

# FARMAKOLOGIJA



# SPLOŠNA FARMAKOLOGIJA

## 1. VRSTE IN POIMENOVANJE ZDRAVIL

**VRSTE ZDRAVIL:** Zdravilni pripravki so izdelki farmacevtskih tovarn in lekarniških laboratorijev. Pripravljeni so tako, da omogočajo najprimernejšo uporabo zdravila in najboljši terapevtski učinek. Po načinu priprave poznamo:

- ⊕ **MAGISTRALNA ZDRAVILA** (sestavajo magistralnih zdravil predpiše zdravnik, v lekarni nato pripravijo in izdajo zdravilo za posameznika)
- ⊕ **GALENSKE PRIPRAVKE** (so sestavljeni preparati, ki jih izdelujejo v lekarnah po predpisih farmakopeje, strokovne literature ali po lastnih receptih za določenega bolnika)
- ⊕ **OFICIALNA ZDRAVILA** (izdelujejo v farmacevtskih tovarnah in lekarnah po recepturah in predpisih, ki so sprejeta v veljavni farmakopeji)
- ⊕ **SPECIALITETE** (so zagotovljena zdravila z zaščitenim imenom<sup>R</sup> pripravljena in oblikovana v farmacevtskih tovarnah)

**POIMENOVANJE:** Imena zdravilnih sestavin pišemo v latinščini. Vsako zdravilo ima svoje **kemijsko** ime, ki ustreza kemijski sestavi zdravila. Zaradi preglednosti in poenotenja so uvedli t.i. **generična**, nelastniška nezaščitenjena mednarodna imena. Za zdravila (International Nonproprietary Names, INN), ki jih predpiše svetovna zdravstvena organizacija. Uporaba generičnih imen je smiselna predvsem pri kemično zapletenih zdravilih, ki jih pod različnimi imeni izdeluje več tovarn. Zdravilne snovi, njihova imena, odmerke, način shranjevanja in identifikacije predpisuje vsakokratna veljavna farmakopeja. V SLO uporabljamo evropsko farmakopejo s slovenskim dodatkom – Formularium Slovenicum. V Registru zdravil republike slovenije so razvrščeni vsi registrirani tovarniško izdelani farmacevtski preparati z osnovnimi podatki o njihovih farmacevtskih oblikah, odmerkah, navodilih o načinu predpisovanja in izdajanja bolnikom. Lastniško zaščitenjeno ime (zaščitenjeno ime specialitete<sup>R</sup>)

## 2. RAZVRSTITEV IN OBLIKE ZDRAVIL

Zdravila lahko razvrstimo po kemijski zgradbi ali po delovanju:

**BIOKEMIJSKO:** hipoglikemiki znižujejo glukozo, antihiperlipemiki pa maščobe v krvi.

**FIZIOLOŠKO:** antihipertonični znižujejo zvišan arterijski tlak.

**NA ORGANSKE SISTEME:** stimulantni in depresorji delujejo na osrednje živčevje, diuretiki na ledvice, kardiotorični glikozidi pa na srce.

### OBLIKE:

Po trdnosti ločimo trde, praškaste, poltrde, poltekoče, tekoče in plinaste farmacevtske oblike zdravilnih pripravkov.

**PO NAČINU UPORABE JIH DELIMO:**

- 1) **KAPSULE** - trdni pripravki v ovoju iz dveh delov: želatinske, makrogolne, škrobne.
- 2) **TABLETE, DRAŽEJI** - trdni pripravki, stisnjene praškaste snovi.
- 3) **MAZILA** ali **KREME** - polčvrste oblike za lokalno uporabo
- 4) **SVEČKE** - trdni pripravki, ki se na telesni temperaturi raztopijo; za rektalno ali vaginalno uporabo.
- 5) **RAZTOPINE** - tekoči pripravki za zunanjo in notranjo uporabo. Sestavljene so iz topila in ene ali več snovi. Topilo je lahko voda, alkohol, polietilen, glikol, glicerol ali olje.
- 6) **SUSPENZIJE** - tekoči pripravki z netopnimi delci. Tekoči puder, ki jo moramo pred uporabo pretresti.
- 7) **EMULZIJE** - tekoči pripravki iz dveh faz, ki se ne mešata. (olje: voda).
- 8) **ČAJI** - posušeni deli rastlin in plodov za domačo pripravo tekočih pripravkov.
- 9) **PREVRETKI, POPARKI, MACERATI** - tekoči pripravki iz rastlin za zauživanje.

10) TINKTURE- alkoholni izvlečki iz rastlin.

### 3. OZNAČEVANJE ZDRAVIL

Z različno obarvanimi signaturnimi listki v lekarni dodatno označujejo zdravila:

⊕ beli z rdečim robom - pripravki za uporabo na koži in sluznicah (črni tisk)

⊕ beli: za vse ostale načine uporabe (črni tisk)

⊕ črni: za strupe (beli tisk)

⊕ fluorescentno zeleni: za vsa druga opozorila (črni tisk)

Zdravila, ki močno učinkujejo na osrednje živčevje (OŽ) in vplivajo na psihofizične sposobnosti bolnika so trigoniki. Označeni so z rdečima trikotnikoma ▲ in Δ. Polni trikotnik absolutno, prazni pa relativno prepove upravljanje vozil.

S § označujemo opojna zdravila-paragrafike.

Znak ! pa omejuje količino enkratne izdaje zdravila.

### 4. TRIGONIKI, PARAGRAFIKI

Trigoniki so zdravila, ki močno učinkujejo na osrednje živčevje in vplivajo na psihofizične sposobnosti bolnika. Označeni so z rdečima trikotnikoma. ▲ in Δ. Med zdravljenjem z njimi je vožnja z motornimi vozili (ali upravljanje z stroji) absolutno ali relativno prepovedana.

Paragrafiki § - so opojna zdravila. Po pravilniku o načinu predpisovanja in izdajanja zdravil se morajo opojna zdravila in nekatere psihotropne snovi shranjevati v trezorju, predpisovati jih je treba v dvojniku in podatke vpisovati še v posebno kartoteko. Odmerki, koncentracije in količine opojnih zdravil, ki jih sme zdravnik predpisati na recept so omejene.

### 5. DELOVANJE ZDRAVIL : GLAVNI, STRANSKI IN SEKUNDARNI UČINEK ZDRAVILA

Z glavnim delovanjem (učinkom) označujemo učinek, ki je najmočneje izražen in je za določeno zdravilo najbolj značilen ter se ponavadi tudi najprej pokaže. Z navedbo primarnega učinka kakega zdravila podajamo kratko karakteristiko tega zdravila in dostikrat že njegovo opredelitev. Glavni učinek je odvisen od kemijske strukture zdravila.

Z stranskim delovanjem označujemo vse tiste neposredne učinke zdravila, ki se pojavljajo poleg primarnega delovanja, vendar brez vzročne zveze z njimi. Takšno stransko delovanje je lahko zelo pomembno za terapevtsko uporabo zdravila. V številnih primerih pa srečamo med stranskimi učinki funkcionalne spremembe, ki bodisi pri določenem bolezenskem stanju niso zaželeni, bodisi že same po sebi ustvarjajo novo patološko stanje (npr. lokalno draženje pri zdravilih, s katerimi želimo doseči samo sistemski učinek- bruhanje, driska po zaužitju zdravila)

Sekundarni učinki so vse tiste spremembe v delovanju najrazličnejših organov, ki so nastale kot posledica bodisi primarnega, bodisi katerega od akcesornih učinkov.

### 6. PREHAJANJE ZDRAVIL SKOZI MEMBRANE

Prehajanje zdravil skozi membrane imenujemo transport. Pri tem snovi skozi membrane prehajajo nespremenjene. Najpomembnejši mehanizmi prehajanja so: filtracija, osmoza, difuzija, specialni transportni proces (facilitarna difuzija, aktivni transport, pinocitoza, endocitoza, eksocitoza.). Filtracija, osmoza, difuzija in facilitarna difuzija potekajo v smeri koncentracijskega gradienta (od višje proti nižji koncentraciji). Aktivni transport in pinocitoza lahko potekata proti koncentracijskem gradientu. Ta dva procesa potrebujeta energijo iz ATP, ki je shranjena v celicah. Skozi membrane lažje in hitreje prehajajo v maščobah topna, neionizirana in nepolarna zdravila. Porazdelitev zdravil po telesu je odvisna od kapilar, prepustnosti, količini telesne vode, transport. skozi membrane..

