARI SARRERA

## 1. FARMAKODINAMIKA:

1. Kontzeptua: → Zer aztertzen du? FARMAKOEN EKINTZA-MEKANISMO BOKIMIKO EDO MOLEKULARRA. FARMAKOEN EFEKTUAK ORGANO APARATU ETA SISTEMETAN (JOKABIDE-EFEKTUAK).

- Kontzeptua → Farmakoak ekintza-tokira heltzen direnean eta beren ekintza-mekanismoaren ondorioz, hainbat efektu sortzen dituzte. Efektu horiek bai terapeutikoak bai sekundarioak izan daitezke, eta farmakoaren kontzentrazioaren arabera izango dira.
- Aztertzen duena, non eragiten duen organismoan(garunean). Eta gero hor, zein hartzaille motan eragin behar duen. Farmakoaren eta hartzailleen arteko ekintza. Hartzailleak ez dira bakarrik neurona postsinaptikoan daudenak.
- Beste mekanismo batzuk: entzimen bitartez. Aldaketa zelularrak ekarriko ditu, non honen ostean jokabidean eragina izango duen. Denak aldaketa molekularra eragingo du.(ona edo txarra)
- Farmako baten efektua ikusteko zer egiten duen eta nola aztertzea.
- Farmakoa: Makromolekula bat da efektu biologikoak sortzen dituen.

2. Ekintza farmakologikoaren dianak edo helburuak:

**-Hartzaile farmakologikoak:** → Makromolekula bat efektu biologikoak sor ditzakeena. Farmakoarekin elkartzeko gai diren zelulako molekulak. Loturaren ondorioz, zelularen oinarriko jardura aldatzeko gai diren molekulak. Entzimak, mintzetako hartzailleak, zelula barruko hartzailleak, tentsio-mendeko erreten ionikoak, roteina garraiatzaileak, beste proteina batzuk, ADNa.

- Farmako gehienek espezifikoki eragiten dute itu edo diana farmakologikoekin. Hala ere, kasu batzuetan, farmakoaren efektuak haren ezaugarri fisiko-kimikoen ondorio dira: osmolaritatearen aldaketak, gorputzeko likidoen pH-aren aldaketak, kelazioa.
- Bi baldintza:
  - Elkarrekintzak efektua sortu behar du, ez badu efekturik ez da kontsideratzen hartzaille farmakologiko bat dela. Beraz, ez litzateke farmakoen helburu bat izango.
  - Baldintza bat falta

**-Nerbio-sistemako hartzaille farmakologikoak:**

- ADIERA HERTSIAN: Neuronaren mintzean dauden seinaleztatze-molekulak (proteinak): loien garraioan parte hartzen duten proteinak. Gai endogenoetarako (neurotransmisoreetarako) hartzaileak (sinapsian). Loturaren ondorioz, neuronaren jarduera aldatuko da. Entzimank askotan neurotransmisoreak suntsitzen dituzte, birxurgatzea ekiditzen.
- ADIERA ZABALEAN: Neuronaren kanpoan edo barruan dauden beste molekula batzuk ere hartzaile izango dira. Adib: entzimak Adib: entzimak. Loturaren ondorioz, neuronaren jarduera aldatuko da.
- Psikofarmakoek neuronaren funtzionamendua aldatuz (maila sinaptikoan nagusiki) jokatzten dute. Hartarako, neuronako molekulekin elkartu beharko dute, eta, ondoren, haien jarduera aldatu.
- Hartzailearekin elkartzean, neurotransmisoreen efektu berdina sortzen du. Hartzailearekin lotzean, efektua sortuko da, non hau aktibitatearen aldaketa izango den.
- Entzimek, sintetizatu edo suntsitu egiten dute. Proteina garraiatzaileak, serotoninaren inhibitzaile selektiboak. loien barruko proteinak.

### 3. Hartzaile farmakologikoak:

- 1. Sinapsiaren fisiologia:** E-Potentziala bukaera axonikoara heltzen denean (Ca sartzen da), mintzaren polarizazioa aldatzen da, besikula sinaptikoek mintzarekin egiten dute bat, eta neurotransmisoreak askatzen dituzte tarte sinaptikora. Neurotransmisoreak, tarte sinaptikoa gainditu, eta neurona postsinaptikoan dauden hartzaileekin elkartzen dira. Neurotransmisoreak hartzaile espezifiko batzuk dituzte, non segun eta zein hartzaileekin elkartzen diren, efektu bat edo beste sortuko duten. Farmako ezberdinak hartzaile ezberdinetarako. Sinapsiak milaka ematen dira aldi berean. (neurona postniaptikoan sartuko dira neurotransmisoreak)
  - a. Neurotransmisoreen inaktibazioa: beste jarduera sinaptiko bat gerta dadin, aurreko sinapsia amaitu egin behar da. Horretarako, hainbat mekanismo daude:
    - i. *Inaktibazio entzimatikoa* → Entzima espezifikoek neurotransmisorea suntsitzen dute, bai tarte sinaptikoan bai egitura presinaptikoan.
    - ii. *Birxurgapena* → Neurona presinaptikoak edo gliako zelulek. Neurotransmisorea, tarte sinaptikotik, egitura presinaptikora itzultzen da, garraiorako proteinei esker, edo gliako zeluletara pasatzen da.
    - iii. *Barreiadura* → Neurotransmisoreak, tarte sinaptikotik, aldeatarantz barreiatzen dira. (odolaren bidez esaterako)

\*Begiratu taulan: Neurotransmisore motak.

## 2. Hartzaille sinaptikoak: Hartzaillearen arabera efektu bat edo beste. Farmako espezifikoak hartzaille jakin batekin elkartzen dira.

\*Entzimek neurotransmisoreak sintetizatzen dituzte besikuletan sartu aurretik, badira farmakoak entzima hauek suntsitzen dituztenak neurotransmisore gutxio eratzeko.

\*Heterohartzailleak (hartzaille postsinaptikoa) eta Autohartzailleak (hartzaille presinaptikoak) daude. Azken hauek askatutako neurotransmisoreak berriz hartzen dituzte neuronaren jariatapena jeisteko mezua bidaliz.

i. Kokapenaren arabera: → Bi motatakoak: autohartzailleak eta heterohartzailleak.

1. *Presinaptikoa:* autohartzailleak (neuronak berak jariatutako neurotransmisorearekin elkartzean hartzaillea, bi modutan: jariatapen maila eten, hau da kaltzioa sartzea etetea) edo heterohartzailleak (alboan dagoen beste neurona batenak elkar eragitean). Barnean terminalak eta somatodendritikoak daude.

2. *Postsinaptikoa:* heterohartzailleak → Beti delako beste neurona baten neurotransmisorea.

ii. Transdukzio (informazioa transmititzeko modua) mekanismoaren arabera: → Mintzan zeharkatzen dutenak ioiak dira, eta ez neurotransmisoreak.

1. *Ionotropikoak:* hartzaillea eta erreten ionikoa estruktura berdinekoak. Ioiek zeharkatzen dute mintza. Hartzaille bakoitza erreten ioniko batera lotuta, ioi positibo (kitzikatzaileak) zein negatiboak (inhibitzaileak) izan litezke. Elkartzean, zabaltzen dira erreten ionikoak eta ondoren, *sodioa* eta *kaltzioa* badira, positiboa izango da, kitzikatzailea. *Kloroa* (inhibitzailean, PPSI) sartzean *potasioa* atera, beraz, barruan negatiboa geratzen da, inhibitzailea. Bakarrik zabaldu egiten du erretena.

2. *Metabotropikoak:* 1.mota→ hartzaillea eta erreten ionikoa ezberdinduta, gainera, G proteinari lotua dago. Neurotransmisorea hartzaillearekin lotu, beraz, hartzaillearen forma aldatzen da, ondorioz G proteinarekin enkajatzten du eta hau aktibatu egiten da. Ondoren, erretena zabalduko da, edo itxi (biak egin ditzake). Hau da efekturik azkarrena, bigarren mezularirik gabe. 2.mota→ Bigarren mezulariarekin (entzimak sortzen duena), neurotransmisorea (1. mezularia) hartzaillearekin elkartu, G proteina aktibatu eta adenil ziklasa entzima aktibatu, non honek bigarren mezularia sintetizatuko duen (AMP-ziklikoa), ATP molekulatik abiatuta, hau izango delarik

erretena ireki edo itxiko duena eta **aldaketa zelularrak** (proteina kinasa-A aktibatzen du) ere eman ditzakeena. Aldaketa zelularrean, entzimak aktibatzen dira, non hauek proteina erregulatzailerak diren. Hauek aktibatzean, geneen aktibitatea erregulatzen du, ondorioz, proteina berrien sintesia ematen da (hartzaile eta entzima gehiago sortzen dira, erreziklatzeko modua). **G proteina EZ da bigarren mezularia**. Efectua beranduago sortzen dute ionotropikoen aldean (10 egunera izan daiteke). Iraupena ere handiagoa da hauetan.

+DENBORAREN IRUDIA → Irudian, neurotransmisoreetan gertatzen den erantzun postsinaptikoa denboraren arabera adierazten da. Kontuan izan behar da sinapsi batean hartzaile mota ezberdinak egon daitezkeela, bai ionotropikoak bai metabotropikoak. Goitik hasita, akziorik berehalakoena erreten ionikoetan edo bigarren mezulariaren sintesian gertatzen da. Gero, geneen RNA-rako transkripziora daramatzaten zelula barneko entzimak aktibatzen dira. Horrek RNA-aren proteinetara itzultzera darama. Besteak beste, funtzio entzimatikoa betetzen duten proteinak ageri dira. Entzimak aktibatu eta gero, beren funtzio entzimatiak egun asko iraun dezakete.

+Ionotropikoekin efektu azkarrago ematen da baina metabotropikoetan efektuak gehiago irauten du.

### iii. Inhibitzaile entzimatiak:

- Jarduera entzimatikoa molekula bat beste bat bihurtzean datza. Hots, substratua produktu bihurtzen da. Entzimak substratuak espezifikoki elkartu dezakeen leku aktiboa du. Substratua leku aktiboarekin elkartzen da, eta produktu bihurtzen da. Farmako batzuk entzima-inhibitzaileak dira:
  1. *Atzeraezinak* → Sustratua (neurotransmisorea) eta inhibitzaile entzimatikoa. Biak entzimarekin lotzen dira. Betirako da hau (entzima suizidatu egiten da). Hau, neurotransmisore mailak handitzeko egiten dira. Depresioa tratatzeko erabil daitezke, baina entzimak ez du sekula funtzionatuko, beraz, gehiegi igo daitezke serotonina eta noradrenalina mailak, izan ere, soberan dagoena ezin dute kendu entzima hauek ez dutelako funtzionatzen. Gaur egun antidepresibo inhibitzaile atzeraezinak ez dira erabiltzen ondorio toxikoak dituelako. Entzima-molekula berriak beharko dira aktibitate entzimatikoa lortzeko.
  2. *Atzerakorrak* → Funtzionamendua berdina da, entzimak neurotransmisoreen lekua okupatu eta hau desplazatu egiten da. Lotu da entzimarekin, ez dagoelako neurotransmisore nahikoa (inaktibatuta geratzen da tenporalki), beraz, neurotransmisore

nahikoa dagoenean berriro aktibatzen da inhibitzailea desplazatuz. Alzheimerrean, azetilkolina gutxi dago. Atzerakorra den inhibitzaileak azetilkolina suntsitzeun entzima inaktibatzen.

iv. Espezifikotasun farmakologikoaren arabera: Dopaminergikoak, Noradrenergikoak, Serotoninergerikoak, Kolinergikoak...

HASTA AQUÍ CLASES PERDIDAS!!!! ESTUDIAR BIEN!!!!

### 3. Farmako-hartzaileen elkarrekintza:

#### 1. Afinitatea eta jarduera intrintsekoak:

- **Afinitatea** farmako eta hartzailearen (hartzaile lekuarekin zerikusia) adostasun estrukturalaren menpe dago. Afinitatea edukitzea ez da nahikoa efektu farmakologikoa sortzeko. Horretarako, loturaren ondoren, hartzailea aktibatzen eta jarduera biologikoa sortzeko gai izan behar du farmakoak. Gaitasun horren neurria jarduera intrintsekoak ematen digu.
- Farmakoak hartzailearekin lotzeko duen gaitasuna.
- **Neurotransmisorea**, agonista osoa da. **Afinitate handiena** duena. Zenbat hartzaileekin lotzen den ikusi behar da afinitatea ikusteko. Askorekin = Afinitate handia.
- Afina dena hartzaile kopuru gehiago hartuko dituen izango da.
- Efektua sortu behar da gero, eta honek zein eragin daukan begiratu efektuaren tamaina begiratzen da. Gehieneko efektua sortzen badu 0-1 tartean izango da.
  - Jarduera intrintsekoa 0 = efekturik EZ
  - Jarduera intrintsekoa 1 = efektu gehien.
- *Jarduera intrintsekoa* → Farmako-hartzaile konplexuan eraginkortasun biologikoaren neurria (efektua). Efektuaren tamaina neurtzen da.
- Dosi-erantzun kurbak → Azetilkolinak dosi gutxiago behar du gehieneko efektua sortzeko, beraz, **afinitate gehiago** dauka. Propionikolinak (familia bereko farmakoa) dosi gehiago beharko du efektu berdina sortzeko, beraz, ez da afina. Teorikoki da hau, organismoan ez du zertan horrela izan behar. *Jarduera intrintsekoa* **berdina** da.

#### 2. Agonistak-antagonistak:

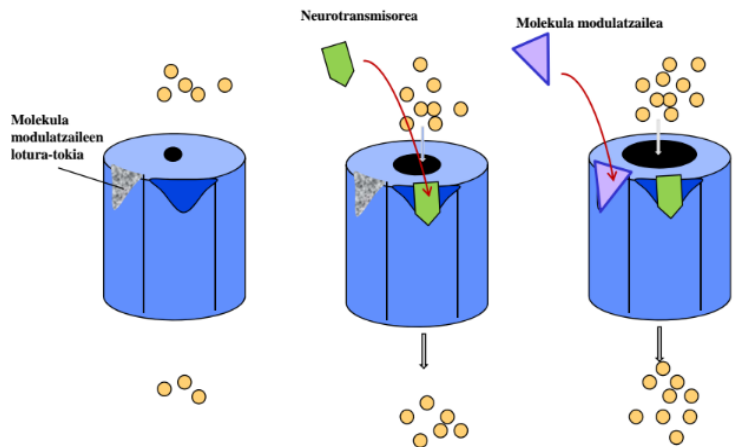
- **Agonistak** :

- Agonista osoa (erretena ireki): gehienezko efektua. Afinitate eta jarduera intrintseko maximoa. **1**
  - Agonista partzialak: erdia, jarduera intrintsekoa ez da **1** izango, **0,5** izango da. Agonista osoen antzeko ekintza, baina arinagoa.
  - Alderantzizkio agonista: agonista osoaren kontrakoa egiten du erretena ireki beharrean, itxi. **-1**
  - Alderantzizko agonista partzialak: farmakologikoki ez da erabiltzen, erdizka ixten du erretena, **-0,5**.
- **Antagonista** → Ez du ezer egiten (ez erretena itzi ez ireki) , blokeoa sortzen du. Agonistaren lana oztopatzen du, honi ez dio hartzailea hartzen uzten, **0**.  
+Funtzio bat du, esaterako heroina sobredosietan.  
+Farmako batzuk agonistak eta antagonistak izan daitezke, bi jarduerak egin ditzakete.  
+Badute hartzailearekin afinitatea baina ez dute jarduera intrintsekorik, agonistak oztopatu, blokeoa sortu.
  - **Agonista/Antagonistak**  
+Bi jarduerak dituen farmakoak (pertsonearen arabera)
  - Agonista partzialek, antagonista egiteko aukera ere badute. Batzuetan ez dio agonistari bere lana egiten uzten, oztopatu dezakete. Agonista partziala agonista- edo antagonista-funtzioetan dihardu, sinapsiko neurotransmisoreen kantitatearen arabera. Neurotransmisorearen aurrean, hala ere, antagonista gisa jokatzen du, neurotransmisoreari eta, beraz, agonismo osoari jokatzen uzten ez diolako.

**-Modulazaile alosterikoak**: erreten ionotropikoaren modulazio alosterikoa:

- Alosteriko = Beste toki batean egitea efektua, ez neurotransmisorean.
- Modulatzaile alosterikoa = Dauden efektuak modulatu dira, beren kabuz ez dute efekturik sortzen.
- Neurotransmisoreak bere lekua hartu eta bere efektua sortzen du (modulatzaile gabe).
- Modelatzailearekin, efektua handitu egiten da, non erretena zabaldu egiten duen ia guztiz. Ireki edo itxi egin dezakete, non ionotropikoetan normalean ireki egiten diren. Alkoholak egiten du hau normalean, GABA (inhibitu).
- Neurotransmisorea ez badago, ez dago efekturik. Modelatzailearen efektua egoteko honek aktibatu egon behar du.
- Positiboa → Agonistaren lana areagotzen du.
- Negatiboa → Fluoxetina sartzean, garraiatzaileak inhibitzen dira serotonina gehiago nahi delako (birkaptazioa oztopatuz). Kimikoki antagonista da, baina lortzen duena agonista funtzioa da, serotonina areagotzen duelako. ( serotonina gehio geratzen da tarte neuronalean, hartzaile postsinaptikoekin elkartzeko).
- MARRAZKIA → Ezkerrean, hartzailea ageri da, neurotransmisorerako lotura-tokiarekin eta molekula modulatzaileareko bigarren lotura-toki batekin. Neurotransmisoreak, agonista osoak, bere lotura-tokiarekin elkartzen bada, erreten ionikoa irekitzen du, irudiaren erdialdean erakusten den bezala. Modulatzaile alosterikoa bigarren lotura-tokiarekin

elkartzen bada neurotransmisorea berearekin elkartuta egonik gabe, horrek ez du efektu berezirik. Baina, neurotransmisorea jada bere lotura-tokiarekin elkartuta badago, modulatuzaile alosterikoa gehitzeak erreten ionikoak gehiago ireki daitezten eragiten du, agonista osoak bakarrik eragin dezakeen baino gehiago, eskuinean erakusten den bezala.



Erreten ionotropikoaren modulazio alosterikoa

**-Kimikoa vs funtzionala:** → Bukaerako efektua begiratu behar da jakiteko agonista edo antagonista den.

AGONISTAK/ANTAGONISTAK KIMIKOAK versus FUNTZIONALAK	
<p><b>Agonista kimikoa (osoa)</b></p> <p>Hartzailean neurotransmisorearen jarduera bera duen substantzia</p>	<p><b>Agonista funtzionala</b></p> <p>Funtzio jakin batean neurotransmisorearen efektu bera duen substantzia. Hainbat lekutan joka dezake.</p>
<p><b>Antagonista kimikoa (osoa)</b></p> <p>Hartzailean neurotransmisorearen ekintza blokeatzen duen substantzia</p> <p>Ez du jarduerarik blokeatzen duen elementuaren gainean.</p>	<p><b>Antagonista funtzionala</b></p> <p>Funtzio jakin batean neurotransmisorearen kontrako efektuak dituen substantzia. Hainbat lekutan joka dezake.</p>

AGONISTAK/ANTAGONISTAK KIMIKOAK versus FUNTZIONALAK	
<p>Agonista kimikoa</p> <p>Hartzaile postsinaptikoa D2</p>	<p>Agonista funtzionala</p> <p>Jarduera motorra areagotu</p>
<p>Agonista kimikoa</p> <p>Hartzaile presinaptikoa D2</p>	<p>Antagonista funtzionala</p> <p>Jarduera motorra gutxitu</p>

- **BIGARREN ESKEMA** → Agonismo/antagonismo kimikoaren eta agonismo/antagonismo funtzionalaren arteko desberdintasunaren adibidea irudikatzen da eskema horretan. D2 hartzaile dopaminergikoen agonista kimikoak hartzaile postsinaptiko eta presinaptikoetan joka dezake. Lehen kasuan, transmisio dopaminergikoa estimulatzen du, eta aktibatze motor handiagoa eragiten du; bigarren kasuan, transmisio dopaminergikoa eragozten du, eta, hala, aktibitate motorra gutxitzea eragiten du.
- Agonista kimikoa → **agonista funtzionala** da, *hartzaile postsinaptikora* lotzen denean eta hau kitzikatzen denean. **Antagonista funtzionala** izango da, presinaptikoan lotzen denean (kitzikatzen du) *autohartzaileetara* lotzen delako funtzionamendua etengo da, beraz, neurotransmisoreen jariatzea etengo edo gutxituko da.
- Antagonista kimikoa → antagonista funtzionala da, hartzaile postsinaptikora lotzen denean inhibitu egingo da. *Agonista funtzionala izango da...*

**-Hartzaileen erregulazioa:**

- **Desentsibilizazioa** → *Ez dago efekturik edo gutxitua* dago. Neuronek ez dute erantzuten. Gehiegizko estimulazio baten ondorioa da. Gehiegizko estimulazioa dagoenean, neuronek badauzkate mekanismoak gehiegizko aktibitate hori gutxitzeko. Farmako agonisten ekintzagatik gerta daiteke. Hartzaille kopurua (behera) edo konformazioa aldatzen da. Beraz, bi fenomeno ikusten dira:
  - Epe motzean: hartzaille postsinaptikoen konformazioa aldatzen da, forma aldatzen da, beraz neurotransmironek ezin dute berarekin lotu, hau epe motzera izaten da, izan ere, gero bere onera itzultzen dira. Modu bat da neurotransmisoreak gutxitzeko. ADB: tolerantzia
  - Epe luzean: batzuetan, nahiz eta konformazio hori aldatzen den, neurotransmisoreak ez dira tartetatik ibiltzen, beraz, hartzaille kopurua gutxitu egin behar da. → Beranzko erregulazioa
    - Adib: Kokaina (kontsumoa jarraitua denean), efektu bera egiteko gehio kontsumitu behar da.
- **Hipersentsibilizazioa** → Goranzko erregulazioa eman eta gero → Ohiko erantzuna gehiegizkoa denean. Estimulazio gutxituaren ondorioz ematen da. **Ez dago konformazio aldaketarik**. Gertatzen da, estimulazio gutxi dagoenean, neurona postsinaptikoak hartzaille gehiago sortzen ditu ahalik eta neurotransmisore gehiagorekin lotzeko. Farmako antagonisten ekintzagatik gertatu daiteke. Hartzaille kopurua (gora) edo konformazioa aldatzen da.
  - Adib: Antipsikotiko klasikoekin.
- **Hartzaillearen bizitza zikloa**(diapoko irudia) → Hartzailleak berritzen, aldatzen eta suntsitzen joaten dira, hau da, berregituratzen joaten dira, non egoera normalean oreka bat ematen den prozesu horretan. Nukleotik RNA, erribosomakin hartzailleak sortzen dira, erretikulu endoplasmatikokoan. Beren funtzioa egon ostean suntsitu lisosoma (entzima( bidez).
  - **Beheranzko erregulazioa**: hartzaille gehiago suntsitu berriak sortu baino. Sintesia mantsoago, azkartasun berdinarekin suntsitzen dira. Hartzaille kopurua jaisteko modu bat da. Prozesua desorekatzen da eta horrela lortzen da. Teorian, neurotransmisioaren sentsibilitatea txikiagotu ahal izango luke (desentsibilizazioa). Bestalde, hartzailleak, zenbait baldintzatan, gehiegi ere ekoitz daitezke. Hartzaillearen gehiegizko sintesiak edo ekoizpenak, neurotransmisioko sentikortasuna areagotzeaz gain, gaixotasuna ere sor dezake.
  - **Goranzko erregulazioa**: hipersentsibilizazioa honen ondorioz sortzen da. Hartzaille berrien sintesia oso azkarra da, beraz, normala dena baino askoz ere hartzaille gehiago ditugu. Gertatzen dena, neurotransmisore mailak igotzean, hartzaille eta neurotransmisorearen lotutaren erantzuna gehiegizkoa izatea, beraz, honek hipersentsibilizazioa sortzen du. Hau gertatzean farmakoaren dosia gutxitu behar da. Antipsikotikoak erabiltzean gertatzen da. Hipersentsibilitate hori sortzen dena, irrebersiblea da, nahiz eta farmakoa kendu.

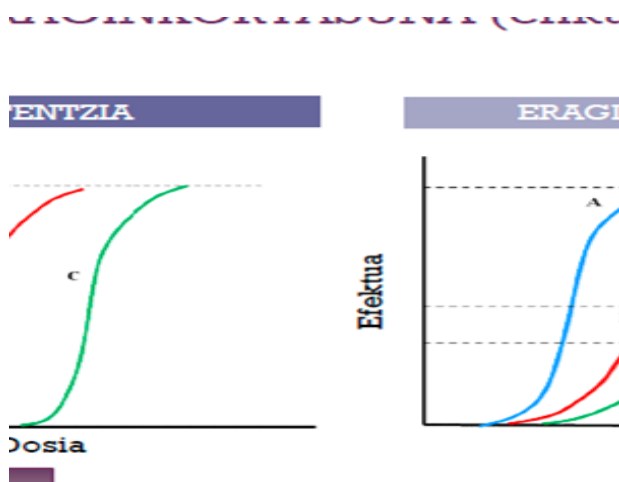


- Adib: Eskizofrenian, hipotesi dopaminergikoa.
  - Dopaminaren hiperaktibitatearen (bide1) ondorioz sintomak agertu. Antipsikotikoen bidez hartzaileak gutxitu. Baina zuzenak ez direnez, efektu sekundarioak (bide2) (mugimenduen alterazioa). Hipersensibilitatea gertatzen da 20 urte tratamenduarekin dagonean, irrebersiblea da.
- Farmakoen ekintza mekanismo batzuk:
  - Neurotransmisorearen sintesia areagotu → Prekurtsoreen kantitatea aregotuz. Dopaminaren adibidean, L-DOPA ematen da. L-DOPAK, dopamina sorraraztea eragingo du.
  - Barrera entzefalikoa pasatzeko neurotransmisorea bera eman beharrean, horren prekurtsorea emango da.

### 3. Farmako-hartzaileen elkarrekintza:

#### -Potentzia eta eraginkortasuna (efikazia):

- **Potentzia** → Ahalik eta dosi gutxien erabili efektu maximoa lortzeko. Gero eta dosi txikiagoa, potenteagoa da farmako hori. Efektu bat lortzeko (muturrekoa) behar den kantitatea.
- **Eraginkortasuna** → **Efikaza** izango da, nahi dugun efektua sortzen duenean. **Efizientea** izango da, eragina sortu denean baina ez guk nahi genuena. Erantzuna gero eta handiagoa izan, orduan eta eraginkorragoa izango da.



- **KURBA POTENTZIA (GRAFIKOA):** A da potenteena, dosi gutxiago behar duelako, beraz, hau erabiliko da. Bestalde, A farmakoa da afinena, efektu hori lortzeko behar dituen hartzaile kopuruarekin dosi gutxietan lortzen delako.

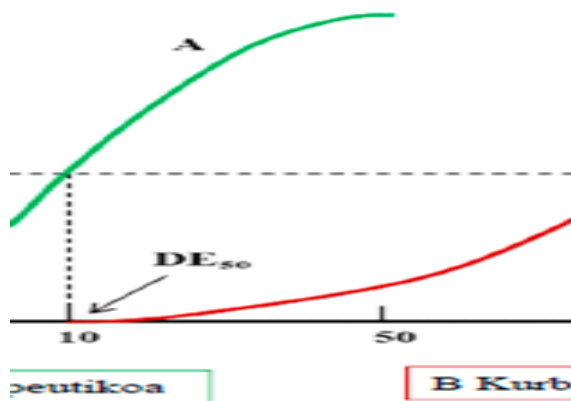
- **KURBA ERAGINKORTASUNA (GRAFIKOA):** nahiz eta dosia handitu, efektu maximoa ez da igaroko, beraz, efektu hori lortu nahi da.

- **DOSI-ERANTZUN KURBAK (GRAFIKOA):** B-C, dosi berdina baina eraginkortasun ezberdinekoak dira, hau da, B eraginkorragoa da. A da potenteena eta eraginkorrena.

- Nahi dugun efektua lortu nahi da ahalik eta dosi gutxienarekin.

#### -Indize terapeutikoa:

- Farmakoaren segurtasun neurria da. Neurri babeslea.
- Hau zenbat eta handio izan, tarte gehiago edo aukera gehiago dago efektu toxiko bat eman aurretik, beraz seguruagoa da.
- Ze tarte dagoen desiratutako efektutik, efektu toxikora.



● **GRAFIKOA:** A eta B farmako berdina dira. Ikusi nahi da farmakoaren segurtasun neurria. A (kurba terapeutikoa) B (kurba toxikoa). Kalkulatzen da efektu terapeutikoa, kalkulatu zenbat dosi behar den %50eko biztanlerian efektua egiteko. Kasu honetan, 10mg. %50ean efektu toxikoa lortzeko, berriz, 100mg-rekin emango da. Zatiketa bat egiten da hauen artean. Tarteko zenbakia gero eta handiagoa izan, farmakoa seguruagoa da (0-100 izango da tartea). Efektu toxiko eta eraginkorraren artean 10 eko tarte dago. Kasu honetan normalean 50

emango da, baina 60 etik gora ezingo litzateke, Hobeto izango zan norbaitei 40 kin ite badio efektua.

-Efektu toxikoa: kaltegarria edo aurkakoa

- **Dosiaren mendekoak:**
  - **Albo-efektuak:** efektu kolateralak. Inherentea da, efektu terapeutikoekin batera beti dator. Ekintza farmakologikoaren efektu zuzena izango litzateke. ADB: Antipsikotikoen hipersentsibilizazioa
  - **Bigarren mailako efektua:** farmako horrek egiten duenaren arabera beste zerbait sortu daiteke. Farmakoak sortzen duenaren ondorioz sortzen dira. ADB: Diuretikoak (pisa iteko) asko hartzen badira, presioa jaitsi egiten da eta hipotentsioa ekar lezake.
- **Dosiarekin loturarik ez: → Farmakoak ez du sortzen.**
  - **Efektu alergikoak** → Inmunitate-sistema aktibatzearen ondorio da.
  - **Efektu idiosinkratikoak:** norberarenak direnak. Norberaren aldakortasunaren mende dago.

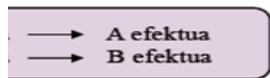
-Elkarrekintza farmakologikoak:

Bi edo farmako gehiago ematen direnean, haietako baten efektua edo guztiena aldatzen denean. Interakzio farmakozinetikoak ere gerta daitezke.

- Farmakoaren efektua handitzea (efektu terapeutikoak).
- Efektu toxikoa lortzea ( elkarrekintza farmakozinetikos, aspirina eta antikoagulantiakin, biak batera hemorragiak)
- Aurkako efektua → Lortu nahi dugunaren kontrakoa lortzea
  
- FARMAKOZINETIKOAK → Prozesu zinetikoen baten gainean gertatzen direnak dira hau da, ekintza-tokirainoko bidean: xurgatzean, banatzean, metabolizatzean edo ezabatzean. Farmakoaren maila plasmatikoa edo bioerabilgarritasuna aldatzen da (gora edo behera).
  
- FARMAKODINAMIKOAK → Hartzaillean (ekintza-tokian), hartzailleak aktibatuta ondorengo prozesuetan edo aurkako efektua duten sistema fisiologikoetan gertatzen dira. Farmakoaren ekintza farmakologikoa aldatzen da (gora edo behera).

■ Ondorioak (AZTERKETAN):

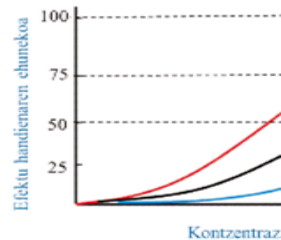
ak



:  
 $ua = A \text{ efektua} + B \text{ efektua}$

**ZEA (SINERGISMOA)**  
 $ua > A \text{ efektua} + B \text{ efektua}$

**NISMOA:**  
 $ua < A \text{ efektua} + B \text{ efektua}$



- Farmako batek sortzen duen efektua eta beste farmako batena batzen dira. Efektua bien batuketa. A+B

- Batuketak batzuetan farmako baten edo biren efektua areagotzen du, beraz areagotzea (edo sinergismoa) izango litzateke. Adibidez, hormonak.

- Antagonismoa, farmako baten edo biren efektuak gutxitzen direnean.

- Agonista partzialaren kasua.

**2. FARMAKOZINETIKA:**

1. FARMAKOZINETIKAREN KONTZEPTUA:

- Farmakozinetikak farmakoak organismoan nola pasatzen ikertzen du, denboraren eta emandako kantitatearen arabera. Azken finean, farmakoak nola sartzen diren (xurgatzea), nola mugitzen diren eta nora doazen (banaketa) eta, azkenik, nola irteten diren (ezabapena) aztertzen du. **Farmako batek ekintza toki desberdinetan duen kontzentrazio determinatzen dute prozesuak**

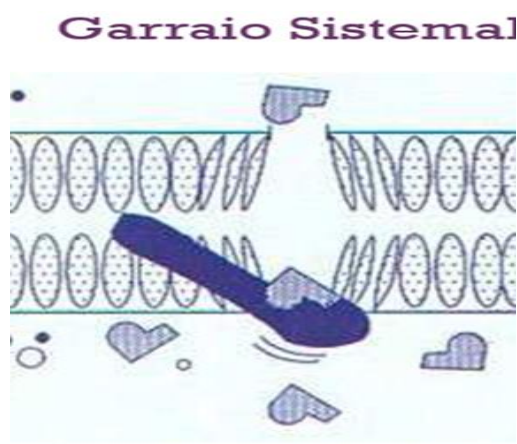
- Substantzia ezberdinen arteko interakzio ezberdinak ere aztertzen dira.
- Guztia hau ikertu behar da jakiteko noiz hartu hurrengo dosia, jakin behar dugu zenbat dagoen erabilgarri odolean, nola den egokiena ematea eta noiz ezabatzen den

## 2. XURGATZEA (nola sartzen da odol sistemara?):

- Pastila hartu, urdailan apurtu eta disolbatu, esteetatik gibelera pasa, non portzentaia suntsitzen den, eta soberan dagoena odolera pasatzen da. Xurgapen gehiena esteetan ematen da.
  - Garraio mekanismoak erabiltzen dituzte mintzetatik igarotzeko (lehenengo oztopoa).
  - Ez da berdina pastila edo iada txikitutakoa izatea. (Ad) Ibuprofeno pastilan edo espidifen.
- Farmakoa kanpotik odolera igarotzea. Farmakoak ez dira berdin xurgatzea. Batzuk ez badira ondo xurgatzen, beste modu batean sartu beharko genuke. (Ad) Odolera sartuz zuzenean

-Xurgatzea mugatzen duten faktoreak:

- **Zelularen garraio-sistemak:**



- **Barreiadura** egiten da, pasiboa da, ez dagoelako gastu energetikorik. Molekula oso txikiak dira igarotzen direnak.