**Filtracija** je prehajanje snovi v smeri gradientov pritiska in je pomemben proces za prehajanje makromolekul. Domnevajo, da proces ne poteka skozi membrane, temveč po medceličnem prostoru.

**Difuzija** je proces, pri katerem se molekule ali večji delci zaradi svoje kinetične energije in kaotičnega gibanja enakomerno porazdelijo po prostoru. Proces vedno poteka v smeri nižje koncentracije.

**Specialni transport:**

- Ⓐ **facilitarna difuzija** je proces, pri katerem se hidrofilne molekule (aminokislina, sladkorji, nekateri ioni) vežejo s prenašalcem in hitreje prehajajo skozi membrane. Proces vedno poteka v smeri nižje koncentracije.
- Ⓐ **aktivni transport** omogoča prehajanje ionov in drugih molekul skozi membrane v smeri višje koncentracije. Za vezavo na prenašalca in za transport je potrebna energija, ki jo celica pridobiva iz ATP.
- Ⓐ **pinocitoza** je proces za katerega je potrebna energija in omogoča prehajanje večjih molekul v celico. Celična membrana se uviha in objame molekulo v mehurček, ki se pomakne v notranjost celice. Proces je podoben fagocitozi levkocitov.

## 7. PORAZPOREDITEV ZDRAVIL PO TELESU

Absorbcija je prehajanje zdravila od mesta aplikacije skozi membrane v kri. Razen krvnega je pomemben še limfni sistem, ki omogoča transport makromolekul in drugih snovi v obtok. Ko zdravilo ugotovimo v krvi je absorbirano. Porazdelitev zdravila po telesu ni enakomerno. Odvisno je od kemijske zgradbe zdravila, velikosti in lipofilnosti molekule ter od preprek, ki so v organizmu. Volumen porazdelitev zdravila (Vd): porazdelitev zdravil ni enakomerna in je odvisna od kapilarne prepustnosti, količine telesne vode, od vezave zdravila na plazemske beljakovine in od transporta skozi membrane. Merimo ga z volumnom porazdelitve in ga označujemo z Vd. Pove nam v kakšnem volumnu telesne vode se zdravilo porazdeli in je količnik med odmerkom zdravila in njegovo koncentracijo v plazmi.

## 8. OBLIKE IN NAČINI DAJANJA ZDRAVIL

1. Oralno (peroralno, p.o.) skozi usta. Najpogostejši način jemanja zdravil (tablete, praški, kapljice).
2. Rektalno (svečke, klizme). Učinki so lahko sistemski ali lokalni.
3. Vaginalno (vaginalete, globuli, svečke, kreme). Učinki so lokalni.
4. Intravensko (i.v., v veno). Hitro delovanje, nevarnost infekcij, stranskih učinkov.
5. Intramuskularno (i.m., v mišico). Nevarnost infekcij, včasih boleče.
6. Podkožno (subkutano, s.c.): insulin.
7. Intradermalno, v kožo: tuberkulinski, alergijski test.
8. Intratekalno: v hrbtenjačni prostor, v likvor.
9. Intraperitonealno: v peritonealno, trebušno votlino.
10. Inhalacije: vdihavanje hlapnih tekočin, plinov, par ali praškastih delcev zdravila.
11. Lokalno: nanašanje zdravila na kožo ali sluznice v obliki praškov, mazil, krem, losionov ali raztopin.
12. Sublingvalno (podjezično, sl.): tablete ali pršilo za pod jezik, sistemski učinki, ni učinka prvega prehoda.
13. Parenteralno: na druge načine kot po.; injiciranje, transdermalni obliži, intratekalno, epiduralno ipd.

### Farmacevtske oblike

- Ⓐ **Kapsule:** trdni pripravki v ovoju iz dveh delov: želatinske, geloduratne, škrobne, iz polietilen glikola.
- Ⓐ **Tablete:** trdni pripravki, stisnjene praškaste snovi, lahko oblite s sladkorno maso – dražeji.
- Ⓐ **Mazila ali kreme:** polčvrste oblike za lokalno uporabo.
- Ⓐ **Svečke:** trdni pripravki, ki se na telesni temperaturi raztopijo; za rektalno ali vaginalno uporabo.
- Ⓐ **Raztopine:** tekoči pripravki z eno ali več snovmi, za zunanjo ali sistemsko uporabo. Topilo je lahko voda, polietilenglikol, alkohol ali olje.
- Ⓐ **Suspenzije:** tekoči pripravki z netopnimi delci. Tekoči puder – mixtura agitanda.

- Ⓐ Emulzije: tekoči pripravki iz dveh faz, ki se ne mešata (olje:voda).
- Ⓐ Prevretki in poparki: tekoči pripravki iz rastlin za lokalno ali notranjo uporabo.
- Ⓐ Tinkture: tekoči izvlečki iz rastlin.
- Ⓐ Transdermalni terapevtski sistemi (TTS): obliži, ki omogočajo enakomerno sistemsko dostavo zdravil

**Evropska farmakopeja predpisuje naslednje farmacevtske oblike:**

- Ⓐ auricularia - farmacevtske oblike za v uho
- Ⓐ capsulae – kapsule
- Ⓐ compressi – tablete
- Ⓐ emplastra transcutanea transdermalni obliži
- Ⓐ granulata – zrnca,
- Ⓐ inhalanda - farmacevtske oblike za inhaliranje, liquida ad usum
- Ⓐ dermicum - dermalne tekočine,
- Ⓐ musci medicati - zdravilne pene
- Ⓐ nasalia - farmacevtske oblike za v nos,
- Ⓐ ocularia - farmacevtske oblike za v oko,
- Ⓐ parenteralia - parenteralne farmacevtske oblike
- Ⓐ peroralia - peroralne tekočine
- Ⓐ preparationes pharmaceuticae ad irrigationem - farmacevtske oblike za izpiranje
- Ⓐ preparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu - farmacevtske oblike pod tlakom
- Ⓐ pulveres ad usum dermicum – dermalni praški (posipala)
- Ⓐ pulveres perorales - peroralni praški
- Ⓐ rectalia - rektalne farmacevtske oblike
- Ⓐ styli – paličice,
- Ⓐ tamponae medicatae - zdravilni tamponi
- Ⓐ unguenta - poltrdne dermalne farmacevtske oblike
- Ⓐ vaginalia - vaginalne farmacevtske oblike
- Ⓐ zdravilni žvečilni gumiji.

## **9. ABSORPCIJA IN PORAZDELITEV ZDRAVIL**

Je prehajanje zdravila od mesta aplikacije skozi membrane v kri. Razen krvnega obtoka je pomemben še limfatični sistem, ki omogoča transport makromolekul in drugih snovi v obtok (iz kapilar v celice in obratno). Ko je zdravilo prisotno v krvi, pomeni, da je absorbirano.

Absorpcija je odvisna od: stopnje ionizacije, topnosti v lipidih, pri večji polarnosti je zdravilo bolj topno v vodi in se slabše absorbira.

Razporeditev zdravila po telesu

1. Zdravilo deluje v tkivih, običajno na receptorjih.
2. Samo nevezano zdravilo prehaja skoz membrane.
3. V vsakem predelku (kompartimentu) je zdravilo, vezano na beljakovinske plazme; in je v dinamičnem ravnotežju z nevezanim.
4. Prerazporeditev: zdravilo različno prehaja iz tkiv, kjer deluje, v druga tkiva, kar je eden od načinov prenehanja učinkovanja zdravila.

Razporeditev zdravila po telesu ni enakomerna. Odvisna je od kemijske zgradbe zdravila, velikosti in lipofilnosti molekule ter od prepek, ki so v organizmu (krvno-možganska pregrada, placenta, itn.). Zdravilo učinkuje, ko doseže mesto delovanja. Ovira so polprepustne membrane celic, ki jih sestavlja dvojna fosfolipidna plast z glikoproteinskimi molekulami, ionskimi kanalčki in drugimi vgrajenimi beljakovinami. Skoz membrane lahko prehajajo nepolarna, neionizirana in lipofilna zdravila, težko pa polarne, ionizirane, hidrofilne molekule. Prehajanje zdravil skoz membrane so procesi, ki ne potrebujejo energije (osmoza, difuzija, filtracija) in specializirani transportni procesi: facilitirana difuzija, aktivni transport, pinocitoza, endocitoza in eksocitoza. Facilitirana difuzija je proces, pri katerem se hidrofilne

molekule (aminokisliline, sladkorji, nekateri ioni) vežejo s prenašalcem in hitreje prehajajo skozi membrane. Proces vedno poteka v smeri nižje koncentracije in potrebuje energijo. Aktivni transport omogoča prehajanje ionov in drugih molekul skozi membrane v smeri višje koncentracije. Za to je potrebna energija, ki jo celica dobi iz adenzin trifosfata (ATP). Pinocitoza omogoča prehajanje večjih molekul v celico, za kar je potrebna energija. Celična membrana se uviha in objame molekulo v mehurček, ki se pomakne v notranjost celice. Proces je podoben fagocitozi levkocitov. Z eksocitozo se iz celic sproščajo mediatorji in endogene snovi membrane.