- **Lagundutako barreiadura:** gradientearen alde, handiegiak, eta orduan laguntza,edo bide bat dut. (L-DOPAk adibidez hau erabiltzen du)

- Izaera lipidikoak diren molekulak dira hobereak mintza zeharkatzeko. Normalean farmakoak ez dira molekula txikiak, beraz, lipidikoak izatea interesatzen zaigu. Ez badago garraiatzaile nahikorik, farmakoa ez da xurgatuko. Izaera lipidikoa dutenak, mintzarekin fusionatu eta pasatu egiten dira.

- **Hartzaileek gidaturiko endozitosia:** intsulinak zelulak sartzeko hartzaileekin lotu, endozitosiaren bitartez barrura sartzen da, besikula puskatu eta bere efektua egingo du. Intsulinak ezin du hartzailerik gabe hau egin. Ikusi behar da farmako bakoitzak zein garraio bide erabili behar duen, hartzaileen arabera.

- **Farmakoen ezaugarriak:**

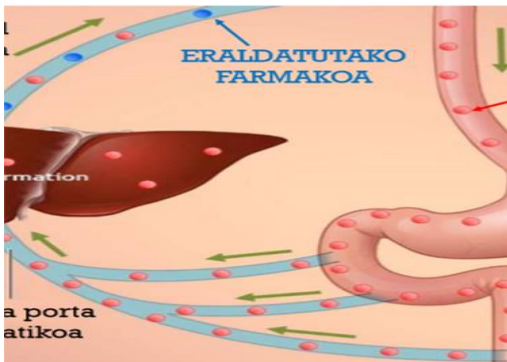
- **Kontzentrazioa** → Handiak direnean, farmakoa barruan ez dagoenean, azkarrago pasatzen da. Gradientearen kontzentrazioa berdintzean, xurgapena jaisten joaten da. Hasieran oso azkar pasatzen da baina berdintzen denean farmakoa mantxoago joango da. Radiantaren alde joango da. Baina gero eta radiantea berdintzen doan einean mantsoagoa joango da.

- **Tamaina** → Molekula gero eta txikiagoa, azkarrago igaroko dute mintza. Barreiadura azkarrago emango da. Molekula handiak garraiatzaileak behar dute. Eta hauek azkarrago xurgatuko dituzte garraiatzaile hori aktiboa baldin bada.
- **Lipodisolbagarritasuna** → Lipidikoak direnak ez dute arazorik mintza igarotzeko. Gainera, ez dute garraio sistemarik behar, beraz, ez dute limitazio hori. Farmako gehiago xurgatuko da. Farmakoak continnum batean daude, hidrodisolbagarriak (oso maila txikian, bestela ez litzateke urdailean disolbatuko)) → lipodisolbagarriak. HOBEKIEN XURGATZEN DIRENAK.
- **Ionizazio maila** → Elektrikoki kargatuak dauden edo ez. Ionizaturik EZ daudenak, errazago igaroko dira. Hau ere continuum bat da. Ionizatuak igarotzea zailagoa izango da. Egoera neutro batean ionizatua ez daudenak bakarrik pasatuko dira. Urdailaren PH-aren arabera, azidoa bada ionizatutako kantitate gutxi batek ere psatuko dira.
- Garraio sistema → Zeluletan daudenak.
- **Emateko bideak:**
  - **Enterala**(ahozkoa) → Sistema digestibotik pasatzen den bidea. (KOMENIGARRIENA)
    - Abantailak:
      - Erraza eta eroso. Pazienteak bere kabuz hartzen du, arazoa izan daiteke.
      - Merkeagoa da.
      - Emateko formetako aukera: segun eta zer daukagun gustokoago (sobre edo pastilla, adibidez).
    - Desabantailak:
      - Dosi handitan disolbagarritasun txikia.(Parte handi bat txunditu egiten delako)
      - *Metabolismoaren lehen txandako efektua*: hartzen den farmakoen portzentai handi bat suntsitua izango da eta ezingo da erabili, beraz, gehiago hartu beharko da.
      - Urdailean dagoen janariarekin interakzioa: bi modutara:
        - Komenigarriena dena ahalik eta azkarren pasatzera esteetara, urdailetik ahalik eta azkarren kentzea. Beraz, ez jatea komeni da.Baina kaltea egiten dizu.
        - Janariarekin mantxoagoa igarotzen da farmakoa, ez gainera, entzima batzuk daudenez suntsitu egiten dute portzentai handia, horrela gutxiago pasatuz odolera. Efektua egiteko

denbora gehiago pasatzen da eta gainera, dosi txikiagoa igarotzen da. Adibidez, intsulina ezin da ahoz hartu, denborarekin suntsitu egiten delako gibelean.

- Komenigarriena beraz, azkar digenitzen den batekin digeritzea. Efectu negatiboak egon daitezke eta kasu horietan beste modu batera eman behar izaten da. Hala ere, ahal baldin bada printzipioz ahoz eman behar da.
- Era solidoan ezin da eman konorte gabeko pertsoneri.

o bideak: **ENTERALA** (ah) Lehen txandako efektua



o *Lehen txandako efektua*  
 → Irentsi, urdailera joan (disolbatu) eta mintza pasa eta esteetara iristen da farmakoa. Farmakoa, gibelera joaten da, non honek entzimak dituen (portzentai bat suntsituz, farmakoa eraldatu) eta metabolizatu daiteke, aktibo zein inaktibo. Beraz, parte bat suntsitu eta metabolito bat bihurtzen da (ez du efekturik egingo). Oso hidrosolubleak dira eta ionizatuak dira. Gibelak, bilisaren bitartez ere zuzenean bota egiten du farmakoa, alegia parte bat ez da odolera pasatzen; hau da, parte bat pasako da, beste bat eraldatua izango da eta beste bat bota egingo da (kaka eta pixa). Bihotzera joaten da, biriketara eta gero banaketa hasiko da.

- **Parentala** → Injekzioak. Ahozkoak ez diren bideak. Garraiatzailea (jeringilla) eta garraio giroa (zerekin disolbatzen den farmakoa → Suero fisiologikoa, antipsikotikoetan olio moduko bat).

■ **Bena barnekoa:**

- Abantailak: erantzun bizkorra du eta lehen txandako efektua saihesten du.
- Desabantailak: hala ere, bizkortasun horrek baditu bere desabantailak, hau da, ekintza oso modu bestialean ematen da. Eta esterilizazioa garai batean.

■ **Muskulu barnekoa:**

- Abantailak: lehen txandako efekturik ez. Xurgatzea motela da, baina dena ematen da. Muskulan dago eta ez da dena batera pasako odolera, mantsoago igaroko da. **Depot injekzioak:** suspentsio oliotsuko farmako baten muskulu barneko



injekzioari esker, farmakoaren askatze graduala gerta daiteke, hainbat egunetan zehar. Prestakin horri esker, hainbat egunetako edo astetako medikazioa dosi bakarrean har daiteke; hauek erabiltzen dira pazienteak txintxoak ez direnean medizinak hartzeko. Hartzeko moduarekin jokatu daiteke.

- Desabantailak: mina ematen du, narriadurak...
- **Larruazalpekoa:**
  - Abantailak: lehen txandako efektua saihesten du. Xurgatze motela baina osoa.
  - Desabantailak: narriadura eman daiteke eta mingarria.
- **Peritoneo barnekoa:** gehienetan animalietan.

### farmakoaren odol-mailak denboraren ezaugarriak emateko bidearen arabera



arabera dena ez erabiltzea.

○ **Emateko bideak** (GRAFIKOA) → Bena barnekoak emango du kantitate gehiena. Lauak dosi berdina badute, ahozko bidea aukeratuko genuke emateko. Izan ere, denbora gehiagoan irauten du efektuak.

○ **Bioerabilgarritasuna** → Erabilgarria da odolera iristen den kantitatea, hau da, erabili dezakeena, gehiago ez. Hala ere, banaketaren

- Kantitatearen arabera → Bena barrutik dena erabilgarri; ahoz, ez dakigu. Gero eta dosi gutxiago hobeto erabiltzea. Emandako dosiaren zein ehuneko iristen den odolera. Neurria: % 0 - % 100.
  - Bena barneko ematearen kasuan % 100.
  - Ahozko ematearen kasuan: zirkulazio sistemikora iritsi aurretik, gibeletik pasatzen da, eta ehuneko bat metabolizatu egingo da.
- Abiadura → Zenbat denbora pasatu behar den erabilgarri izateko. Horrela estimatuko da efektua noiz hasiko den ikustea.
- **GRAFIKOA** → Bena barnekoak abiadura handiagoa kontzentrazio maximoa lortzeko, ahozkoak denbora gehiago pasatzen du. Egokiena, B da (ahozkoa), izan ere gehiago irauten du efektu terapeutikoak. Hoberena, ahalik eta

denbora gehien ematea efektu terapeutikoa. Bena-bidekoa (A) azkar ematen da efektua, baina 2 orduz dago efektu toxikoekin eta 4 ordu efektu terapeutikoekin baina tarteka. Segun zertarako nahi dugun, bata edo bestea erabili beharko genuke.

- GRAFIKO TXIKIAK → Konprimidoak hobeak dira, denbora gehiagoan ematen duelako efektua. Grafiko horretan dauden farmako guztiak ahozko bidezkoak dira.

- Beste bide batzuk: → Ez dute sistema digestiboa erabiltzen. GAUR EGUN PARENTERALAK KONTSIDERATZEN DIRA.

- Arnasa: anestesiak
- Mihatzeak: intsulina
- Ondoestekoa, rektala.

### 3. BANAKETA:

AKO KAPITAREAN ZAU DAT BAKATIK NEIQUKO O LO.

**ETA ALDATZEN DUTEN FAKTOREAK**  
 a baldintzatzen zuten berdinak.  
 tiko baskularizazioa  
 , proteinekiko lotura  
 a).  
 -bolumena.  
 ta.  
 xua, etab.



- Odol zirkulaziotik garunera iritsi eta hartzaileekin lotu efektua sortzeko. Farmakoa banatzen joaten da. Nahiz eta erabilgarri egon irentsitako %80a, ez du esan nahi dena erabiliko den.

### BANAKETA ALDATZE DUTEN FAKTOREAK:

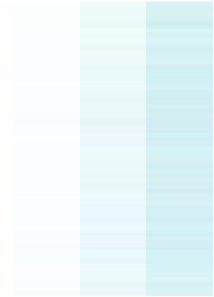
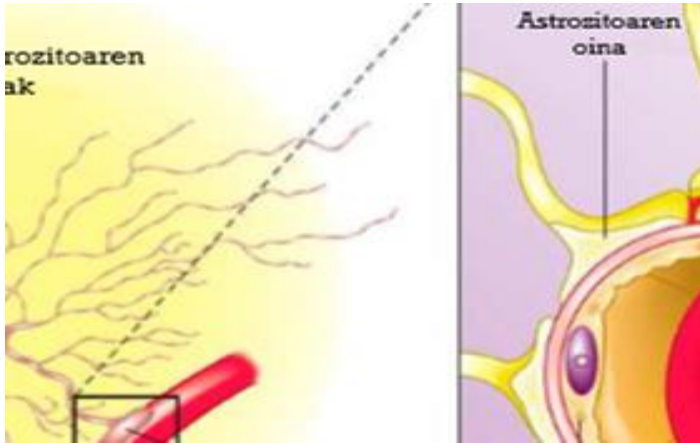
- Xurgatzea baldintzatzen

zuten berdinak.

- **Organoetako baskularizazioa** → Garunak ez dauka arazorik, beraz, gero eta odol maila gehiago pasa organotik, gero eta farmako gehiago banatuko da. Garrantzitsua da.
- **Plasmako proteinekiko lotura** (albumina, marrazkian horia den borobiltzoa) → Farmakoa odolera iristean, ez dago dena libre. Farmakoa garraiatua ere izan behar da, beraz, plasma proteinak dauzkagu. Banaketarako beharrezkoa da hau. Loturak puskatzen joaten dira, non efektua sortuko duen. Lotura dagoenean ez dago aktibo, askatutakoan ematen du efektua. Ezin da eliminatua izan ere ez, beraz, erreserbak izan daitezke. Odolean libre dagoena banatuko da, lotutakoa ez.



- **Banaketa bolumena** → Zenbat bolumen banatzen den, ez da dena banatzen. Interesatzen zaigu, banaketa bolumena handia izaten, ahalik eta gehien banatzea alegia.
- **Ehun mota** → Hartzailearen eta likidoaren arabera. beren izaeratik, badaude ehunak farmakoak denbora gehiagoz atxikitzen dituztenak. Adibidez, ehun adiposoak esteroide-izaerako anestesikoak atxikitzen ditu. Garrantzitsua.
- **Adina eta sexua** → Adinak aurrera egin ahala, bolumen gutxiago dugu farmakoa hartzeko. Emakumeek ere likido gutxiago. Farmako bolumen gehiena banatu behar da.
- **HESI HEMATOENTZEFALIKOA**: → Garunaren kasuan.
  - Hesi hematoentzefalikoa farmakoa edo hainbat substantzia garunera iristea galarazten duen iragazki eraginkorra da; hala ere, badaude hura gainditzea errazten duten estrategiak. Adibidez, hesia gainditzea posible egiten duten ezaugarri fisiko-kimikoak (lipodisolbagarritasuna, garraio aktiboarekiko afinitatea, eta abar) dituzten farmakoak diseinatzea.
  - Odol-hodien eta likido zefalorrakideoaren artean kokaturik dauden mintzen hesia, bakterioak eta toxinak iragaitea galarazten duena.
  - Ezaugarriak: mintzak dira, non odol kapilar bat eta astrozitoak dituzten itsatsiak. Bakterioak eta toxinak iragaitea galarazten du.
  - Hesi hematoentzefalikoa gainditzeko hainbat bide:
    - Prekurtsoren administrazioa (L-DOPA)
    - Likido entzefalorrakideoan sartu.
    - Permea bilaketa maila handitzea.
    - Hesiaren ezaugarriak kontutan izan, drogaren diseinua egin.

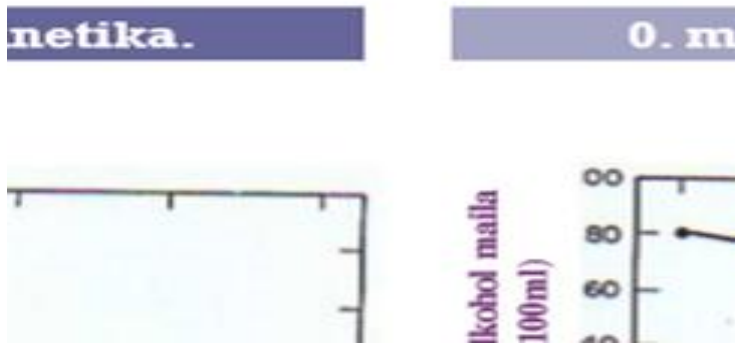


- *MARRAZKIAK* → *Odol hodi normaleetatik, farmakoak ondo igarotzen dira, baina NSZ-ko odol hodietatik ez dira berdin igarotzen.*

#### 4. EZABAKETA:

- Gorputz kanporaketa. Farmakoa ezabatzeko, aurretik, eraldatu, metabolismoan gertatzen diren erreakzio kimikoen bitartez, eta, gero, iraitzi egin behar da. Zenbat denbora pasatzen den administratu dugunetik, odolera iritsi arte eta gero zenbat denboratan desegiten den.
- **Eraldaketa** → Farmakoa eraldatua denean, aktiboa edo inaktiboa izan daiteke, gehienetan inaktiboa izango da. Metabolismoa gibelean gertatzen da, non eraldatu egiten den iraiketa errazago egin dadin. Sistema entzimatiakoak (zitokromo P450)
- Farmako bakoitzak familia bat du, baina batzuetan interakzioak egoten dira, beraz, dosi kopurua ajustatu behar da. (Ad) Antipsikotikoa eta entzima: entzimak antipsikotikoak suntsitzen ditu, erretzen badugu, entzima maila handitzen da, beraz, antipsikotiko gehiago suntsitzen da. Beraz, antipsikotikoa hartzen bada, eta erretzen bada, dosi altuagoa hartuko da. Erretzeari uztean, dosia gutxitu behar da.
- **Iraizpena** → Giltzurrunak, adinarekin arazotsua gibelak ez du berdin funtzionatzen, beraz, odolera farmako kantitate gehiago iristen da, beraz, 60 urtetik gorakoentzako dosi txikiagoak izaten dira. Gibelak polarrak (ionizatuak) eta hidrodisolbagarriak sortzen ditu.
- Farmakoaren batez besteko bizitza (erdibizitza):

- Kanporaketa zinetiko bi mota: 1. ordenekoa eta 0 ordenekoa. Interesatzen zaigu 1 ordenekoa izatea, 0 ordenekoa kalkulazina delako. Erdia kentzen joaten da denboran zehar (Ad) 4 orduz edo 30 minutuz.