## 10. IZLOČANJE ZDRAVIL; BIOLOŠKI RAZPOLOVNI ČAS

Čas, da zdravilo doseže receptorje in prične delovati je odvisen od absorpcije in porazdelitev zdravila v telesu. Trajanje učinka zdravila je odvisna od prerazporeditve zdravila po telesu in od presnove zdravila. Izločanje skozi ledvice: zdravila, ki so topne v vodi se izločajo skozi ledvice z urinom. Ledvica opravlja več nalog: ohranja volumen krvi in tekočine v telesu, regulirajo osmotski tlak in acidobazično ravnotežje, uravnavajo koncentracijo ionov v krvi in izločajo nekoristne presnovke iz telesa. Za izločanje vodotopnih snovi iz telesa je najbolj pomembna glomerularna filtracija in tubularna sekrecija. Izločanje z žolčem: zdravila so vezana na žolčne kisline in se reabsorbirajo v krvni obtok.

Izločanje zdravil iz telesa merimo z biološkim razpolovnim časom  $T_{1/2}$ , to je čas v katerem se zmanjša koncentracija zdravila v plazmi za polovico.  $T_{1/2}$  je pri različnih zdravilih različen. Klirensa – kakšna količina zdravila se očisti iz plazme v določeni časovni enoti. Zdravilo se izloča skozi ledvica, jetra, kožo, pljuča.

## 11. PRESNOVA ZDRAVIL - BIOTRANSFORMACIJA ZDRAVIL, BIOKEMIJSKE REAKCIJE, INDUKCIJA IN INHIBICIJA ENCIMOV

Presnova zdravila ali biotransformacija poteka v jetrih z mikrosomskimi encimi (citokromski sistemi P450-CYP). Biotransformacija poteka v dveh fazah. V prvi so udeležene reakcije razgradnje (oksidacija, redukcija, hidroliza), v drugi pa reakcije sinteze (konjugacija z glicinom, z oacetno, s hipurno, z žvepleno kislino in glicinom). Presnovki so bolj polarni, manj se vežejo na plazemske beljakovine in se lažje izločajo. Zdravila lahko povečajo hitrost lastne presnove ali drugih zdravil – *indukcija encimov* (barbiturati, rifampicin, šenjanževka...), nekatera zdravila pa zavirajo presnovo nekaterih zdravil – *inhibicija encimov* (cimetidin, eritromicin, sok grenivke)

Pri biotransformaciji zdravil lahko nastanejo aktivni presnovki, ki so celo bolj toksični od osnovnega zdravila, tako da biotransformacija ni vedno tudi detoksikacija zdravil. Iz kodeina nastane morfin, iz parationa paraokson, iz fenacetina paracetamol, iz l-dopa dopamin. Presnovki so toksični tudi pri benzopirenu, tetraklorogljiku, benzodiazepinih in ciklofosfamidu. V procesu biotransformacije naraščata polarnost in vodotopnost snovi, zato se lahko izplavljajo iz telesa z urinom.

## 12. RECEPTORJI IN SILE, KI SO UDELEŽENI PRI VEZAVI ZDRAVIL NANJ

Velika večina zdravi deluje tako, da se veže na celične strukture organizma. Mesta vezave zdravil imenujemo receptorje. To so deli molekul ali cele molekule in so deli celic, kamor se zdravilo selektivno veže in povzroči zaporedje biokemičnih reakcij, ki se končajo z biološkim odgovorom.

Razvrščamo jih kot:

- Ⓐ receptorje za endogene prenašalce. Imenujemo jih tudi farmakološke prenašalce. So na ali v celični membrani, v citoplazmi ali celičnem jedru.
- Ⓐ ionski kanalčki, ki so lahko samostojni receptorji, del farmakološkega ali pa so funkcionalno povezani z njimi.
- Ⓐ transportni sistemi, ki sodelujejo pri prehajanju molekul skozi celične membrane
- Ⓐ encimi

Zdravilo se na receptor veže selektivno. To povzroči zaporedje biokemičnih reakcij, ki se končajo z biološkim odzivom.

**VEZI, KI SO UDELEŽENE PRI VEZAVI ZDRAVILA NA RECEPTOR:**

Za vezavo atomov in molekul so potrebne določene sile in energija. To so:

- Ⓐ Kovalentna vez, pri kateri družita dva atoma skupni elektronski par.
- Ⓐ Ionska vez je elektrostatična vez med dvema različno nabitima ionoma.
- Ⓐ Vodikova vez. Vodikov atom je močno elektropozitiven in se veže z elektronegativnimi atomi.
- Ⓐ Van der Waalsove sile in vezi med dvema električno nevtralnima atomoma ali atomskima skupinama.

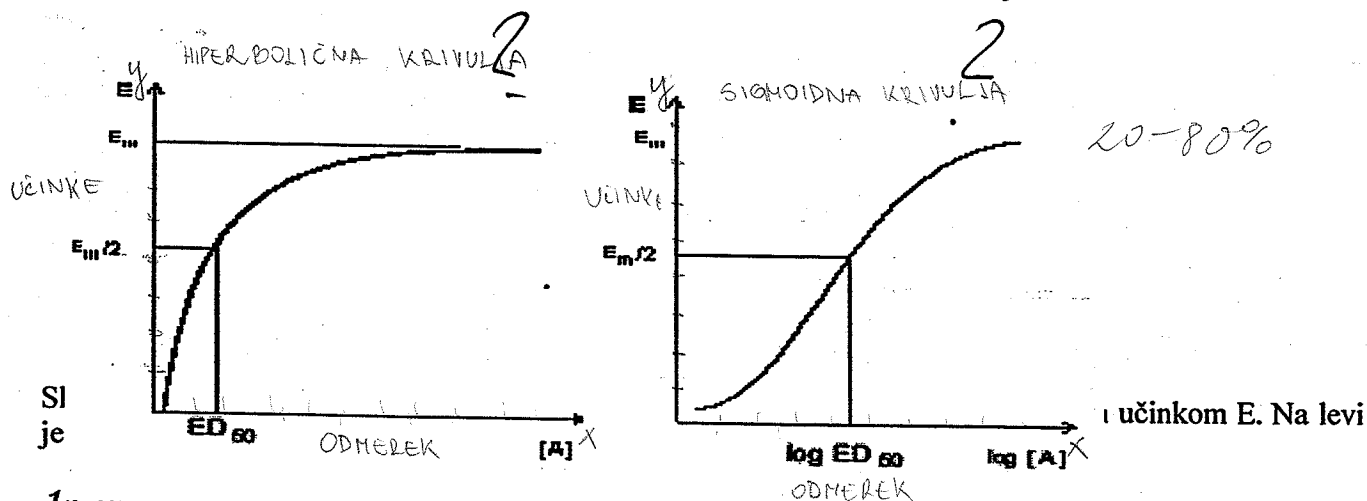
### 13. RAZMERJE MED ODMERKOM/KONCENTRACIJO ZDRAVILA IN UČINKOM NANJ – PRIKAZ

Učinek zdravila je odvisen od odmerka oziroma koncentracije. Odmerek ali doza je količina zdravila, ki v določenem času sproži biološki odziv. Odmerkim so lahko terapevtski, največ enkratni, toksični in smrtni odmerki.

V telesu je zdravilo praviloma raztopljeno, učinek je običajno odvisen od koncentracije na mestu delovanja. Koncentracija zdravila je odvisna od absorpcije in porazdelitve zdravila. Koncentracija zdravila je odvisna od odmerka in časa, v katerem zdravilo zasede receptor. Hitrost učinkovanja zdravila je odvisna od absorpcije in porazdelitve zdravila.