- Xurgatu eta denbora gutxira iraizpena ematen da. Intresatzen zaigu, noiz iristen den intentsitate batera eta zenbat denbora irauten duen. Saiatu behar da, konstante mantentzea, erdibizitza mantentzeko balio du. Farmakoa egotea erabilgarri segurtasun batekin eta efektu toxikorik gabe. Efektu terapeutikoa egotea. Xurgapena eta eliminazioaren arteko oreka da oso garrantzitsua.

● METABOLISMOA ALDATZEN DUTEN FAKTOREAK:

- Espeziea → Animaliek eta gizakien portaera ezberdina.
- Adina → Gaztea denean, baliteke entzima gutxiago edukitzea suntsitzeko farmakoa. Haur batek dena xurgatu lezake suntsitu gabe, beraz, efektu toxikoa izango genuke, beraz, dosi gutxiago behar du.
- Polimorfismo genetikoak → Pertsona batzuk entzima gehiago, beste batzuk gutxiago. (Ad) laktosari intolerantea.
- Farmakologikoak:
  - Metabolismoa areagotu: asko suntsitu, beraz ez du hainbeste xurgatzen eta ez da efekturik ematen.
  - Metabolismoa moteldu: asko xurgatu ez delako xurgatzen, beraz efektu toxikoetara eraman.
  - Alkoholaren parte bat xurgatu eta beste bat suntsitu. Suntsitzean, efektu toxikoa sortu azitaldeidoa sortuz. Disulfirama, azitaldeidoaren sustratua da, non lehia egiten duten. Hau entziarekin lotu eta ez dago entzimarik suntsitzeko, beraz, azitaldeidoa metatzen da eta efektu toxikoa egiten du. Modu bat da ez edateko, gero gaizki sentituko delako. Hasieran ematen da.

**AKOZINETIKAOK**

tokirainoko bidean  
n dira.

aren maila  
koa edo  
lgarritasuna aldatzen  
lo ↓)

**FARMAKODI**

- Ekintza-mekan gertatzen da.
- Hartzailleetan ( hartzailleak akt prozesuetan ec efektua duten : fisiologikoetan
- Farmakoaren e

## **2. GAIA: ANTIPSIKOTIKOAK, ANTIDEPRESIBOAK ETA ANIMO-EGOERAREN OREKATZAILEAK**

### **1. ANTIPSIKOTIKOAK:**

#### **1. SARRERA:**

Klorpromazina izan zen lehen agente psikotropikoa. Hasiera batean, ebakuntza kirurgikoek sortzen zuten antsietatearen kontra erabiltzen zen, baita antihistaminiko gisa ere (Laborit, 1933).

Geroago, Delayk eta Deniker-ek (1952), haren efektuak ikusiz, eskizofreniaren tratamendurako proposatu zuten klorpromazina. Horri buruzko lehen lana 1952an argitaratu zuten.

Psikiatriarako, aurrerapen handia izan zen psikofarmakoen erabilera; ordu arte, gaixoak giltzapeturik egoteaz gain, TEK eta koma intsulinikoak erabiltzen baitziren tratamendu gisa. Klorpromazinaren erabilerari esker, gaixoak gizarteratu eta lan-mundura atera zitezkeen.

- Antipsikotikoak garunaren zonalde askotara iristen dira eta beste sistema batzuen modulazioa egiten du. Edozein lekuetan daude eta oso neurona luzeak dira.
- Sintoma positiboak tratatzen ditu.
- Historia eta terminologia:

Hasieran, eskizofreniaren tratamendurako erabiltzen ziren farmakoei neuroleptiko izena eman zitzaien, neurolepsia sortzen zutelako esperimenduetan erabilitako animalien eta gizakiaren ere antzeko sintomak sorrarazten zituztelako. Neuroleptikoak beste talde zabalago baten barruan sailkatzen dira, Psikoleptikoen taldean, honela:

- Neuroleptikoak: lasaigarri nagusiak dira. (lehen horrela deitzen zitzaion antipsikotikoei)
- Antsiolitikoak: lasaigarri arinak dira.

Gaur egun, antipsikotiko deitzen zaie, sintoma psikotikoen tratamendurako erabiltzen direlako; hau da, eskizofrenian, zein beste edozein nahaste psikiatrikotan azaltzen diren sintoma psikotikoak tratatzeko.

Psikosia: zenbait nahaste psikiatrikoki loturik joan daitekeen sintoma multzoa edo sindromea da. Haluzinazioak, liluraldiak (ilusioak), behintzat, azaltzen dira. Gehienetan, sintoma horiekin batera, hizkera desantolatua, jokabide desantolatua eta errealitatearen distortsioa azaltzen da.

- Sintoma positiboak tratatzen ditu.

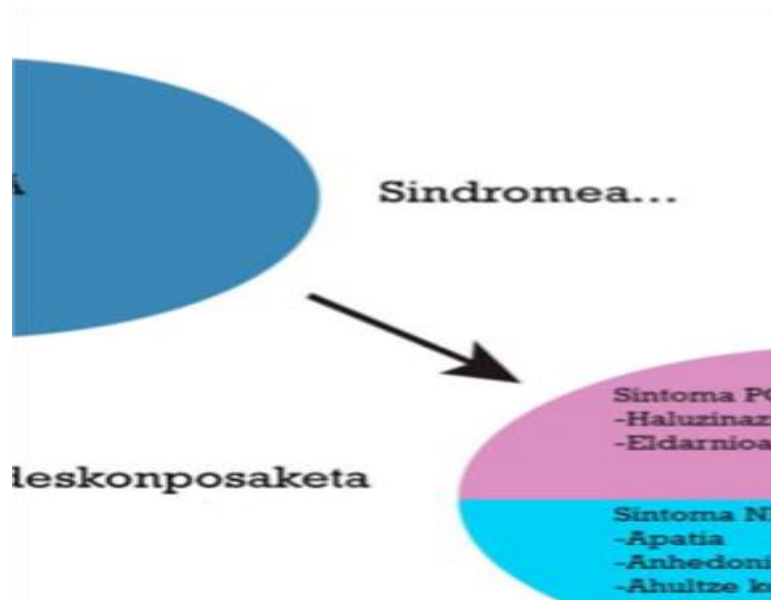
- Neuroleptikoak → Orain ez da erabiltzen, antipsikotikoari egiten dio erreferentzia.
- Antipsikotikoak → Sintoma positiboak tratatzen dituelako da eraginkorra.

## **2. ANTIPSIKOTIKOEN ERABILERA KLINIKOA:**

- ❖ ESKIZOFRENIA
- ❖ PSIKOSIAREKIN BATERA DOAZEN NAHASTE AFEKTIBOAK
- ❖ HUNTINGTON KOREA
- ❖ GILLES DE LA TOURETTE SINDROMEAK
- ❖ JOKABIDE AGRESIBOAK
- ❖ ALZHEIMERRAREN SINTOMA BATZUK
- ❖ ZAHARTZAROKO ELDARNIOAK ETA HALUZINAZIOAK
- ❖ PSIKOSI MANIAKO-DEPRESIBOAK: SINTOMA MANIAKOAK ETA ILUSIOAK
- ❖ ANTIEMETIKO GISA
- ❖ AUTISMOA: ZENBAIT KASUTAN, SINTOMA BATZUETARAKO
- ❖ NOK (NAHASTE OBSESIBO-KONPULTSIBOAK)

## **3. ESKIZOFRENIAREN DIMENTSIOAK:**

- Interesatzen zaizkigu: sintoma positibo (aluzinazioak, eldarnioak) zein negatiboak (axolagabetasuna, pentsamendu geldoak). Farmakologiak SINTOMAK tratzen ditu. Eboluzioa eta garapena pertsona batetik bestera aldatu daiteke. Sintomaren bideak jakinda, jakingo dugu ze farmako erabili. Hori gaur egun egiten dute farmako atipikoak.



#### **4. ANTIPSİKOTIKOEN SAILKAPENA:**

- **ANTIPSİKOTIKO KLASIKOAK** → Efektu farmakologikoak. Epe motzera agertzen dira, non gero desagertzen diren. Eskizofreniaren tratamendurako eraginkor agertu ziren lehen farmakoak dira. 1970an onartu zen hartzaile dopaminergiko D2ak blokeatzeko gaitasuna zela neurolepikoen propietate antipsikotikoaren erantzule. Ekintza hori eraginkortasun antipsikotikoaren erantzule izateaz gain, efektu sekundario kaltegarri gehienek arrazoia da.
- **ANTIPSİKOTIKO ATIPIKOAK** → Klinikoki efektu estrapiramidal gutxi sortzen dutelako eta sintoma negatiboak tratatzeko konbentzionalak baino eraginkorragoak direlako. Atipikoen propietate farmakologikoak ere desberdinak dira.

#### **-ANTIPSİKOTIKO KLASIKOAK:**

##### *-Efektu farmakologikoak:*

- **Efektu antipsikotikoa:** Antipsikotiko konbentzionalak sintoma positiboak gutxitzen dituzte, batez ere. Efektu terapeutikoa azaltzeko, zenbait egun behar dira, eta ez dira sintoma guztiak batera gutxitzen edo desagertzen.
- **Efektu lasaigarria:** Tratamenduaren hasieran ikusten da, eta, gero, gutxituz doa. Ez da efektu antipsikotikoaren erantzulea. Egoera batzuetan, efektu desiragarria izaten da, agerraldiak edo krisialdiak aztoramenarekin eta agresibitatearekin batera azaltzen direnean, hain zuzen ere.
- **Efektu antsiolitikoa:** Psikosiarekin loturiko antsietatearen tratamendurako egokia, baina ez antsietateak eragindako nahasteen tratamendurako.
- **Ataraxia:** Axolagabetasun-egoera, non kemena eta ekimena gutxituta azaltzen baitira. Adierazgarritasun afektiboaren eza. Eskizofreniaren sintoma negatiboaren antzekoak.
- **Efektu motorrak:** Antipsikotikoek sorrarazten dituzten mugimendu azinetikoak eta hiperzinetikoak; sintoma estrapiramidal deitzen zaie. **EZ DIRA DESIRATZEN EFEKTU HAUEK.**
  - Akutuak: tratamendua hasi eta denbora laburrean azaldu daitezke.
    - Parkinson eritasunaren antzeko sintomak eragiten dituzte antipsikotikoek. Sindrome azinetikoa da, eta muskuluen zurruntasuna, dardarak eta mugimendu geldoak ager daitezke, besteak beste. Batzuetan, tratamendua luzatzean, tolerantzia gertatzen da erreakzio horiekiko.
    - Akatisia: egonezinaren sentimendu subjektiboa. Pazienteek diote nekea eta mina sumatzen dutela, baina ezin dute mina kokatu.
    - Distonia: muskuluen nahigabeko uzkurdurak, aurpegikoak, lepokoak, mihikoak eta begikoak, batez ere, baina gorputzeko beste

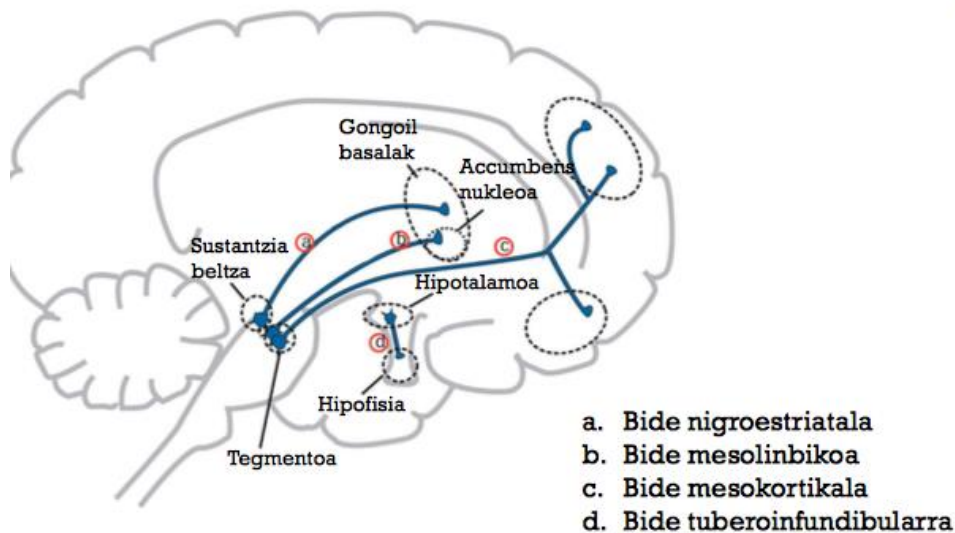
muskuluetako uzkurdurak ere gerta daitezke batzuetan. Sarritan, tratamendua luzatzean, tolerantzia gertatzen da erreakzio horiekiko.

Berandukoak: tratamendua 6 hilabete hilabete edo gehiago gehiago luzatzean luzatzean ager daitezke daitezke. Diszinesia berantiar izeneko mugimendu hiperzinetikoak: keinuak, mihi eta ezpainetako mugimendu errepikatuak (hurrupatze-mugimendua), murtxikatzeko mugimenduak, baita gorputz-adarreko eta -enborreko bihurtura-mugimenduak ere. Ez dago sintoma horiek sendatzeko tratamendu egokirik. Erreakzio motor horiek azaltzea hainbat faktoreren menpe dago; besteak beste, erabilitako farmakoaren, dosiaren eta subjektuaren menpe.

- **Efektu endokrinoak:** Hiperprolaktinemia, hau da, prolaktinak odolean duen kontzentrazioa handitzea, beraz honek sortzen du tititik esnea ateratzea..
- **Sindrome neuroleptiko gaiztoa:** EZ DA OHIKOA. Sukarra, muskuluen zurruntasuna, hipertentsioa, izerdia eta kontzientzia galtzea dira lehen adierazle, baina, segidan, bihotz-hutsegitea, arnas eta giltzurrun- gutxiegitasun larria ager daiteke, eta, azkenik, heriotza.

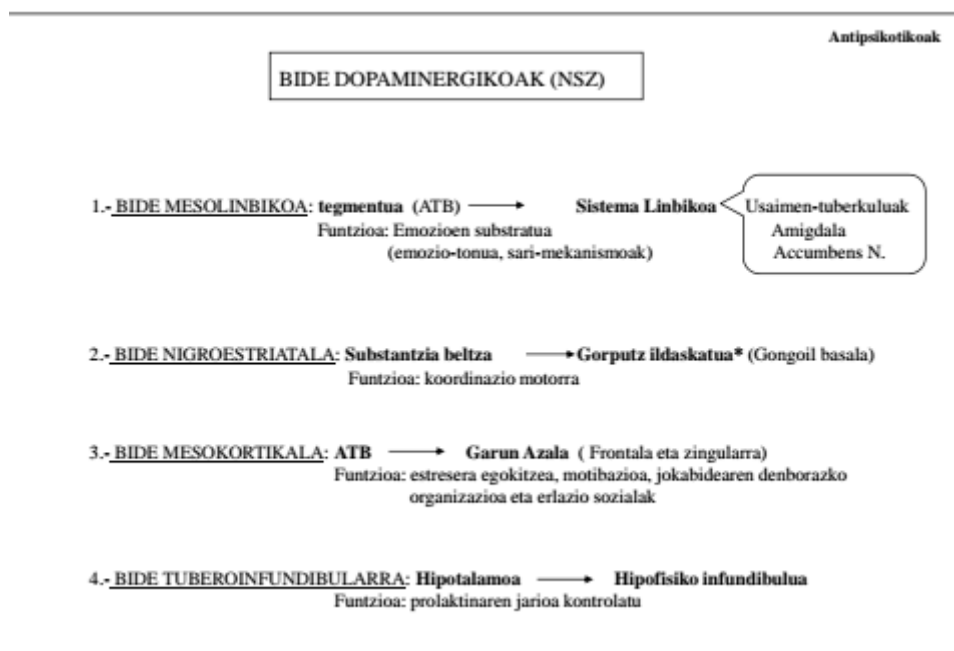
-Bide dopaminergikoak NSZ-een: (4 BIDE)

### BIDE DOPAMINERGIKOAK NSZ-een



- Bide nigroestriatala:** Ondo funtzionatzen du eskizofrenia duen pertsona batean (baina farmakoa sartuz gero okertu egingo zen bide hau) MUGIMENDUEN KONTROLA
- Bide mesolinbikoa:** Arazoak daude sintoma positiboen eragilea. Gehiegizkoa baldin bada eldarnioak eta aluzinazioak azaldu.
- Bide mesokortikala:** Mesentzefalotik kortexera. Gutxitua egon daiteke baina ez beti. Baina arrazoi honengatik gerta daiteke erantzun negatiboak prolongatzea.

- d) **Bide tuberoinfundibularra**: Ondo funtzionatzen du eskizofrenia duen pertsona batean (baina farmakoa sartuz gero okertu egingo zen bide hau)



- Eskizofreniaren hipotesi dopaminergikoa:

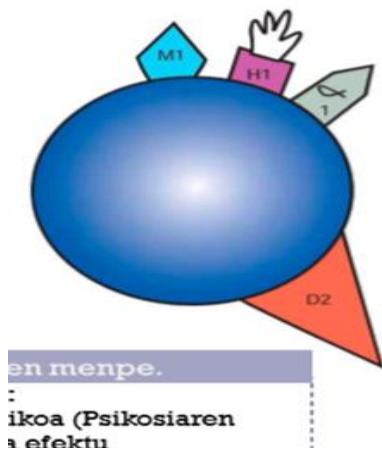
- Hiperatibitate dopaminergikoa bide mesolinbikoan:
  - Entzima asko, helburua horiek gutxitzea. Antipsikotiko klasikoak egiten dutena.
- Defizit dopaminergikoa bide mesokortikalean:
  - Entzima gutxi, gehitzea izango zen helburua, baina antipsikotiko klasikoak ezin dute hori egin, baina atipikoak bai.
- Blokeatzean sintoma positiboak gutxitzen dira.
- **Ekintza mekanismoa** → D2 hartzailleak blokeatzean efektu antipsikotikoa ematen da. Denak D2 hartzaillearekin ematen dira (honen menpe egoteaz gain, bitarteko efektu sekundarioak daude) → Azken hauek desagertu egiten dira. Ekintza-mekanismoa adierazteko erabiltzen da:
  - H1: hartzaille histaminergikoen blokeoa. Antagonista histaminergikoa (pisua)
  - Alfa-1: hartzaille noradrenergikoen blokeoa. Antagonista noradrenergikoa. (mareo)
  - M1: hartzaille muskarinikoen blokeoa: Antagonista kolinergikoa (logure)
  - D2: hartzaille dopaminergiko D2en blokeoa. Antagonista dopaminergikoa.



Bideak:

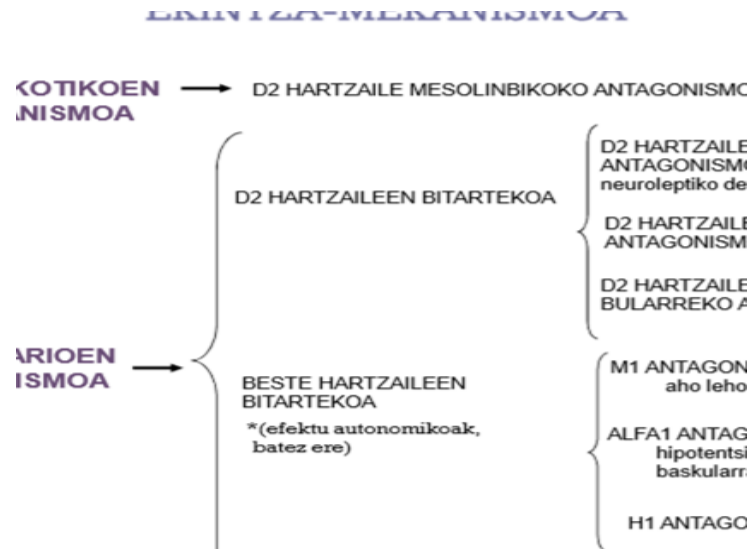
- **Bide mesolinbikoa + D2 hartzailen antagonismoa** → Blokeatu eta efektua gutxitu. Antipsikotikoak hemen egiten du efektu "ona". Hau da, efektu positiboa hemen ezabatzen du. Hau izan ezik, beste bideak bigarren mailako efektuak izango dira. EFEKTU TERAPEUTIKO SORTZEN DUEN BIDE BAKARRA. Entzimak blokeatzen ditu eta neurotransmisoreak suntsitu.
- **Bide mesokordikala + D2 hartzailen antagonismoa** → Neurotransmisore gutxi egongo dira eta hartzaille kop. egokia. Farmakoa sartzean neurotransmisoreak gehiago gutxitzen dira eta efektu negatiboak areagotu. Blokeatzeak sintoma negatiboen agerpena edo horiek okerragotzea ekar lezake. Efektu sekundarioak izango lirateke. Beti agertzen dira, pertsona batzuetan gehiago, bizi osorako D2 kasuan.
- **Bide tuberoinfundibularra + D2 hartzailen antagonismoa** → Blokeatzean prolaktinaren jarioa gehitzen da. Eskizofrenikoen kasuetan bide hau ondo egiten dute, dopaminak prolaktinaren jarioa inhibitzen du, kontrol bat egoten da prolaktina mailak kontrolatzeko. Dopaminaren bidea blokeatzen du antipsikotikoak, beraz, prolaktinaren jarioa gehiago egongo da, beraz, esnearen jarioa gerta liteke (bai gizon eta bai emakumeengan). Efektu sekundarioa izango litzateke (galaktozia, amenorea..), ez da farmakoarekin bilatzen dena.
- **Bide nigrostriataleko** → Blokeatzean, aktibitate dopaminergikoa gutxitzen du, non efektu estrapiramidala ekartzen duen. Parkinson moduko sintomak egoten dira, dardarak, zurruntasuna, azinezia, migutzeko zailtasunak... Efektu sekundarioak (berehala azaltzen diren sintomak dira) dira efektu motzera, hau da, ezabatu daiteke.
  - **Dopamina-azetilkolina elkarrekintza:** normala bada, dopamina askatu eta neurona kolinergikoan dauden hartzaille batzuekin elkartzen da. Horrela, neurona inhibitzen da eta azetilkolinaren jarioa gutxitzen du. Antipsikotikoa sartzean, hartzailleak blokeatzen dira, dopaminak ezin du neurona blokeatzen eta azetilkolina asko jariatzen da.
  - **Tratamendua:** jarioa ezin du eten, beraz, hau kontrolatzeko antikolinergikoak erabiltzen dira, non hauekin azetilkolinaren hartzaille muskarinikoak blokeatzen diren, beraz, azetilkolina ezin da hartzaille horiekin lotu. Ondorioz, ez dira efektu estrapiramidalak (adib: dardarak) ematen.
  - Bide dopaminergiko nigrostriataleko hartzaille dopaminergikoak **luzaro blokeatuz gero**, horien goranzko erregulazioa ager daiteke ("up" erregulazioa). Hartzaille

prosinaptiko gehiago daude eta ez dago hartzaile nahikorik horiek blokeatzeko. Horregatik dopamina elkartzen da beraiekin eta hartzaile hauek hipersentsibileak direnez, efektu gehiago sortuko da, gehiagizko efektua. Ezin da dosia gehitu hauek inhibitzeko, efektu toxikoa lortuko genuelako. Ondorio klinikoa, "*diszinesia berantiarra*", mugimenduaren nahaste hiperzinetiko bat izan daiteke. Neuronak blokeoa gainditzeko asmoz martxan jartzen duen alferrikako mekanismo baten ondorio izan daiteke "up" erregulazio hori. Behin puntu honetara iritsita ezin da atzera eman.



M1, H1 eta bitarteko ef  
**M1-ren men**  
 idortasuna, a  
 ikusmen laus  
**H1-ren men;**  
 logalea.  
**Alfa-1:** zorab  
 ortostatikoa e  
 kardiobaskul

- Beste ekintza mekanismo batzuk ere baditu, non hiru aste edo irauten duten eta gero desagertu egiten diren. Eramangarriak izango dira. Tolerantzia sortzen da efektu hauekiko.
- Hartzaileen % blokeatu behar da. Beraz, dosiarekin gora eta behera ibili.



**-ANTIPSIKOTIKO ATIPIKOAK:**

- Ezaugarri bereizgarriak:
  - Ez dute EEPrik (efektu extrapiramidalik) ezta galaktorrea (prolaktinaren igoera) sortzen (edo sortuz gero, askoz ere arinagoa). Horrez gainera, honako ezaugarri hauek betetzen dituzte, hainbat neurritan:
    - Sintoma negatiboen hobekuntza (edo ez dute txarrera egiten)

- Nahaste errefraktarioetarako eraginkorrakoak
  - Ez dute prolaktina-jariatzea areagotzen
  - Animo-egoera hobetzen dute (eskizofrenian eta nahaste depresiboetan).
  - Sintoma kognitiboak gutxitu (?)
- Efektu antipsikotikoak mantentzen dira, baina sortzen dituzten bigarren mailako efektu horiek desagertzen dira.
  - Eraginkorra nahaste errefraktarioetan.
  - Klasikoak gaur egun jada ez dira erabiltzen, kasu batzuetan izan ezik. (krisietan)
  - **Ekintza-mekanismoa:** → Antagonismo serotoninergiko (5-HT<sub>2A</sub>) eta dopaminergiko (D<sub>2</sub>): ASDak (biak lorzeitun farmako bakarra). Ikuspegi farmakologikotik begiraturaz, antipsikotiko atipikoak definitzeko, gutxienez lau mekanismo hartu behar dira kontuan:
    - Serotoninaren eta dopaminaren antagonismoa. (lehenak bigarrenaren jarioa kontrolatzeu)
    - D<sub>2</sub> hartzailen antagonismoaren disoziazio edo banantze bizkorra.
    - D<sub>2</sub> hartzailen agonismo partziala.
    - Serotoninaren agonismo partziala 5HT<sub>1A</sub> hartzailetan.
  - Gehitu zaio serotoninergiko hartzaila. Serotoninak dopaminaren jariatzea inhibitzen du, kontrolatzen du. Farmako bat bi ekintza egiten dituena.
  - **Clozapina** → Hau da eraginkorrena antipsikotiko bezala, baina ez da erabiltzen 15 egunez behin analisiak egin behar direlako, arrisku hori dago (leukozitoen jeitsiera eman lezake). Antipsikotiko atipiko prototipikotzat har daiteke, eta haren profil farmakologikoa konplexuen artean dago. Sintetizatu zen lehena da.

-Gaur egun fase esperimentalean:

\*Agonismo dopaminergiko partzial (Antagonista zuzen bat erabili beharrean. Dopamina pixkat blokeatzea, beste funtzioak kaltetu gabe, denbora laburrez blokeatzen da)

\*Hartzaile      D<sub>2</sub>-rekin      lotura      laburra      (Disoziazio      bizkorra)

## **2. ANTIDEPRESIBOAK:**

### **1. DEPRESIOA: EZAUGARRI KLINIKOAK:**

- SINTOMA PSIKIKO EDO EMOZIONALAK:
  - Deprimitutako aldartea.
  - Etsipena.
  - Autoestimuaaren galera.
  - Oroimenerako eta kontzentrazioarako zailtasuna.
  - Anhedonia.
  - Kezka pentsamendu negatiboekin.

SINTOMA ANTSIOSOAK (aurrekoekin batera sar daitezke)

- SINTOMA SOMATIKO EDO FISIKOAK:
  - Pisuaren galera edo igoera.
  - Loaren aldaketak.
  - Nekea edo energia galera.
  - Aldaketa funtzionalak.
  - Eragozpen fisikoetarako intolerantzia.
- Distinia: Depresioa baina arinagoa, baina tratatzeko zailagoa. Kronikoa bihurtzen da. Distimia depresiora juten bada, depresio bikoitza deritzo.

## **2. HIPOTESI BIOLOGIKOAK:**

- 1. eta 2. hipotesiak: neurotransmisore-hartzaile aldaketak (antidepressiboek sorturiko efektuetan oinarrituta) → Monoaminen defizitak sorturiko depresioa. Neurotransmisore gutxi eta hartzaile postsinaptiko asko, beraz, farmakoarekin neurotransmisorea gehitu eta hartzaileak gutxitu behar dira. (hipersentsibilitatea ez emateko, maniara ez iristeko) Hartzaileak gutxitzen hasi arte ez da efekturik ematen, horregatik 3 asteetan eman daiteke efektua (gutxitzen hastean).
- 3. hipotesia: depresioaren adierazpen genikoaren hipotesia → Estresak eta depresioak erlazioa. Estresak geneen (BDI genea suntxitu, neuronak hazteko beharrezkoa) aktibitatea aldatzen du, non honek neurona suizidatzea ekar dezakeen. Apoptosia gerta liteke. Orduan neurotransmisore gutxio sintetizatu.
- 4. hipotesia: HHA ardatzaren disfuntzioa → Estresarekin mekanismo honek failatzen du eta kortisola modu kronikoan egoten da. Apoptosia, neurotransmisoreak gutxitzea eta kortisola ez da kontrolatzen.

## **3. ANTIDEPRESIBOEN SAILKAPENA:**

- **ANTIDEPRESIBO KLASIKOAK:** (ondo jarri)
  - Triziklikoak → Bere estruktureak hiru aro dituztelako. Egiten dutena, bai noradrenalina, serotonina edo dopaminaren garraiatzaileak inhibitzen ditu.

- MAOI-ak → Entzimak inhibitu, beraz, neurotransmisore gehiago. MAO-A motakoak erabiltzen dira. Medikamendu antituberkulosi batetik sortu ziren, non depresioa ezabatzen zuen.
- MAO-A : 1- SHT (serotonina gutxitu) 2-NE (noradrenalina gutxitu) → Honen inhibitzaila erabiltzea, neurotransmisore maila igotzeko.
- MAO-B: DA (dopamina igo) → Hauen inhibitzailak ez dira erabiltzen, ez dute eraginkortasun antidepressiborik.
- Normalean serotoninaren eragiten dutenak ematen dira, inhibitzaila seletiboak (Fluoxetina).
- Ekintza mekanimo orokorrak: → Agonistak dira. Efektu terapeutikoa: neurotransmisoreak gora itea (serot, noradre...). Efektu sekundarioak gero eta gutxio ematea.
- Katekolaminen sintesia: Dopaminak neuronetan beti neurotransmisore lana ingou eta Noradrenalina berriz prekursorre bezela.
- Bide noradrenergikoak: → Locus coeruleus-ean kokatzen dira. Bide bakoitza funtzio konkretu batekin erlazionatuta dago (ez dia bakarrik depresioak tratatzeko).
  - Funtzioak:
    - Frontal Bidea (Depresioarekin): *Beta-1* (frontal 1) hartzaila dago lotua depresioarekin. Farmakoek hemen egiten dute lan depresioarekin. *Alfa-2* (forntal 2) hartzailak arretarekin zerikusia (TDAH) dute. Farmakoa ezberdina izango da hartzaila ezberdina delako. Bide batez hau ere konpontzen da. (depresioan ere arazo hau egoten da eta)
    - Linbikoa ere gutxitzen bada, energia maila igotzen lagunduko du, aztoramena gutxitu eta emozio mailak orekatu.
    - Zerebeloa dardarekin zerikusia. Horregatik efektu sekundarioa dardarak ematea.
    - Garun enborrean, sistema sinpatikoan eragina. Odol tentsioa, bihotzaren funtzionamendua eta maskuria kontrolatzen dira.
    - Bide zuzenak, odol presioa kontrolatzen da, bihotzaren funtzioa eta maskuria.
- \*Depresio motan arabera sintoma ezberdinak, ezberdin tratatuko da, farmako zuzena aukeratu behar da.
- Hartzaila noradrenergikoak:
  - Denak metabotropikoak dira.
    - Alfa (1 eta 2)

- Beta (1 eta 2)
- Serotoninaren sintesia
- Hartzaille serotoninergikoak → Denak dira postsinaptikoak baina 5-HT1A eta 5-HT1D presinaptikoak baita. Bulimia tratatzeko erabiltzen dira ere.
- Bide serotoninergikoak:
  - Funtzioak:
    - Linbikoa: Antsietatearekin erlazionatuta (emozioekin)
    - Hipotalamoa: Bulimia tratatzeko erabiltzen dira antisikotiko mota hauek. (Jateko gogoa..)
    - Gongoil basalak → Transtorno obsesibo-konpulsiboa tratatzen ere laguntzen du. Konpulsioa kontrolatzeko.
    - Bizkar hezur muina → Efektu sekundarioa, funtzio sexuarekin eragiten du (disfuntzioa eragiten du).
    - Loaren zentruak → Insomnioa tratatzeko. Normalean depresioarekin insomnioa gartatzen da orduran hori konpontzen lagutzen du.
    - Garun enborreko okada zentrua: Goragalea tratatzeko erabili.
- MAOI-ak: ekintza mekanismoa → Serotonina eta noradrenalina suntsitzen ditu.
  - Tarte sinaptikoaren serotonina gehiegi hori suntsitu lezake. Gehien suntsitzen duena serotoninaren kasuan eta noradrenalinen kasuan A motakoak dira eta dopaminaren kasuan B motakoak, afinitatearen arabera.
  - MAO-A entzima inhibitzeak ez du dopaminaren mailan eraginik (MAO-B-ak bai). Inhibizioan atzerazinak dira, entzima horrek ez du sekula gehiago funtzionatuko. Beraz serotonina eta dopamina berriro suntzitzeko entzima berriak behar dira eta hortarako 3 aste behar dira. Horregatik kontu handiz begiratu behar da serotoninaren eta dopaminaren kantitate oso handiak ez

izatea. Horretarako dieta zaindu behar da. (Tiraminak jan : gazta oso kuratua denean dute.)--> NE-ren jariatzea igotzen baitu. Hipertentsioa eta hemorragia zerebrala gerta liteke.