Prikaz razmerja med odmerkom (koncentracijo) zdravila in učinkom:

Razmerje med odmerkom in učinkom prikazemo grafično tako, da na os x nanašamo odmerke, na y pa učinke. Dobimo hiperbolično krivuljo. Zaradi enostavnejše in točnejše analize učinkovin pri nižjih odmerkih prikazujemo razmerje med logaritmom odmerka in učinkom, saj dobimo sigmoidno krivuljo, ki pa je med 20 in 80% maksimalnega učinka premice. Merilo anafinitete zdravila za receptorje in merilo za učinkovitost zdravila je  $K_e$  (ravnotežnostna konstanta). Pri večji anafiniteti sta večja vezava in tudi ravnotežnostna konstanta  $K_e$ . Zdravilo (antagonist) učinkuje že pri nižjih koncentracijah. Z učinkovitostjo zdravila označujemo potreben odmerek zdravila, ki povzroči učinek določene jakosti.



### 14. TEORIJE RECEPTORJEV

A.J. CLARK – okupacijska (1885 do 1941) je postavil teorijo receptorjev, po kateri je učinek zdravila odvisen od števila zasedenih receptorjev. Pri tem velja:

1. Zakon o delovanju mas,
2. Vsi receptorji so identični in enako sprejemljivi za zdravilo,
3. Učinek zdravila je sorazmeren številom zasedenih receptorjev,
4. Koncentracija zdravila se med reakcijo ne spremeni,

Clarkovo teorijo receptorjev je dopolnil PATON, ki je trdil, da je učinek zdravila odvisen od tega kako hitro so zasedeni receptorji.

TURCHGOTT (1960) je ugotovil, da je za delovanje zdravila pomembna afiniteta zdravila do receptorja.

ARIENS (1954) je uvedel pojem intrinzične učinkovitosti. Pozneje je STEPHENSON dopolnil teorijo receptorjev z ugotovitvijo, da zdravilo učinkuje tudi, če niso zasedeni vsi receptorji in uvedel pojem delnih antagonistov.

Zdravila se vežejo na receptorje. Razvrščamo jih na:

- Ⓐ receptorje za endogene prenašalce; to so farmakološki receptorji. So molekule ali deli molekul na/v celični membrani, v citoplazmi ali v celičnem jedru;
- Ⓑ ionske kanalčke, ki so lahko samostojni receptorji, del receptorja ali pa so funkcionalno povezani z njimi; Zdravilo Oksigeniran metabolit. Izločanje. Konjugiran metabolit.

## 15. *AGONISTI : ANTAGONISTI; vrste in značilnosti antagonizma*

Agonist je zdravilo, ki ima afiniteto za receptor, se nanj veže in povzroči učinek. Antagonist je snov, ki ima afiniteto za receptor, se nanj veže vendar ne povzroči učinka. Antagonisti se vežejo na iste receptorje in učinek preprečijo.

Vrste antagonizma:

- a.) **Kemijski antagonizem** – je kombinacija dveh snovi, ki se inaktivirata. Zato pride do zastrupitve z težkimi kovinami (Pb, Cd). Zdravimo z helatnimi snovmi (EDTA), ki vežejo kovinske ione v neaktivne komplekse.
- b.) **Farmakokinetični antagonizem:** antagonist združuje koncentracijo zdravila na mestu delovanja. Mehanizmi so različni: Lahko se poveča razgradnja zdravila (zaradi indukcije jetrnih encimov s fenobarbitonom, se zmanjša antikoagulacijski učinek varfarina). Lahko se zmanjša absorpcija zdravila iz prebavila ali pa se poveča izločanje skozi ledvice. Poseben primer je zavora fiziološkega nevrnskega privzema kateholaminov s tricikličnimi antidepresivi, ki preprečujejo sproščanje noradrenalina iz živčnih končičev.
- c.) **Farmakodinamični antagonizem:**

1. **Reverzibilni kompetitivni antagonizem** je vrsta farmakološkega antagonizma. Za isti receptor tekmujeta agonist in antagonist. Agonist ima afiniteto in sposobnost povzročiti učinek. Antagonist ima afiniteto za isto receptorsko mesto, vendar je brez intrinzične učinkovitosti. Poznamo popolne agoniste in delne agoniste. Pri reverzibilnem kompetitivnem antagonizmu se krivulja odmerka – učinek pomakne v desno, maksimalen učinek ostane nespremenjen. Agonist je sposoben izriniti molekule antagonista z receptorskega mesta, vendar se z njim ne veže. Z zasedbo prostih receptorjev agonist zmanjša hitrost vezave antagonista.

2. **Ireverzibilni akompetitivni antagonizem** se pojavi takrat, kadar se antagonist od receptorja odcepi (zelo počasi). Posledica tega je, da dodajanje agonista ne vpliva na njegovo vezavo na receptor. Nekateri to imenujejo nekompetitivni antagonizem, pri katerem ne gre za vezavo na receptorje. Maksimalen učinek agonista je zmanjšan.

3. **Nekompetitivni antagonizem** je pojav, pri katerem antagonist na določenem mestu zavre verigo reakcij, ki jih povzroča agonist. Veropamil in nifedipin preprečujeta vstop Ca ionov skozi celično membrano in preprečujeta kontrakcijo gladke mišice. Posledica je zmanjšan maksimalni učinek ter spremenjen naklon krivulje odmerka - učinek. Številni antagonisti acetilholina nekompetitivno zavirajo učinek acetilholina na nikotinskih receptorjih. Vzrok je v zaviranju kationskih kanalov, ki uravnavajo te receptorje. Številni zaviralci katijonskih kanalov delujejo šele takrat, ko jih acetilholin aktivira (odpre). Stopnja blokade narašča z večanjem koncentracije agonista. Tako delujeta ganglijski zaviralec heksameton in nevro-mišični zaviralec tubokurarin.



d.) **Fiziološki antagonizem** je pojav, pri katerem fiziološke, endogene snovi delujejo na organizem ali organe v nasprotni smeri: adrenalin zvišuje arterijski tlak z delovanjem na srce in periferne žile, histamin pa ga znižuje, ker povzroča vazodilatacijo

## 16. MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL: ANTAGONIZEM/SINERGIZEM

Zdravila, ki jih dajemo istočasno, lahko medsebojno vplivajo, kar lahko poveča želene učinke (kombinirani analgetiki), nekatere učinke izniči, lahko pa povzroči neželene učinke (povečana toksičnost). Pomembno je vedeti, katera zdravila jemlje bolnik ter medsebojno delovanje zdravil in hrane - (povečani učinek zdravil s sokom grenivke ali z avokadom)

Antagonist je zdravilo, ki se (lahko) veže na receptor, vendar ne učinkuje.

Pojav, ko zdravilo zmanjša učinek drugega zdravila imenujemo **ANTAGONIZEM**. Poznamo več vrst antagonizma: kemijski, farmakokinetični, farmakodinamični (reverzibilni, ireverzibilni, nekompetitivni) in fiziološki.

**SINERGIZEM** je pojav, ko so si učinki dveh ali več zdravil podobni, eno podpira delovanje drugega. O sinergiji med zdravili govorimo, če imajo zdravila istosmerni učinek, ki se sešteva, množi ali celo potencira. To izkoriščamo pri zdravilih, da dobimo enak učinek z manjšimi odmerki posameznih zdravil.

$A + B = AB$  - **aditiven učinek**, učinek dveh zdravil je enak vsoti vsakega posameznega zdravila.

$A + B = n(A+B)$  - **klasični sinergistični učinek**, s faktorji se poveča učinek enega ali drugega zdravila.

$A + B = (A+B)n$  - **potencirani učinek**: učinek zdravila A in B je enak vsoti zdravila na potenco (blazno večje). S kombinacijo zdravil dobimo z manjšo dozo enako dober učinek in manj toksičnosti.

## 17. TERAPEVTSKI INDEKS – TERAPEVTSKO OKNO, VARNOSTNI ROB ZDRAVILA

**Terapevtski indeks** nam pove, kako varno je zdravilo. Je **količnik** med <sup>deluje</sup>toksičnim in <sup>deluje</sup>učinkovitim odmerkom oz. razmerje med smrtnim odmerkom (letalno dozo - LD50), ki povzroči smrt pri 50 % poskusnih živalih v 24 urah in učinkovitim odmerkom (efektivno dozo - ED50), ki učinkuje pri 50% živalih. Večji je T.I. varnejše je zdravilo in večja je njegova terapevtska širina ali terapevtsko okno.