- Gaur egun atzerakorrak dira. Entzimak inhibitzen ditu baina noradrenalina mailak oso handiak direnean *konpetitu* egingo du farmakoarekin inhibitutako entzima libre uzteko eta

## [A FARMAKODINAMIA]

farmakozinetika
farmakozinetika
farmakozinetika 1-2 ordu.
farmakozinetika (1/2):
farmakozinetika: 0,2 - 3 ordu.
farmakozinetika: 3 - 16 ordu

FARMAKODINAMIA
■ Indize terapeutiko
■ Hipertentsioa
■ Intoxikazio larriaren eraman dezaldu edo sedazioa
takikardia, hipertentsioa, heriotza-arriskua, kardiobaskularrak, elkarrekintza

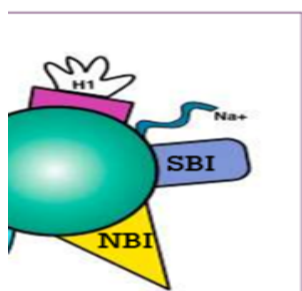
horrela entzima hori berriro noradrenalina suntsitu egingo da. Eta maila normala edukitzean berriro ere farmakoa entzimara itzuliz.

- Hala er, MAOI gaur egun ez da erabiltzen, toxikazioa azkar lortzen da. Depresio Nagusirako eta beste nahaste batzuk.

- ANTIDEPRESIBO TRIZIKLIKOAK:

- Ekintza-mekanismoa:
  - Antipsikiko bezela sortuak baina ez dute balio. Depresioarako ordea bai.
  - Efektu antidepressiboa sortzen dutenak *serotoninaren eta noradrenalinaren birxurgatzearen inhibizioa* egiten dutenak dira. Proteina garraiatzaileak blokeatzen dira. Tarte sinaptikotik kendu behar direnean, garraio hori blokeatzen da, beraz noradrenalina gehiago egongo da tartean. Dopaminaren garraiatzailea ere pixkat blokeatzen du baina ez du suposatzen depresioan eragiten duenik.
  - Arazoa: ez dakigu zenbateraino egiten duten efektu hori.

## ADT): EKINTZA MEKANISMOA



ANTIDEPRESIBOAK  
 serotoninaren  
 Inhibitzatzaileak.  
 noradrenalinaren

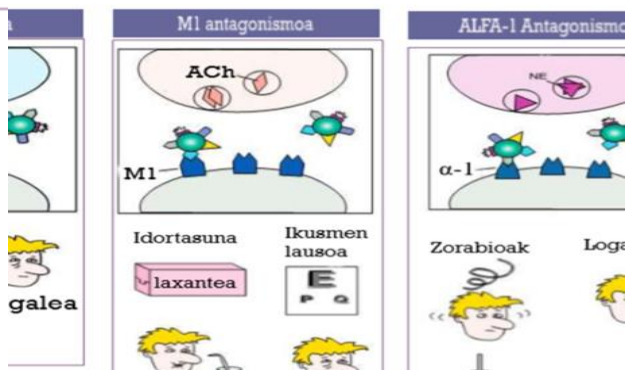
EFEKTU SEKUNDARIOAK	
■ Alfa 1 antagonismoa	Zorabioak, odol- presioa jaitsia
■ M1 antagonismoa	Idortasuna, arriskutsua, logalea.
■ H1 antagonismoa	Pisua hartu.
■ Sinapsitik kendu behar diren erretinen blokeazioa	Bihotzeko arazoak

Besteek bigarren mailako efektuak eragingo dituzte. Tolerantzia sortzen da gero efektuak desagertuz.

- Logaleak, pisu irabazketa, zorabioak, odol-presioa jeitsi.
- Arriskutsua dena egiten duena: sodio erretinak blokeatzea. Horrek infartu arriskua sor dezake. Gai dosietan gertatu daiteke.

## ANTIDEPRESIBO TRIZIKLIKOAK (ADT): EKINTZA MEKANISMOA: EFEKTU SEKUNDARIOAK

k ez dira erabiltzen.

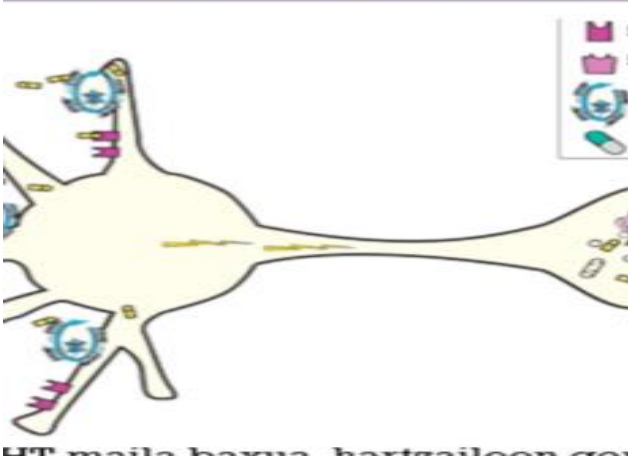


aur egun haur

- Farmakozinetika → Xurgapen ona, ez osoa..
- Farmakodinamika → Toxikotasuna...

- SEROTONINAREN BIRXURGATZEAREN INHIBITZAILE SELEKTIBOAK (SBIS):

### INTZA MEKANISMOA



astera arte.

- Egoera: depresiorako, neurotransmisore (serotonina) gutxi eta hartzailen goranzko erregulazioa ematea. Bai neurona post eta prean. Hartzaille asko. Beraz,

- Ekintza mekanismoa (nagusia) → Serotoninaren birkargatzearen inhibitzaioa. Serotoninaren garraiatzailea blokeatzen du bakarrik, beraz, serotonina mailak igotzea lortzen du. (Fluoxetina → Prozac)

- Agonismo serotoninergikoa.
- Badaude, DBIS eta NBIS, baina normalean aurrekoa erabiltzea.

- Garai batean misterioa. Oso azkar igotzen zen serotonina mailak hartu eta sehitun, baina efektua ez zen ematen 3.

### INHIBITZAILE SELEKTIBOAK (SBIS) EKINTZA MEKANISMOA (LABURPENEA)

serotoninaren birkargapena inhibitu.

serotoninaren mailak igo (baita ere errafe nukleoan).

hartzailen beheranzko erregulazioa (atodendritikoak eta terminalak, 5-HT1A) → Feed-back negatiboa desagertu = Dagoeneko ez da neruronaren irarpena arga inhibituko eta galdua zuen erritmoa berreskuratu.

irarpen-erritmoa areagotu → Serotonina mailak igo → neurona sekundarioak (hartzailak egon de defizitaren ondorioz goranzko erregulazioan daude).

#### ■ Hartzaille

postsinaptikoak eta autohartzailleak (5-HTA1). Azken hauek jariatzea inhibituko dute. Fluorexitina sartu eta serotoninaren garraiatzaileak blokeatzen ditu, bai gorputz neuronalean eta bai bukaera axonikoan. Honek suposatzen du serotonina ez dela ezabatuko. Serotonina mailak igotzen dira berehala baina gorputz neuronalean, non lotzen diren hartzailleak autohartzailleak diren. Beraz, autohartzailleekin elkartzen da eta neurona horrek serotoninaren jariatzea gutxitzen du eta neurona blokeatzen da. Beraz, gehiegizko estimulazioaren ondorioz

autohartzailleek beheranzko erregulazio bat egiten dute neurona desinhibituz eta neurona serotonina jariatzen joaten da. Gertatzen dena, hartzaille asko dagoela (bukaera axonikoan) eta hipersentsibilizazio (gehiegizko aktibitatea) bat ematen dela bigarren mailako efektuak sortuz. Gero, hartzailleek beheranzko erregulazioa egingo dute normaltasunera itzuliz (hipersentsibilizazioa eman delako) eta efektu terapeutikoa ikusiko da.



AUTOHARTZAILEAK: jariora erregulatzen dute.

Serotonina igo eta autohartzailleekin lotu. Hauen eraginez post sinaptikoan ez da serotonina nahiko jariatzen. Hasierako zonan gehiegizko estimulazioa dago, eta beherezko erregulazio bat egongo da. Serotoninak ez du hainbeste lotura edukiko 5HTA1 ekin, eta horrek serotonina gehiago jariatzea eragiten du. Post sinaptikoan hartzaile hipersentsibleak daude eta serotonina hauekin lotzean efektu sekundarioak gertatzen dira.

### GALDERAK:

Hasierak egoera: serotonina gutxi, hartzaile asko. Bi mailatan

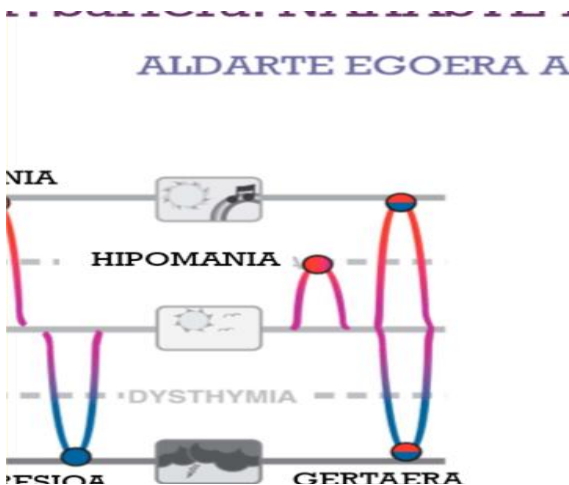
Gero farmakoa sartu eta garraiatzaile blokeatu eta serotonina maila igo 2 mailatan. Baina gehiago hasieran.

SERT= serotoninaren garraiatzailea

### 3. ANIMO-EGOERAREN OREKATZAILEAK:

\*Nahaste bipolarra tratatzeko erabiltzen diren farmakoak (mania, depresio). Antidepressiboak ere oreka bilatzeu, horregatik terminoen gatazka

#### 1. Nahaste bipolarra:



+Ezaugarriak: Maniako-depresio egoera ematen da eta hau tratatzeko animo-egoeraren orratzeileen farmakoak erabiltzen dira.

+Aldiak:

1. Mania: Gahiegizko zorientasuna, depresioaren kontrakoa

2. Depresioa: Oso triste eta negarrez

3. Hipomania: Tarte normala baina pisat gehiago

4. Mistoak: Depresioa eta mania alde berean. Zailenak tratatzeko.

5. Eutimia: egoera normala.

+Ziklatzaile bizkorak → Urte berean adarte muturrekoak(4) izatean askotan. Zenbat eta azkarro aldaketak, tratamenduaren eraginkortasuna baxuoa da eta diagnostikatzeko zailagoak.

+**BIPOLARRA I** (mania edo gertaera mixtoa) → Diagnostikoa egoteko mania (nagusi) edo gertaera mixtoa egon behar du. Egokiena farmako bat edukitzea biak tratatzeko, baina ez da existitzen. Sintoma gehien agertzen direnak tratatzeko dira.

+**BIPOLARRA II** (depresio aldia eta hipomania aldiak (maniarik EZ)) → Hipomania da eta depresioa (nagusi). Sekula ez mania altua.

+**ZIKLOTIMIA** (hipomania eta distimia) → Hipomania eta distimia daude modu azkarrean aldatzen. Ez mania eta ez depresioa eta ez dira berdin tratatzen.

+Inplikaturiko garun zirkuituak → Bide berdinak depresioa eta mania 4 bide. Baina depresioan aktibitate gutxi dago eta manian asko. Mixtoan solapamentuak ematen dira.

\*Gehiegizko zoriontasuna bada, hiru sintoma gehio bakarrik behar dira mania diagnostikatzeko. Oldarkortasuna badago, sintoma gehio behar.

#### +Prebalentzia

\*Lehen depresio nagusi gehio diagnostikatzen ziren, gaizki diagnostikatuta.

\*BPI ondo diagnostikatzen zen, maniak egon behar duelako.

\*BPPI ondo diagnostikatzen zen, depresio nagusiarekin nahasten zelako.

\*Lehen depresioa sintoma maniakoekin gutxitan, orain aspektu bipolarra deritzo eta askoz gehio diagnostikatzen da.

\*Azalpena: Pertsona kontsultara triste dagoenean joaten da, orduan depresioa diagnostikatu, antidepresiboek mania sustatu. Baina berez antidepresiboek ez zaituzte maniako bihurtzen.

## 2. Farmakoak

**1.Litioa** (depresioa eta mania hobekien tratatzen duena baina ahal bada ez da erabiltzen):

-Lehenengo antimaniako farmakoa. Ioi bat da (karga negatiboa). Ausaz erabiltzen hasi baina ez dakigu zer egiten duen. Dakiguna: neurona barrura sartzen da eta zelularen aktibitatean eragiteu.

-**Ekintza mekanismoa:**

+ *G proteinan* eragiten duela pentsatu (hau blokeatu eta ez dira entzimak produzitzen) edo *entziman eragiten* duela (nahiz eta proteina aktibatuta egon ez ziren entzimak sortuko blokeatuta daudelako). Neuronen aktibitatea murrizten du, hiperaktibitatea dagoelako.

+ Ez zen bigarren mezularirik sortuko.

-Litioak gutxitu→ Inostol monofostasa entzina, NA eta DA

-Litioak gehitu→ GABA (neurotransmisore inhibizioa, gehiegizko aktibitatea jeisteko) eta 5-HT.

-**Litioaren erabilera klinikoa** (Bakarra maniakoarekin batera depresioa ere tratatuko duena):

+ **Kontrastatuak:**

+ Gertaera maniako akutuan (altua) tratamendua.

+ Gertaera depresibo bipolarren tratamendua.

+ Nahaste bipolarren prebentzioa. (Ez bada tratatzen okerrera joango da eta azkarrago gertatuko da aldaketa) Litioak krisi berrien agerraldia prebenitzeu.

+ Depresio errekkurentearen prebentzioa.

+ Depresio errefraktarioa (tratamenduarekiko erresistentea) beste tratamendu batekin bezala.

+**Beste batzuk:**

+Ziklotimia (ona da . Ez dag kontrastatua, baina erabili egiten da).

- +Ezkizofrenia (antispikotikoek kontrolatzen ez dutenean egoera maniako antzekoak)
- +Nahaste eskizoafektiboak
- +Agresibo egoerak: psikosian, atzerapen mentalean, nahaste neurologikoetan...
- +Nortasun nahasteak
- +Alkoholismoa
- +..... (Beraien tratamenduarekin funtzionatzen ez duenean orduan litio pixkat bat eman. Nahiz eta ez da honetarako diagnostikatuta egon).

**-Litioaren muga klinikoak**

**+Erantzun eza/baxua**

- +Mania mistoa edo disforikoan
- +Ziklazio bizkorak (litioak mantso erantzuteu) → Nahaste depresibo normala baldin bada ere ez du ondo funtzionatzen. Tolerantzia sortzen da eta egunean 4 aldiz edo + hartu beharra dago efektua lortzeko. Baina litio dosiak toxikoak dira, efektu toxikoetatik oso gertu egongo dira.
- +Beste drogen abusuekin
- +Aldien sekuentzia: Okerro depresio-mania-normal

LITIOAREN EKINTZA GUTXATI

na zentraleko  
nhibitzailea

GLUTAMATU  
zentra

Ach  
neurona



**-Farmakodinamika eta Farmakozinetika**

- +Dosia gehitzen joan behar da, toxikapena oso handia da. Arriskutsua. → Tolerantzia sortze delako.
- +Indize terapeutikoa: txikia → kontrol analitikoak.
- +Elkarrekintza farmakologikoak:
  - Diuretiko eta hanturakontrakoak: Li mailak igo
  - Antikonbultsibo eta antipsikotiko klasikoak: Toxikotasuna handitu.
- +Toxikapen larria: koma eta heriotza
- Éraginkortasuna: %40-50

**2. Antikonbultsiboak (atake epileptikoak deuseztatzeko)**

**-Lehenengoa: Balpratoa**

- +Ez dakigu zehazki zein bidetik eta nola sortzeun efektu antimaniakoa
- +Bideak:
  - \*Kaltzio eta Sodio erretenak blokeatzeitu, beraz aktibitatea gutxtzeu.
  - \*GABA gehio, beraz aktibitatea gutxitu.
  - \*Glutamatoa inhibitu, aktibitatea jeisteko.

+Eraginkortasuan / efektu sekundarioak:

- Mania-aldi akutuan eraginkortasuna foragatua dago.
- Maniaren agerraldi berriak ekiditzeko erabiltzen da → oraindik ez eraginkortasunarik foragatu.
- Mania kentzeko eraginkorra da. Baina ekintza antidepresiboa ez. Orduan litio pixkatekin konbinatzen da. Honen dosiak txikituz. Eta litiaren dosiak txikiak direnez odolean ez dira hainbeste egongo.
- Ziklatze azkarretarako baliagarria, litioa ez.
- Efektu sekundarioak → Logure asko, pisua irabazi eta alopezia (ilea erori) (litioarekin konbinatuz efektu sekundario gutxio)

Ekintza  
noa



atu.  
u.  
una areagotu.  
ia eta askatzea

ntza mekanismo hauek

Era

- Erag. Litioa
- 2. tra. toxik. leuko
- Efektu
- Sed.
- Tox.

**-Geroago: Carbamocepina (Tegretol)**

- +Kaltzio eta sodio erretinak (sodio erretin batzuk bakarrik inhibitu, denak inhibituz gero ez zen ekintza potentzialik emango) blokeatu, potasioarekiko iragazkortasuna igo eta GABA areagotu.
- +Eraginkortasuna / efektu sekundarioak:
  - Eraginkortasun antimaniakoa litioaren berdina.
  - 2.Tratamendu aukera toxikotasunagatik→ Lukozitoak jeisten ditu.
  - Efektu sekundarioak: Sedazio maila altua eta toxizitate fetala (umearen garunena malformazioak).
- +GABA da efektu antimaniakoa eragiteuna.

	500-1000 mg/m
	750-4.200 mg/eg
	5-15 egun
	Diplodia, sedazio dardara, edema, pisuaren igoera, alopezia, tronbozitopenia, hepatotoxikotasu

**-Berriak: EZ DUTE EFEKTU ANTIMANIKOA**

a) **Lomotrigina "Crisomet" (depresioa nagusitzen denean):**

- +Kaltzio eta sodioa jeitsi, potasioaren iragazkortasuna igo eta glutamato inhibitu.
- +Eraginkortasuna / efektu sekundarioak:

- 1.º aukera Depresio Bipolarrean. (kasu hauetan bakarrik)
- Manian ez du eraginik.
- Prebentzioan eraginkorra. Agerraldi berriak ekiditu.
- Tolerantzia ona pazientearen aldetik.
- Efektu sekundaio nabarmenena: Larruazaleko rash. (larruazaleko gaixotasunak ager daitezke).

b) **Gabapentina (ez dira oso erabilgarriak)**

- +GABAri zuzendutako farmakoa, hau gehitu, inhibizioa gehitu.
- +Efektu sekundario gutxio.

c) **Topiramato (ez dira oso erabilgarriak)**

- +Ca<sup>++</sup> erretinak blokeatu.
- +Na<sup>+</sup> erretinak blokeatu.
- +Glu: Glutamatoaren askatzea gutxitu.
- +GABA: GABAren sintesia eta askatzea areagotzea.
- +CAI: anhidrasa karbonika entzimaren inhibizioa.

\*Azkeneko antikonbultsionante berri hauek ez dute etorkizuna oso argia. Hauek sortzen direlako farmako klasikoen efektu berdina mantentzeko, baiian efektu sekundarioak gutxiagoak edukitzko. Baiian hauek ez dute lortu eraginkorrak izatea nahiz eta efektu sekundarioak piskat murriztu.

\*Baina Litioa, Balpratoa eta Carbamocepinarekin geratzen gara. Litioa eta Balpratoa konbinatuta ere asko erabiltzen da.

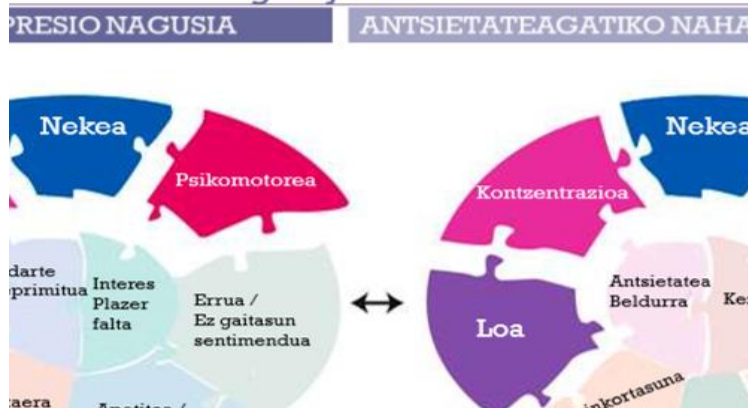
### 3. GAIA: ANTSIOLITIKOAK ETA INDARTZAILE KOGNITIBOAK

#### 1. ANTSIOLITIKOAK:

##### 1. SARRERA:

- Antsietatea(garbia) tratatzeko, gogorra eta denboran luzatua. Bestelako kasuetan garaiaren arabera, baina orain antidepresiboak.

#### Depresioaren eta antsietatearen arteko sintomen gainjartzea



- Depresio eta antsietateare artean sintomen solapamendua ematen da askotan. Antsietatearen kasuan, beldurra eta kezka izaten dira sintoma nabarmenenak. Depresioan, aldiz, aldarte deprimitua eta interes-plazer falta. Hauek dira tratatu beharreko sintomak

- Depresio antsiosoa eta Antsietate depresiboa. → Guztietarako antidepresiboak emango lirateke.

- Bi nahasteak askotan elkarrekin joaten dira. Sintomak konpartitzen dira. Hala ere, ez zen kontsideratzen tratamendurako batera zijoaztela sintoma batzuetan.
- Antsietate nahaste ezberdinak:
  - AON: antsietate orokorrak eragindako nahastea.
  - ADM: antsietate-depresio mistoa
  - NOK: nahaste obsesibo-konpulsiboa.
  - TOEN: trauma ondoko estresak eragindako nahastea.
  - Izu-N: Izu-nahastea
  - Fobia N :Fobia nahasteak
- Farmako hauek amigdala lasaitzen dute, antsietatea lasaitzeko.

##### -Tratamenduen joera historian:

- Ez zen kontutan hartzen sintomen gainjartze hori.
- Bestelako antsietate nahasteetan, batzuetan antidepresibo eta besteetan ansiolitikoak erabiltzen ziren.
- Gerora, antsietate nahasteak antidepresiboekin tratatzen hasi ziren, gaur egunean ere horrela egiten delarik.
- GAUR EGUN → Benlafaxina (SBIS/NBIS) eta beste antidepresibo batzuk lehen aukerako tratamendu bihurtu dira antsietate orokorraren tratamendurako. Lehenengo aukera antidepresiboak dira, baina badaude beste aukera batzuk.

\*SBIS→ Serotoninaren birkaptazioa

\*NBIS→ Noradrenalinaren birkaptazioa

## 2. BENZODIAZEPINAK:

Handiago.

Handiagoa.

Barbiturikoekin edo alkoholarekin

antsietatearen tratamendurako erabiltzen diren onddoriorik gabeko

erabilera justifikatua da, baina luze epe motzera.

omak orekatzeko epe motzera erabiltzen diren bapateko areagotza tratamendurako

farmakologikoak (dosiaren araberak) modu osoan, mioerlaxantea, sedantea, hipnotikoa eta

garrantzitsua: GABA A hartzaileraren bidez, hau da, neurotransmisorearen lana eragotzi egiten du, beti neurotransmisorea bertan badago.

Sistema dopaminergikoak eragiten du. GABA behar du zerbait egiteko.

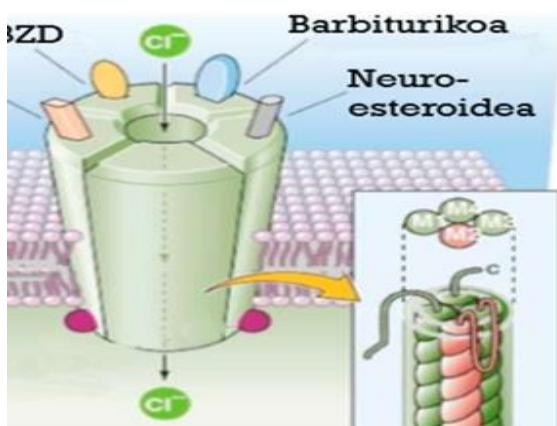
### -GABA bitartekoak: Sistema GABAergikoa

Neurona motzak beste neurona batzuen tartean egoten direnak. Garun azalean, hipokanpoan eta amigdala eta muinean egoten dira. GABA hartzailerak mota ezberdinak: A eta B.

Barbiturikoek efektu toxikoa azkar, ez du GABA behar inhibizioa lortzeko, oso arriskutsua, gaur egun ez dira erabiltzen.

Interneurona inhibitzaileak (garun azala, hipokanpoa, amigdala eta muina).

- GABA A:



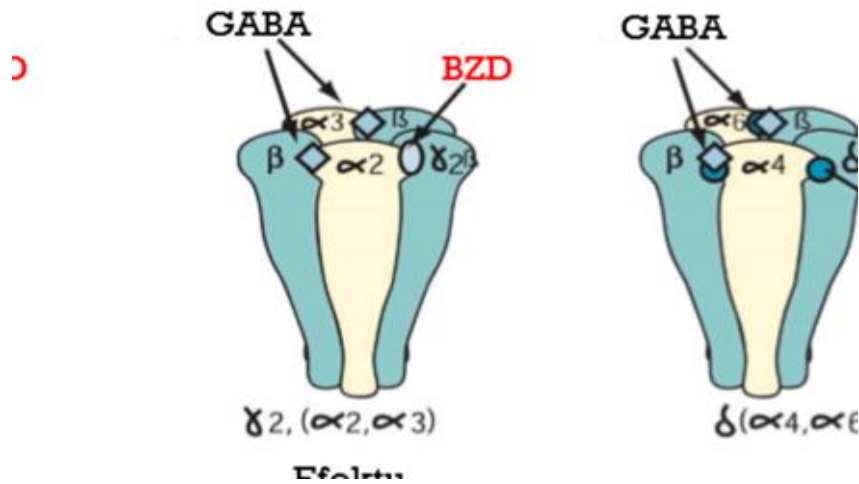
○ Kloroa sartzen da eta hiperpolarizazioa sortzen da GABAren bitartez, horregatik da *inhibitzailea*. Proteinek sortzen dute.

○ Benzodiazepinak ez du eragiten GABA hartzailerarengan, horregatik da modulatuzaile alosteriko bat. GABAren aktibitatea modulatuzaile honen inhibizioa handiagoa izan dadin.

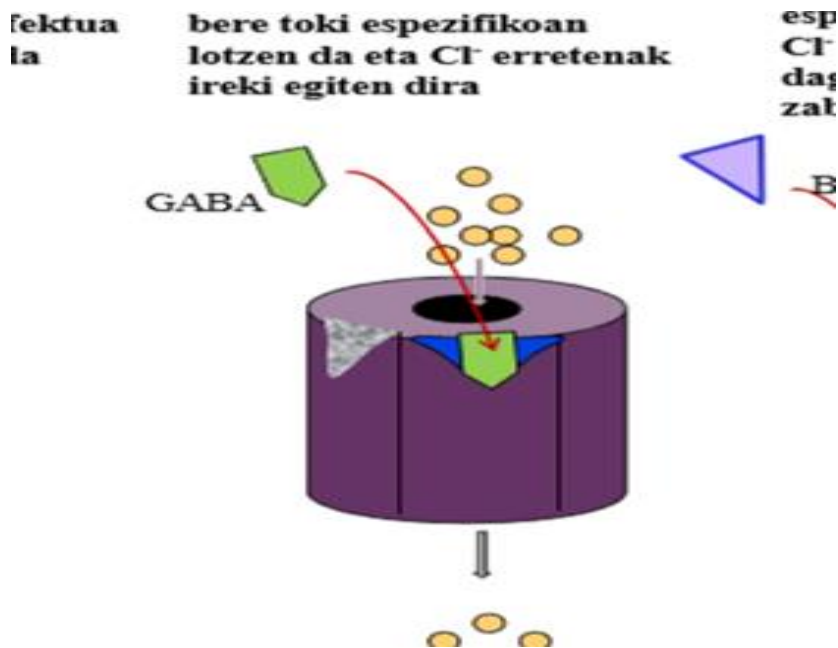
○ GABA A hartzailerak guztiak ez dute benzodiazepina modulatuzailea.

○ Amigdalak daude benzodiazepina asko.

- Benzodiazepina baldin badago baina GABA ez, erretena bere horretan geratzen da. GABA badago, erretena zabaltzen (Cl- sartzen) da. GABA+Benzodiazepina badago, erretena gehiago irekitzen da GABA bakarrik baino, hau da, inhibizio handiagoa egongo da.



Benzodiazepiniak, lehenengo bi GABA A hartzailietara lotu daitezke, baina ez hirugarrenera: 2 alfa, 2 beta eta gamma bat. Segun ze hartzailerekin lotu BZD, efektu bat edo beste: lehenengo motan, efektu sendantea, baina bigarreanean efektu antsiolitkoa.



**Benzodiazepinak eta efektu antsiolitikoa:**

- Benzodiazepinak GABAren bitartez egoera normalera eramaten du (beldurra kendu adibidez).
- Ekintza denbora:



- Errefortzu moduan erabiltzen da, bigarren mailako efektuak dituelako. *Menpekotasun arazoak* daude. Ekintza luzeko farmakoak ez lirateke behar, baina gehienak ekintza luzekoak dira.
- Gaur egun, *insomnioa tratatzeko* erabiltzen dira benzodiazepinak.
- **Zenbat efektu?** Efektu antsiolitikoa (nagusia), lasaigarria, antikonbultsiboa, mioerlajatzaileria, hipnotikoa eta amnesikoa (2.mailakoak). Hauek dosiaren arabera izango dira efektu terapeutiko edo bigarren mailakoa. Gure kasuan efektu antsiolitikoa lortu nahi da, beraz beste guztiak efektu sekundarioak izango lirateke.
  - Dosi baxuetan → Efektu antsiolitikoa.
  - Dosi altuagoekin → 2.mailako efektuak.

#### **-Hartzaileen okupazioa/erantzun farmakologikoa:**

- Efektu antsiolitikoa mantendu daiteke dosi berdinean 6 hilabetez, gerora handitu egin behar da. Hala ere, ez da errekomentatzen tratamendua egitea hauekin, 3 hilabete baino gehiagoan ez da errekomentagarria. (tratamendu konikoetarako EZ) Momentu konkretuetarako ez kronikoetarako.

#### **-Erabilera klinikoa**

- Antsietateak eragindako nahasteak
- Loaren nahasteak (efektu hipnotikoak)
- Muskuluen kontraktura
- Operazio aurreko lasaigarri gisa
- Epilepsia
- Abstinentsia-sindromea (alkoholarekin adibidez)
- Laguntzaile gisa: manian, psikosi akutuan...

#### **-Benzodiazepinak uzterakoan gertatzen diren sindromeen ezaugarri bereizleak:**

3. astetik gora arazoak sortzen hasten da:

- **Errebotea** → Sintomen akumulazioa (hor geau dia) egon da, beraz, kentzerakoan berriro agertu da. 2 asteetan edo irauten du non *intentsitatea handiagoa* den. Segituan desagertzen dira.
- **Berrerorketa** → Berriro antsietatea edukitzea, non sintomak lehenengoaren berdinak diren. Gaixotasunaren berdina. Mailakakoa, iraunkorra.
- **Abstinentsia** → Menpekotasun bat dagoela ikusten denean. Berrerorketarekin nahasten da askotan.

Menpekotasuna sortzea oso ohikoa.

#### **-BENZODIAZEPINEN ANALOGOAK (bzn-en lekuan kokatu baina ez dira benzodiazepinikoak):**

-Bzn baino hobeak dira

- "Z" farmakoak → Hipnotiko ez-benzodiazepinikoak
  - Zoplikona
  - Zolpidema
  - Zaleplona
- Erabilera klinikoa:
  - Loaren nahasteak.
  - Adineko pazienteen kasuan, BZD baino aukera hobe.
- Hipnotiko moduan ere: antihistaminergikoak, melatoninergikoak, serotoninergikoak.
- Agomelatina → Gero erloju biologikoa berrajustatzeu (melatonina jarioak ajustau)

### 3. ANTSIOLITIKO SEROTONINERGIKOAK: Batez ere hauek erabiltzen dira.

#### -Buspirona (5-HT<sub>1A</sub> hartzailen agonista partziala):

- Ekintza mekanismoa → Beraz, 5-HT<sub>1A</sub> hartzailen agonista partziala da, baina oraindik ez da ezagutzen nola sortzen duen efektu antsiolitikoa.
- Hasieran antidepresibo gisa sartu. Baina, amigdalaren aktibitatea jeisten du bukaeran. (ez dakigu zer iteun lenuo)
- Ez du menpekotasunik sortzen. Bakarrik efektu antsiolitikoa sortzeu, ez hipnotikoa...
- Hiru dosi hartu behar dira egunero, baina orain badao pastilla bat pixkanaka dosiak askatzeitula.
- Batzuetan tardau egiten du efektua lortzen, orduan 1.pausuan BZD eta BUSPIRONA hartu eta gero BZD utzi, BUSPIRONA-ren efektua agertu.
- Amigdalaren aktibitatea jeitsi, beldurra gutxitu.
- Buspironarekin bukaeran serotoninina gehiago daukagu. Gainera 5HT<sub>1A</sub> hartzaille postsinaptikoekin ere lotzen da.