**Terapevtsko okno** je razmerje koncentracije zdravila v krvi od farmakološko aktivnih do tistih, ki povzročijo toksične učinke.

$$TI = \frac{LD50}{ED50}$$

## 18. BIOLOŠKA UPORABNOST ZDRAVILA IN AUC ZDRAVILA, VOLUMEN PORAZDELITVE

Biološka uporabnost zdravil je delovanje in učinek zdravil na organizem (farmakodinamika), koliko je uporaben ne glede na to kako je dan. Biološka uporabnost nam pove koliko (%) zdravila se bo absorbiralo v kri. Kakšen del zdravila, ki ga pojemo pride v kri. AUC (Area under curve)-površina pod krivuljo koncentracije zdravila v plazmi.

Vsako zdravilo ima svoj AUC (area under curve) in je enak ne glede na način aplikacije. Površine pod krivuljo (AUC) so si za isto zdravilo enake pri različnih koncentracijah. Če niso enake pomeni, da je njihova biološka uporabnost različna. Krivulje koncentracije zdravila v plazmi so odvisne od načina aplikacije.

## 19. ODMERKI ZDRAVIL, AKOMULACIJA ZDRAVIL

Odmerek zdravila, ki ga damo bolniku imenujemo doza. Povprečni peroralni odmerek zdravila je izračunan za povprečno težo in velja za moškega starega od 20 do 40 let. Odvisen pa je od številnih dejavnikov:

- Ⓐ telesne teže bolnika
- Ⓐ starosti bolnika- z starostjo narašča odstotek maščevja in se zmanjša odstotek telesne vode. Zmanjšana je sposobnost presnove zdravil. Novorojenčki in dojenčki pa še nimajo popolnoma razvitih encimov za presnovo zdravil, zato moramo terapevtske odmerke zdravil zanje preračunati posebej.
- Ⓐ spol – količina hormonov, maščevja in mišic je pri ženskah in moških različna.
- Ⓐ delovanje jeter in ledvic- ker je pomembno za zdravila, ki se presnavljajo v jetrih in izločajo z urinom.
- Ⓐ prirojene lastnosti

**Način dajanja zdravil:** pri odmerjanju zdravila uporabljamo naslednja pravila:

- Ⓐ sublingvalni (včasih rektalni odmerek)  $\frac{3}{4}$  doze,
- Ⓐ subkutana doza  $\frac{2}{3}$  oralne doze
- Ⓐ intramuskularna doza  $\frac{1}{2}$  oralne doze
- Ⓐ intravenozna doza  $\frac{1}{3}$  do  $\frac{1}{6}$  oralne doze

**Enkratna doza** je tista količina zdravil, ki jo damo bolniku naenkrat. **Dnevna doza** je tista količina zdravila, ki jo dobi bolnik v enem dnevu. **Celotna doza** je celotna količina zdravila, ki jo bolnik dobi v vsej dobi (enkratnega) zdravljenja. **Fiziološka doza** zdravila je tista najmanjša količina, ki pri večini odraslih ljudi že povzroči za to zdravljenje tipičen učinek. **Minimalna letalna doza** je tista količina, ki že povzroči smrt. Efekt je odvisen od doze zdravil. **Terapevtska doza** je 0,5-0,6 maksimalne doze, računamo na peroralno, oralno. Formule so neuporabne za morfin, atropin, fenobarbiton. Za doziranje je potreben poseben režim izračuna. Pri otrocih je metabolizem bistveno spremenjen v primerjavi z odraslim.

**AKUMULACIJA** je pojav, do katerega pride, če je količina zdravila večja od izčistka med obema odmerkoma zdravila. Na splošno velja, da se pri insuficienci jeter in ledvic sposobnost metabolizma in eliminacije zmanjša. V tem primeru je treba dozo zdravila zmanjšati. V velikih dozah lahko deluje škodljivo – lahko pride do kumulacije – skladiščenja zdravila v telesu, kar ima za posledico zastrupitev ali smrt.

## 20. TAHIFILAKSIJA, TOLERANCA

**O TOLERANCI** govorimo kadar dajemo zdravilo zaporedoma večkrat ali dalj časa in se njegov učinek zmanjša. Običajno se pojavi po nekaj dnevih ali tednih. Vzrok zanjo je v spremenjeni občutljivosti receptorjev, v spremembi njihovega števila in/ali v spremenjeni presnovi. Zdravila pri katerih najpogosteje pride do tolerance so npr. antiepileptiki, uspavala, pomirjevala in narkotični analgetiki. Če se učinkovitost zdravila zmanjša že po nekaj zaporednih dozah in po nekaj minutah imenujemo to **TAHIFILAKSIJA**. Najpogosteje to opazimo pri zdravilih, ki delujejo posredno tako, da sproščajo endogene snovi. Mehanizmi, ki to povzročajo:

- Ⓐ sprememba receptorjev
- Ⓐ izguba receptorjev
- Ⓐ izčrpavanje mediatorjev
- Ⓐ indukcija encimov, pospešena presnova
- Ⓐ fiziološka prilagoditev

## 21. ALERGIJA NA ZDRAVILA

Posebna oblika akcesornega delovanja je alergija na zdravila, pri katerih nastopajo močne motnje v raznih organskih sistemih. Tako spremenjena aktivnost je lahko že prirojene, po večini pa jo pridobimo v teku življenja, ko prihajamo ponovno v stik z istim zdravilom. Določeno zdravilo se po absorpciji veže na

molekule serumskih beljakovin in tako spremenjene serumske beljakovine povzročijo tvorbo protiteles. V telesu se sprostijo različne snovi kot so histamin, serotonin, bradikinin.

**TIP 1: Takojšnja anafilaktična reakcija humoralnega tipa:** pride do reakcije antigen – protitelo, pride na površini mastocita, sproščajo se histamin, kinin ( primer.: vazodilatacija, spazem bronhijev, anafilaktični šok, urtikarija, seneni nahod, astma.)

**TIP 2: Citolitična reakcija humoralnega tipa-** protitelo se veže z antigensko komponento na celični površini, komplement povzroči lizo, razpad celic (primer: hemolitično obolenje novorojenčkov).

**TIP 3: Artusov fenomen** – preobčutljivost celičnega tipa, reakcija antigen – protitelo poteka ekstracelularno (izven celično), potreben je komplement, poškodba tkiva povzroči migracijo levkocitov. (Primer: serumska bolezen- urtikarija, aktritis, vročina).

**TIP4: Zapoznela preobčutljivost na reakcija** – senzibilizirani T limfociti z izločanjem limfokinov uničijo antigen. Poškodovana celica povzroči vnetje (primer: kontaktni dermatitis, zavračanje presajenih organov).

**ZNAKI:**

- ⊕ raznoliki izpuščaji ( eksantem) na koži: največkrat vidimo koprivnico (urtikarija), lahko pa imamo tudi tranzitoren lokalni edem, ali pa izpuščaj kot pri škrlatinki oz. ošpicah. Izpuščaji v obliki večjih mehurjev ali difuzen eritem (rdečina) ali tudi difuzno vnetje kože z močnim luščenjem (dermatitis exfoliativa).
- ⊕ podobne spremembe se pojavljajo tudi na raznih sluznicah (enentem), ki –odvisno od lokalizacije povzročijo solzenje, nahod, hripavost, kašelj ali drisko
- ⊕ bolečine v sklepih in mišicah.
- ⊕ spazem ( krč) bronhov, ki povzroči asmatični napad. Spazem v črevesju s koliko in drisko.
- ⊕ razširjenje žilja v drobovju, kar vodi do zmanjševanja venoznega pretoka v srce in s tem zmanjševanje minutnega volumna.
- ⊕ okvare kostnega mozga (redko)
- ⊕ navedene pojave spremlja pogosto zvišana telesna temperatura.

**MEDICINSKA POMOČ:** prekinemo z zdravilom, kisik, infuzije, antihistaminiki, glukokortikoidi.

## **22. SAMOZDRAVLJENJE, OTC PRIPRAVKI, PLACEBO UČINEK, HOMEOPATIJA**

V zadnjih leti je vse več zdravil, ki se izdajajo tudi brez recepta. Imajo manjši farmakološki učinek in so manj škodljiva. Problemi samozdravljenja: so nekritično jemanje posameznih OTC pripravkov ( zelena zdravila ali zdravila iz domačin lekarn, ki se izdajo brez recepta). Nevarnost mesebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki jih predpiše zdravnik in neustrezna uporaba teh zdravil zaradi nepravilno (samo) postavljene diagnoze. Pride do komplikacij, alergije, anaf. šok, in smrt.

**OTC pripravki** (over the counter) med katere spadajo zdravila, ki zmanjšujejo kislost želodčnega soka (antacidi, antihistaminiki receptorjev H<sub>2</sub>), pomirjevala, uspavala, zdravila za izboljšanje krvnega obtoka, zdravila proti morski bolezni, pripravki za zdravljenje kožnih glivičnih infekcij, antipiretični analgetiki in številni pripravki rastlinskega izvora. Bolniki lahko s samozdravljenjem zamudijo čas za učinkovito in uspešno zdravljenje.

**PLACEBO UČINEK** (lat. Ugajati) je pojav, pri katerem so učinki zdravila odvisni od dajanja (sugestivnost, avtoriteta, simpatičnost terapevta) in ne od kemijske strukture. Zato lahko snovi brez farmakodinamskih učinkov izovejo učinke pri 30 do 35% ljudi.

**HOMEOPATIJA** je oblika alternativnega zdravljenja. Gre za princip, po katerem naj bi se »Enako zdravilo z enakim«. Homeopat skuša s pogovorom ugotoviti bolnikove težave in najti homeopatski

pripravke, ki povzročajo učinke, podobne težavam bolnika. Z razredčevanjem naj bi se »Moč« pripravka potencirala in telo se samo » Ozdravi«.

### 23. ZLORABA ZDRAVIL, ZASVOJENOST, DOPING

**ZLORABA ZDRAVIL – ABUZUS:** vsaka nemedicinska uporaba zdravil velja za zlorabo. Največkrat gre za analgetike, uspavala in pomirjevala, ki lahko povzročajo hude okvare jeter in ledvic in neredko tudi psihično in fizično zasvojenost. Motivacija za zlorabo zdravil in drog je občutek ugodja. V športu si nekateri poskušajo na neetični in nedovoljeni način povečati psihofizične sposobnosti in tako doseči boljše rezultate od tekmecev, kar prinese slavo, vpliv in denar.

Skupine: Opijati (heroin); pomirjevala, uspavala (etanol); stimulant (kokain, kofein); halucinogeni (LSD); marihuana (trava, hašiš); snovi za inhaliranje.

**ZASVOJENOST:** psihična : pogosto pri zdravljenju, ki zmanjšajo občutek skrbi, tesnobe (anksiolitiki). Kadar vpliva na razpoloženje bolnik ne more več brez zdravil. Odsotnost zdravila povzroči fizično odvisnost. Pojavijo se abstinenčne krize. Odsotnost zdravila povzroči fiziološke spremembe. Abstinenčni sindrom - znaki prizadetosti, OŽ, konvulzije, krči, presnovne motnje. Toleranca je povezana s fizično odsotnostjo, pri kateri so potrebne večje doze za dosego enakih učinkov.

**DOPING SREDSTVA:** zdravila, hormoni, mamila in metode, ki so na t.i doping listi so prepovedana v športu in lahko povzročijo hude stranske in nezaželene učinke kot so: nenadna smrt, odpoved srca, okvara ledvic, karcinom jeter, okvare mišično vezivnega sistema.

**PREPOVEDANE SNOVI:** stimulant, narkotiki, anabolni steroidi, diuretiki, peptidni hormoni in analogi.

**SNOVI ZA KATERE VELJAJO DOLOČENE OMEJITVE:** alkohol, marihuana, lokalni anestetiki, kortikostereoidi.

**PREPOVEDANE METODE:** fizikalne, kemične in farmakološke manipulacije.

### 24. UVAJANJE NOVIH ZDRAVIL, PREIZKUŠANJE ZDRAVIL, FAZE KLINIČNEGA PREIZKUŠANJA

Razvoj medicine, pojav novih bolezni in odpornosti na že obstoječa zdravila, terjajo razvoj novih, učinkovitejših in manj toksičnih zdravil. Biološke (biokemijske in farmakološke) učinke potencialnih zdravil ugotavljajo s predkliničnimi poskusi na celičnih kulturah, izoliranih celicah in izoliranih organih. Nato jih opravijo še na anesteziranih živalih.

**Predklinični del:** - 10 000 substanc sintetizirajo

- nato jih predklinično pregledajo
- ugotovijo, kako deluje na celice, organe in živali
- od 10 000 substanc jih ostane max. 10, ki so aktivne.

Naslednja faza je farmacevtsko oblikovanje nove snovi, ki ji sledijo klinični poskusi v 4 fazah. Izdelava povsem novega zdravila traja približno 5 - 12 let, stane pa okrog 700 milijonov dolarjev.

**Klinični del:**

**I.faza: Študije zdravila na prostovoljcih (20 - 100);** ugotavljanje učinkov, presnove, varnosti zdravljenja, toksičnosti, določanje odmerkov in farmakokinetike.

**II.faza: omejene študije na izbranih bolnikih (50 - 100);** učinkovitost (dvojno slepi poskusi), varnost zdravila, ugotavljanje odmerkov.

III. faza: kontroliramo razširjene študije, preizkus na večjem številu bolnikov (100-nekaj 1000 bolnikov). Kontrolirane multicentrične študije. Primerjava zdravljenja z obstoječo terapijo. Pri ugodnih rezultatih zdravilo registriramo.

IV. faza: stalno spremljanje stranskih učinkov, varnosti in učinkovitosti novega zdravila.

Faza registracije - od 10 000 substanc pride le ena snov, ki jo registriramo.

## 25. DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA DELOVANJE ZDRAVIL

Sodelovanje in discipliniranost bolnika vplivajo na delovanje zdravil. Bolnik mora biti motiviran in ustrezno poučen, da pravilno jemlje zdravilo.

Na delovanje zdravil vplivajo:

- Ⓐ **Psihološki dejavniki:** psihološka odvisnost od terapevta lahko spremeni delovanje zdravila
- Ⓐ **Placebo:** pojav pri katerem so učinki zdravila odvisni od dajanja in ne od kemijske strukture
- Ⓐ **Toleranca:** dolgotrajno jemanje zdravil povzroči zmanjšanje učinka (mamila)
- Ⓐ **Tahifilaksija:** hiter pojav tolerance
- Ⓐ **Patološka stanja:** bolezni jeter in ledvic spremenijo presnovo in izločanje zdravila
- Ⓐ **Čas dajanja:** jemanje s hrano spremeni učinek, pomirjevala so učinkovitejša, če jih damo zvečer
- Ⓐ **Način dajanja:** vpliva na začetek in trajanje zdravila
- Ⓐ **Spol:** ženske so občutlivejše za določena zdravila zaradi hormonov, količine maščevja in vode. Pri nosečnicah je problem teratogenost.
- Ⓐ **Genetske značilnosti:** hitro in počasno presnavljanje zdravil
- Ⓐ **Medsebojno delovanje zdravila:** lahko poveča ali izniči delovanje posameznega zdravila
- Ⓐ **Starost in teža:** otrok nima zrelih encimov za presnovo zdravil. S starostjo se spreminja količina maščevja in vode v telesu, pa tudi delovanje jeter, ledvic in srca.
- Ⓐ **Okolje:** pesticidi in organska topila spremenijo delovanje zdravil. Tudi kajenje inducira presnovne encime, sok grenivke pa upočasnjuje
- Ⓐ **Alergije:** pri ponovnem stiku z zdravilom pride do preobčutljivostne reakcije

## 26. TERATOGENOST, MUTAGENOST, KANCEROGENOST ZDRAVIL

Teratogena zdravila so zdravila, ki okvarjajo plod. Nevarno je za prvo tromesečje - ko gre za organogenezo. 3. tromesečje pa se vrši osifikacija. (tetraciklini-deformacija kosti, sklepov, zob). Teratogena zdravila - Talidomid naj bi bilo varno uspavalo, vendar je pri nekaterih povzročil na plodu embriopatije. Ima teratogene učinke.

Mutagenost- zaradi zdravila pride do mutacije, do spremembe genoma (povzroča spremembo dedne lastnosti). Največkrat so to Ca obolenja.

Genoklastična zdravila so zdravila, ki poškodujejo določen gen.

Kancerogena zdravila so zdravila, ki povzročajo raka.

# SPECIALNA FARMAKOLOGIJA

## 27. ANTISEPTIKI IN DEZINFICIENSI: UPORABA, MEHANIZMI DELOVANJA, UČINKOVITOST

Imajo ozek terapevtski indeks in niso selektivno toksični za mikroorganizme, temveč (skoraj) enako za gostitelja, zato jih uporabljamo le lokalno. Izjema so antiseptiki za sečila in prebavila, ki jih dajemo peroralno, koncentrirajo pa se v sečilih in prebavilih.

DEZINFICIENSI- uničujejo mikroorganizme, so baktericidni,

ANTISEPTIKI pa zavirajo njihovo rast in so bakteriostatični.