Serotonina mailak igotzen dira amigdalan, beraz, hiperaktibitate hori gutxitzen du, aktibitatea gutxitzen du. Beraz, beldurra gutxitu (GABAren berdina)

gertatzen  
rekin.

sortzen (ez

■ Ekintza  
hasten

■ 3 dosi

3 dosi hartu behar  
izatea, ez ta ain ona.  
Aurretik BZN eman  
bada, ez du

funtzionatzen.

gatiko nahaste or  
loturik doan ant  
stinentzia sindro  
bo konpulsiboa.

4.

ANTSIOLITIKO

**NORADRENERGIKOAK:**

\*Erantzun autonomoarekin (sistema sinpatikoa) erlazioa du antsietate noradrenalinaren gehiegizko aktibitateagatik.

\*Locus coeruleus: Amigdala (noradrenalinaren hiperaktibitatea → Alfa 1 eta Beta 1-ekin lotzen delako. Beldurra, amets gaiztoak, izu atakeak...

\*Antsietatean ematen diren sintoma periferikoak lasaitzeko ematen dira (urduri jartzen zea, izerdiak, dardarak... sentitzen dituzunean.

**-Alfa-2 autohartzaileen agonistak: Clonidina**

Ⓢ Horrela noradrenalinaren jariapen neuronak berak inhibituko du. Berez NA-ak egin beharko lukeena izango zen, baina hondatua dago. Farmakoa lotzen da noradrenalinak lotu beharko lukeen hartzaileekin, eta ordua ezta hainbeste NA jaritzen

Ⓢ agonista da kasu hontan kimikoki zerbait egiten duelako. Antagonista izango balitz SOILIK BLOKEATU egingo luke.

**-Beta-1 hartzaile postsinaptikoen antagonistak: Propanolol**

\*Antsiolitiko noradrenergikoen erabilera klinikoak: Gehienbat krisietan eta Beta-1.

\*Lehen antsiolitikoa → Alkohola, orduan batera ere.

\*Beta 1 hartzaileekin (postsinaptikoekin) lotu eta honek sintomak desagertzea, edo gutxitzea eragin.

---

na eta soziala

## 5. ANTSIETATEAK ERAGINDAKO NAHASTEEN TRATAMENDUA:

⑩ **ANO** (Antsietate Nahaste Orokorra) → BZD, Alkohola hartzen badu honekin, mendekotasun probabilitate handiagoa. Epe motzera eta laguntzaile gisa BZD. Lehen aukera: SBIS (serot) eta SNBI (sero+ nora). Serotoninarekin nahikoa bada NA ez. Konbinazioa: antidepresiboa +BZD. Erresistentzia kasuetan: BUSPIRONA.

⑩ **Izu Nahasteak (Atakeak)** → Pentsatzen du hil egingo dela, bihotzeko atake batekin. Etxean, arrazoirik gabe gerta liteke. Tratamendu aukerak: Krisietan BZD, SBIS, BZD + SBIS.

⑩ **Fobiak** → Agorafobia (kalean) bada, antidepresiboekin edo BZD +SBIS. Fobia sinplea bada, BZD edo Propanol. Fobia soziala bada, BZD edo Propanol, SBIS eta MAOI.

⑩ **Traumaondoko estresak eragindako nahastea** → Lehenengo antidepresiboa eta gero SBIS eta SNIS, askotan serotonina.

⑩ **Nahaste Obsesibo Konpulsibo** → Estresari ezin buelta eman, denbora guztian. Gehiegizko aktibitate dopaminergikoa. Erabili: GABA, Buspirona... Dosi antidepresiboak baino askoz ere handiagoa izan behar du kasu honetan.

## 2. INDARTZAILE KOGNITIBOAK:

- Funtzio kognitiboak hobetzeko. Gehienbat demenzietan, non alzheimerra tratatzeko erabiltzen diren.

### 1. DEMENTZIAK:

Alzheimer motako eritasuna arruntena eta ezagunena bada ere, gaixo askok demenzia mixtoak manifestatzen dituzte. Demenzia motak euren patogeniaren arabera sailkatzen dira. Demenzia kortikal bat da. Demenzia baskularra, hau da, bihotzeko txikien ondorioz garunaren zati bat kaltetu egiten da, eta honek demenzia sortzen da.

DEMENCIA SUBCORTICAL: parkinson

### 2. ALZHEIMER ERITASUNA:

#### -Ezaugarri klinikoak:

Bestalde, eritasuna zuten pazienteen garunetan ikusitako beta-amiloidearen plakak eta harik neurofibrilarrak dira prozesu degeneratiboaren erakusgarri. Hipotesi kolinergikoak dio Alzheimer eritasunean gertatzen den prozesu neurodegeneratiboa neurona

kolinergikoetan hasten dela, plaka-neuritikoen eraketagatik, segur aski. Gainera, plaka neuritikoek eszitotoxikoa den moduko glutamatoa askatzea eragin dezakete.

---

---

era.  
straktuaren galera.  
a.  
intzio motorren galera.

---

---

KOAK:  
atea.

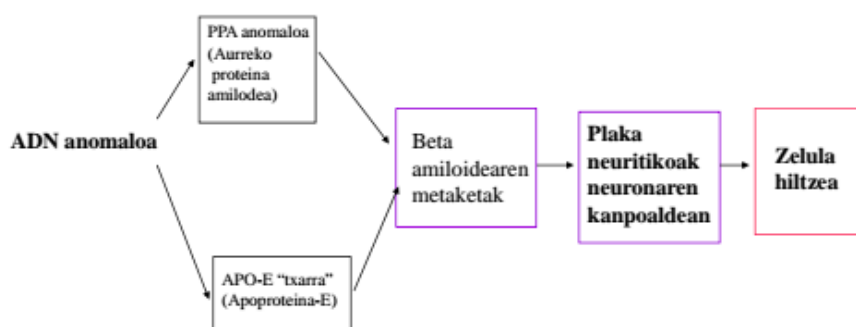
### -Hipotesi biologikoak:

⑩ **Neuropatiak** (3 hipotesi)

↘ **Egitura anomaloak** → Eritasunean deskontrol bat dago. Diagnostiko zehatza postmorten egiten da alzhemerrarena.

✦ **BETA-AMILOIDEAREN HIPOTESIA** (Plaka neuritikoak) → Alzheimer eritasuna duten pazienteen garunean, proteina beta-amiloidearen metaketak gertatzen da (ez du uzten neuronaren arteko komunikazio zuzena mantentzen uzten), haren aurrekoa (PPA) anomaloa delako edo haren suntsiketa (APO-Earen bitartez) okerra delako. Beta-amiloidearen metaketak plaka neuritikoak sortzen ditu neuronaren kanpoaldean, eta horrek, azkenik, neuronaren heriotza dakar.

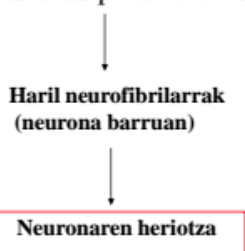
#### ALZHEIMERRAREN BETA AMILOIDEAREN HIPOTESIA



✦ TAU PROTEINAREN HIPOTESIA (Haril neurofibrilarrak) → Ez da ezagutzen ondo zergatik diren neurotoxikoak plaka neuritikoak, baina gaurko teoriek iradokitzen dute haril neurotoxikoak erarazten dituztela, eta, horren ondorioz, mikrotubulu tau proteinaren fosforilazioa eragiten dela (baita hanturazko erreakzio neurotoxikoak eragin ere). Tau proteinaren fosforilazioak mikrotubulu suntsitzea dakar, eta, hala, neuronaren garraio axoplasmikoa kaltetu egiten da. Horren ondorioz, haril neurofibrilarrak sortzen dira neurona barruan, eta neuronaren heriotza gertatzen da. Deskontrol bat da.

#### ALZHEIMERRAREN TAU PROTEINAREN HIPOTESIA

Mikrotubulu tau proteinaren fosforilazioa



↘ **Hipotesi kolinergikoa** → Neuronen hilketa hipokanpotik oso gertu gertatzen da, beraz, oroimena galtzen joaten da. Azetilkolina mailak igotzeko dira indartzaile kognitiboak.

↘ **Hipotesi exzitotoxikoa** → Gliako zelulak gehiegi aktibatzen dira, beraz, glutamatoak zerikusia du hemen, beraz, kaltzio kantitate altuek sortzen dute, non neuronak gehiegi exzitatu diren.

Denboran oso exzitatu mantentzen da eta degenerazio progresiboa gertatzen da (alzheimerra). Hiperaktibitate glutamatergikoa dago. Kaltzioak berak bigarren mezulari moduan jokatzen du entzima batzuk aktibatuz non hauek beste gai batzuk sintetizatzen dituen. Beraz, kaltzio gehiegi badago, aktibazio gehiegi dago eta gehiegizko sintetizazioak egiten dira.

### 3. ALZHEIMERRAREN TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAK:

- *Sintoma kognitiboak:*

- Antikolinestarasikoak → Sintoma kognitiboen tratamendurako, sintomak arinak edo ertainak badira, antikolinesterasikoak erabiltzen dira. Azetilkolina mailak sustatzeko.
- Antagonista glutamatergikoak → Gaixotasuneko azken estadioan erabiltzen dira. Neuronen hilketa masibo hori frenatzeko saiakera.

- Maila experimentalean oraindik: → Idealena izango litzateke.
  - Beta-amiloidearen kontrakoak
  - Haril fibrilarraren kontrakoak
- *Sintoma neuropsikiatrikoak:*

○

#### 4. ANTIKOLINESTERASIKOAK:

- Antikolinesterasikoek azetilkolinaren entzima suntsizaileak inhibitzen dituzte; batez ere azetilkolinesterasaren inhibitzaileak dira; beraz, agonista kolinergiko funtzionalak dira.
- Azetilkolinaren sintesia → Kolina + Azetilkoentzima A. Hauek batzen dira eta sortzen da azetilkolina. Hau jakietatik eratortzen da.
- Azetilkolinaren metabolismoa → Behin sortuta, tarte sinaptikoan suntsitzen da (azetilkolinesterasa entzimaren bitartez %99an). Butirikolinesterasa entzimak, berriz, %1 suntsitzen du (suntsitzen du tarte sinaptikotik urruntzen bada beste zelulek, izan ere, hau gliako zeluletan dago). Farmakoak azetilkolinesterara inhibitzen du, hau da, azetilkolina suntsitzen duena, horrela, azetilkolina gehiago lortuko da. Ondorioz kolina geratzen da eta garraiatzaileen bidez berriro neuronara itzultzen da azetilkolina gehiago sintetizatzeko.
- **Hartzaile kolinergikoak:**
  - Muskarinikoa → Metabotropikoa da. M1 hartzaileak.
  - Nikotinikoak → Ionotropikoa da. Alfa-7 hartzaileak. Funtzionamendu kognitiboarekin erlazionatzen da. Post sinaptikoa (EP ematen da) eta presinaptikoa egiten du. Autohartzaile honek funtzionatzean, bestetan ez bezala jariapena jarraitzeu (sustatu).
- **Azetilkolinesterasaren inhibitzailea: *donepezilo*:**
  - Bakarrik azetilkolinesterasa inhibitzen du, horrela azetilkolinak jariatzen jarraitzen du, hobekuntza kognitiboa emanez. Bitirikolinesterasa EZ. Bigarren mailako efektu gastrointestinalak gertatzen dira. Donepezilo (agonismo funtzionala) da bigarren mailako efektu hau gutxien duen farmakoa. Kognitiboki hobekuntza berdina. Agonista kolinergiko funtzionala da.

- Adib: Tacrina jada ez da erabiltzen , 2.mailako efektu gehio ditulako.
- Azetilkinesterasa eta bitirilkolinerasa inhibitzailea: *rivastigmina*:
  - Farmako hau erabiltzea komeni da hilketa neuronala ematen denean. Azetilkolina gutxi eta azetilkinesterasa gutxi daude. Bukaerarako fasean, heriotza kantitate handia denean. Hau lehenengo estadiotan ez da erabiltzen bigarren mailako efektu gehiago dituelako.
  - Azetilkinesterasa inhibitzen du hipokanpoan eta kortexean. Butilkolinerasa edozein lekutan.
  - Zelulan glial asko daudenean, butilkolinerasak egiten du azetilkinesterasaren lana.
  - Hala ere, hau ez da erabiltzen efektu sekundario gehio dauzkalako. Donazepilo gehio.
- Azetilkinesterasaren inhibitzailea eta hartzaile nikotinkoen modulatzaile alosteriko positiboa: *galantamina*:
  - Bi gauza egiten ditu: 1- Positiboki modulatu hartzailen nikotinko horiek (azetilkolina gehiago jariatzen). Modulatu alosteriko nikotinkoak erretena gehio zabaltzen, kaltzio gehio barrura eta EP gehio, jariatzen handitu. 2- Azetilkinesterasa ere inhibitzen du.
  - Modulazioan, erretenak ireki eta ioi gehiago sartzen dira, beraz, azetilkolina gehiago jariatzen da eta efektua ere handiagoa da. Gainera, neurona presinaptikoan azetilkolina gehiago egotea ahalbidetzen du.
  - Klinikoki ez da ezberdintasun handirik aurkitu kognitiboki, azetilkolina+modul
  - Efektu sekundarioak → Anorexia (jateko gogo eza), giltzurrunak...

## 5. ANTAGONISTA GLUTAMATERGIKOAK: Metaminoideak erdian geratzea oztopatuz.

- Hartzaile glutamatergikoak:
  - **NMDA hartzailean** zentratu, non hau hartzaile metabotropikoa den. Marrazkia: atsedena, erdikoa normala eta izango litzateke bukaerako exitoxizitatea.
    - Atsedena (neurona polarizatu, orekan) → NMDA-A erretena, kaltzio erretena da.. Efektu bat sortzeko neuronan, magnesioa (honek blokeatu erretena) kendu egin behar da kaltzio erretenetatik pasa ahal



izateko. Hau kentzeko, neurona despolarizatu behar da (barrua positiboago), eta hau egiteko AMPA izeneko hartzaileetara lotu behar da glutamatoa, sodioa sartu eta despolarizatu egiten da. Ondorioz magnesioa joan egiten da, erretena libre geratu eta kaltzioa sartzen joaten da.

■ **Hartzaileen bidez, AMPA hartzaileen bidez, AMPA glutamatoarekin lotzen da, Sodioa sartu, Mg jun, gero kaltzioa sartu.**

■ **Normala** → Kaltzioa sartu bigarren mailako mezulariak martxan jarri, hau neuronen komunikazio denboran zehar mantentzeko. Erreakzioak eman, hartzaile gehiago, glutamatoa jariatu eta horrela denbora gehiagoan komunikatuta.

■ **Exitotoxizitatea** → Kaltzio gehiegi sartu, komenigarria dena baina denbora gehiagoan egon. Glutamatoa hartzailea kitzikatzen badago eta ez bada kentzen asko sintetizatzen da, hilketa zelularra gertatzen da eta neurona hiltzen da (toxizitate handia gertatzen delako).

○ **MEMANTINA** → Gehiegizko aktibitatea dagoenean, atsedean egoerara eramateko. Egunero hartzen da. Ez lehiakorra da, ez dauka afinitate handia, beraz, neurona despolarizatzen denean berehala joaten da (ez da antagonista gogorra). Bueltagarri da, atsedena lortzean Mg bezela jun egiten da. Neuronaren patologia zuzentzen du. Ez du efektu kognitiborik sortzen, neuronen gehiegizko aktibitatea frenatzen saiatzen da. Hauek bukaerako momentuan erabiltzen dira (autonomoak ez direnean). Babes kognitiboa, ez ditu sintomak tratatzen.

## **6. GAI NEUROBABESLEEN GARAPENA:**

- Pentsatzen zen erradikal askeak kenduta neuronak berpiztuko ziala, ez da horrela gertatzen.
- Omega 3 gantz-azidoak (Oso ona)
- Kaltzio erreten antagonistak: nimodipinoa
- Hazkuntza neuronalaren eragileak: sabeluzola
- Hanturakontrako farmako ez esteroideak (AINE)
- Ideia dago, antinflamatorioek oroimenaren galera oztopatzen dutela.