Osnovni mehanizmi delovanja so: denaturacija proteinov, inhibicija encimov, sprememba permabilnosti membran in reakcija z nukleinskimi kisljinami. Učinkovitost in hitrost delovanja dezinficijensov je odvisna od njihove koncentracije. Antiseptiki- so razkužila za živo tkivo (lokalno), dezinficijensi pa razkužila za predmete.

### Razvrstitev antiseptikov in dezinficijensov:

- ⊖ Oksidanti - vodikov peroksid, kalijev permanganat, peroksikationske kisline
- ⊖ Halogeni - klor, natrijev hipoklorit, jodova tinktura/delujejo na glivice in spore
- ⊖ Alkoholi - etanol (70%), izopropanol (deluje na glivice in spore)
- ⊖ Aldehidi - glutaraldehid
- ⊖ Organske kisline - mlečna, perocetna, salicilna (proti glivicam)
- ⊖ Fenoli (halogenirani) - eugenol, timol, klormetilfenol - (deluje na bakterije in glivice)
- ⊖ Kationski surfaktanti (antiseptična mila) - mila, detergenti.
- ⊖ Težki metali - živo srebro, crederjeve kapljice (srebrov nitrat), antibiotiki, targesin - proti gonoreji takoj po rojstvu.

### Učinkovitost:

**Fenol-** je prvi antiseptik, močno draži tkiva, zato se uporablja le za dezinficiranje predmetov.

Fenolni indeks s katerim označujemo aktivnost določene razkužila nam pove, kolikokrat uspešnejše je razkužilo v primerjavi s fenolom za isto vrsto bakterije.

**SUBSTITUIRANI FENOLI:** Heksaklorofen uporabljamo preoperativno in za mila. Na koži tvori antibakterijsko plast. Učinkovit je pri stafilokoknih infekcijah novorojenčkov. **Lindan** uporabljamo kot insekticid in sredstvo proti skabiesu.

**ALKOHOLI:** Etanol in Izopropanol (70%) sta učinkovita kožna dezinficijensa, ker obarjata proteine mikroorganizmov.

**ALDEHIDI:** Formaldehid denaturira beljakovine. Uporabljamo ga za dezinfekcijo instrumentov. Podobno učinkuje tudi glutaraldehid.

**ORGANSKE KISLINE:** 1% Ocetno in mlečno kislino uporabljamo za izpiranje sečnega mehurja, in pri vnetjih zunanega sluhovoda. Deluje tudi proti G- bakterijam. Salicilna in undecilenska kislina sta učinkoviti proti kožnim glivicam.

**HALOGENI:** Jodova tinktura (2%) je antiseptik za nepoškodovano kožo, za čiščenje kože pred OP. Povidon jodid uporabljamo za preoperativno dezinfekcijo kože. Hipoklorna kislina je baktericidna. Preparati klora ne uničijo vseh mikroorganizmov.

**TEŽKE KOVINE:** Živo srebro (merkuri) obarja beljakovine in inaktivira sulfhidrilne skupine v encimih. Srebro obarja proteine in inhibira metabolizem bakterij. Uporabljamo ga kot nitrat kot Credejeve očesne kapljice, za spiranje sečnega mehurja, pri zdravljenju opeklin.

MILA: so soli maščobnih kislin z lugi in so anionski detergenti. Kationska mila – detergenti uporabljamo za razkuževanje kože in instrumentov. Učinkovitost detergentov zmanjšuje prisotnost mil.

NITROFUZZAZON- je učinkovit antiseptik pri poškodbah kože.

OKSIDANTI: vodikov peroksid, kalijev permanganat in peroksikarbonske kisline so oksidanti - dezinficiramo rane.

## 28. UROANTISEPTIKI

So snovi, ki delujejo proti bakterijam v sečilih, nimajo pa sistemskega antibakterijskega učinka. Uporabljamo jih tudi pri zdravljenju bakteriurije.

### Nitrofurantoin

Na številne patogene bakterije deluje baktericidno in bakteriostatično. Ne deluje na pseudomonas in proteus. Učinkovit je pri pH pod 5,5; zato pri zdravljenju z njimi dajemo snovi, ki zakisajo urin.

Iz prebavil se hitro absorbira. Močno se veže na beljakovinske plazme. Izloča se s filtracijo in tubularno sekrecijo v urinu. Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo lahko pride do toksičnih koncentracij nitrofurantoina. Stranski učinki so pogosti:

Ⓐ draženje prebavil (zato ga dajemo po hrani)

Ⓐ kožni izpuščaji

Ⓐ nevropatije

Ⓐ hemoliza pri bolnikih s pomanjkanjem glukoze – 6 - fosfil-dehidrogenaze.

### Nalidiksična kislina

Deluje na G<sup>-</sup> bakterije. Na proteus in pseudomonas ne deluje. Zakisa urin in zavira sintezo bakterijske DNK. Stranski učinki: glikozurija, draženje prebavil, kožni izpuščaj, fotosenzibilizacija, motnje vida, motnje v OŽ.

### Mefenaminske soli:

Pri infekcijah s proteusom, pri katerih je urin bazičen in ti derivati ne učinkujejo.

### Cikloserin

Je antibiotik širokega spektra, ki deluje proti koliformnim bakterijam, proteusu in mikobakterijam. Zavira vgrajevanje D-alanina v mukopeptide bakterijskih sten. Nevrotoksični znaki, ki so odvisni od odmerkov, so: glavobol, vrtoglavica, tremor in akutne psihoze.

### Ostala zdravila

Antibiotiki, ki se koncentrirajo v urinu, so uspešni pri zdravljenju infekcije sečil. Sem spadajo penicilini, polsintetski širokospektralni amoksicilin, penicilini, ki delujejo proti pseudomonasu in cefalosporini prve generacije. Za zdravljenje uroinfektov se uporabljajo sulfonamidi, predvsem kombinacije s trimetoprimom. Učinkoviti so tudi aminoglikozidni širokospektralni antibiotiki, ki jih uporabljajo v nižjih odmerkih kot normalno.

Sprememba pH urina: nizek pH urina deluje na bakterije zaviralno, zato urin zakisamo z askorbinsko kislino ali amonijevim kloridom in s tem povečujemo učinkovitost uroantiseptikov

## 29. VRSTE STERILIZACIJE, DEZINFEKCIJA POVRŠIN, INSTRUMENTOV, IZLOČKOV

Sterilizacija je postopek, s katerim uničujemo vse mikroorganizme in njihove spore.

- ⊕ suha sterilizacija (160 - 170, eno uro) se uporablja za steklene predmete in keramiko.
- ⊕ avtoklaviranje (inštrumente in tkanine pri 121°C, 15 minut pod zvišanim pritiskom)
- ⊕ sterilizacija z etilen oksidom (tako, da alkiliramo - SH skupine). Ker je vnetljiv, ga kombiniramo s CO<sup>2</sup> ali s fluoriranimi ogljikovodiki. Po končani plinski sterilizaciji moramo ostanke plina odstraniti.
- ⊕ sterilizacija s sevanjem
- ⊕ sterilizacija z formaldehidom

#### DEZINFEKCIJA POVRŠIN IN IZLOČKOV:

Učinkovita je mešanica fenolov, snovi, ki sproščajo klor in detergenti, ki jih lahko dajemo v visokih koncentracijah. Učinkoviti so glutaraldehid (nad 0,1%), oksidanti, za dele aparatov pa najmanj 70% alkohol. Za izločke priporočajo kombinacijo fenolov z natrijevim hipokloritom.

#### DEZINFEKCIJA INŠTRUMENTOV:

Inštrumente, ki jih ne smemo segrevati ali avtoklavirati dezinficiramo z aldehidi in detergenti. To so glutaraldehid nad 0,2% in najmanj 0,1% perocetno kislino.

### 30. OSNOVNI MEHANIZMI DELOVANJA PROTIMIKROBNIH SNOVI

#### ⊕ Inhibicija sinteze bakterijske stene:

Bakterijska stena vsebuje mukopeptide in peptidoglikan murein. Penicilinski in cefalosporinski antibiotiki inhibirajo encim transpeptidazo, ki je potrebna za sintezo bakterijske stene. Verjetno inaktivirajo tudi inhibitorje avtolitičnih encimov v celični steni.

#### ⊕ Sprememba permeabilnosti celične membrane:

Nekateri antibiotiki delujejo kot detergenti (polimiksini), drugi se vežejo s specifičnimi sestavinami bakterijske celične membrane npr. z ergosterolom (polienski antibiotik). Fungicidi, ki so kemijsko imidazoli inhibirajo sintezo sterolov.

#### ⊕ Inhibicija sinteze proteinov - aminoglikozidi

Vežejo se s 30 S ribosomsko podenoto. S tem povzročijo napačno razbiranje kode, kar zavre sintezo proteinov. Tetraciklini se vežejo z delom 30 S podenote in preprečijo pripojitev aminoacilne prenašalne RNK na ribosomski kompleks.

#### ⊕ Inhibicija sinteze nukleinskih kislin - rifampicin

Inhibira od DNK odvisno RNK polimerazo. Sulfonamidi tekmujejo s para aminobenzoično kislino (PABA), s tem zavrejo zgodnjo stopnjo sinteze folne kisline in selektivno zavirajo tudi dihidrofolat reduktazo bakterij in protozojev.

### 31. MEHANIZMI ODPORNOSTI BAKTERIJ NA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA - MRSA

- 1) TVORBA ENCIMA: β-laktamaza (penicilinaza) hidrolizira peniciline in cefalosporine. Transferaze inaktivirajo aminoglikozidne antibiotike.
- 2) SPREMEMBA PERMEABILNOSTI: odpornost bakterij na tetracikline se pojavi zaradi manjše prepustnosti bakterijske membrane.
- 3) SPREMEMBA RECEPTORJEV: spremeni se ribosomska podenota, na katero delujejo eritromicin in aminoglikozidi.
- 4) SPREMEMBA METABOLIZMA: bakterija spremeni presnovo, zato nekaterih sestavin ne potrebuje več. Tako nastane odpornost na sulfonamide.
- 5) SPREMEMBA STRUKTURE ENCIMOV: spremeni se bakterijski encim, na katerega deluje antibiotik, zato se zmanjša afiniteta zanj.



## 32. NAJPOGOSTEJŠI STRANSKI/NEŽELENI UČINKI ANTIMIKROBNIH SNOVI

### 1. Penicilini :

- alergijske reakcije I in III tipa,
- vsi penicilini križno senzibilizirajo in povzročajo kožno reakcijo,
- neposredna toksičnost se kaže v draženju prebavil (ampicilin), kationski toksičnosti ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  soli), učinek na OŽ in s superinfekcijami (široko spektralni penicilin),
- razširjenost zdravljenja s penicilini je povzročila naraščanje številnih rezistentnih sojev bakterij in visok odstotek ljudi, ki so na peniciline preobčutljivi.

### 2. Aminoglikozidi:

- nefrotoksičnost,
- ototoksičnost,
- vestibularna toksičnost,
- nevromišična blokada,
- pogosto povzročajo alergijo in kontaktni dermatitis,
- v visokih odmerkih zavirajo nevromišični proces in lahko povzročijo paralizo dihalnih mišic.

### 3. Tetraciklini:

- prebavne motnje, sprememba črevesne flore,
- pojav superinfekcije,
- kandidaza in enterokolitis,
- nosečnicam in otrokom do 15 leta jih ne dajemo, ker zavirajo rast kosti in obarvajo sklenino,
- lahko povzročajo fotosenzibilizacijo, ledvične in jetrne okvare, ter motnje v ravnotežju,
- injicirani povzročajo bolečine in tromboflebitise

### 4. Kloramfenikol:

- toksičen za kostni mozeg,
- zavira zorenje eritrocitov, kar je odvisno od odmerka,
- aplastična anemija,
- pogoste prebavne težave, kandidaza sluznic ust in nožnice,
- pri nedonošenčkih, pri katerih glukoriniltransferaza še ni razvita povzroča sindrom sivih otrok (gray baby sindrom), za katerega so značilni cianoza, abdominalne težave in odpoved srčno-žilnega sistema in celo smrt,
- zaradi zavore jetrnih encimov povzroča kloramfenikol interakcije z drugimi zdravili,
- vnetje očesnega živca.

### 5. Eritromicin:

- redko hepatotoksičen,
- interakcija s teofilinom,
- naglušnost pri visokih odmerkih,
- varen, GIT težave,
- kožni izpuščaji,

### 6. Klindamicin:

- psevdomembranozni kolitis,
- kožni izpuščaji.

### 7. Cefalosporini:

- pogoste križne alergijske reakcije med cefalosporini in tudi s penicilini,
- povzročajo intoleranco do alkohola,
- zaradi antagonizma z vitaminom K lahko povzročijo krvavitve,
- povzročajo bolečino in tromboflebitis,
- gastrointestinalne težave,

- superinfekcije,
- v kombinaciji z aminoglikozidi so bolj nefrotoksični.

Stranski in neželeni učinki so: alergija, rezistenca, superinfekcija, toksičnost, učinki na OŽ, krvavitve, okvare organov, bolečine, kandidaze, smrt.

### 33. BAKTERICIDNOST, BAKTERIOSTATIČNOST; MIK, MBK

**Baktericidnost** - je sposobnost snovi ubijati mikroorganizme

**Bakteriostatičnost** – zaustavi razmnoževanje mikroorganizmov.

Baktericidnost – taki antibiotiki uničujejo bakterije. Bakteriostatičnost – zavirajo razmnoževanje bakterij. Ne smemo jih kombinirati z baktericidnimi antibiotiki. Možna je kombinacija bakteriostatičnih antibiotikov med seboj.

Baktericidni antibiotiki in kemoterapevtiki : penicilini, cefalosporini, aminoglikozidi.

Bakteriostatični antibiotiki: eritromicin, tetraciklin, klindamicin, trimetoprin.

**MIK** : minimalna inhibitorna koncentracija - najnižja koncentracija antibiotika ali drugega kemoterapevtika v plazmi, ki že ustavi razmnoževanje.

**MBK**: minimalna baktericidna koncentracija – najmanjša koncentracija, kjer kemoterapevtik bakterije že umori.

### 34. SULFONAMIDI IN TRIMETROPIN – spekter, mehanizem delovanja, uporaba

Sulfonamidi so bili prvi kemoterapevtiki za zdravljenje bakterijskih infekcij. Široka uporaba je povzročila nastanek odpornih sojev bakterij in alergij, kar je izrinilo sulfonamide iz splošne uporabe. Pozneje uvedena kombinacija sulfonamidov s trimetoprimom ima sinergistični učinek in je omogočila napredek v antimikrobni terapiji.

**SULFONAMIDI:**

- Ⓐ so bakteriostatiki in antimetaboliti folne kisline,
- Ⓐ kompetitivno zavirajo dihidropteroat sintetazo in tvorijo nefunkcionalni analog folne kisline,
- Ⓐ so reaktivno toksični,
- Ⓐ odpornost na sulfonamide se prenaša s plazmidi, njen mehanizem pa je sprememba prepustnosti bakterijske membrane,
- Ⓐ kemično so podobni paraaminobenzoični kislini,
- Ⓐ učinkuje na G+ in G- bakterije, klamidije,
- Ⓐ uporabljamo jih sistemsko pri infekcijah sečil (sulfizoksol), lokalno pri infekcijah očesa (sulfacetamid), pri ulcerativnem kolitisu (sulfasalazin), opeklinah (srebrov sulfadiazin).
- Ⓐ Presnavljajo se v jetrih, kjer se acetilirajo in se delno nespremenjeni izločajo v urin. V kislem urinu so manj topni, zato lahko kristalizirajo.
- Ⓐ Na plazemske beljakovine se močno vežejo in z vezanih mest izpodrivajo druga zdravila in bilirubin, kar lahko pri novorojenčkih povzroči jetrni ikterus – kernikterus.

**NAJPOGOSTEJŠI STRANSKI UČINKI:**

- Ⓐ alergične reakcije (kožni izpuščaj, vročina)
- Ⓐ draženje prebavil,
- Ⓐ fotosenzibilizacija,
- Ⓐ hepatitis,
- Ⓐ superinfekcija,
- Ⓐ pri pacientih s prirojenim pomanjkanjem glukoze (6-fosfat-dehidrogenaze) povzročijo kristalurijo, hematurijo, hemolizo.

**TRIMETROPIM:**

- Ⓐ zavira dihidrofolat reduktazo.
- Ⓐ v kombinaciji s sulfanamidi povzroča zaporedno zavoro sinteze folne kisline, kar ima sinergistični antibakterijski učinek.

#### STRANSKI UČINKI:

- Ⓐ megaloblastna anemija,
- Ⓐ granulocitopenija, ki je reverzibilna, če dodajamo folno kislino,
- Ⓐ levkopenija,

Uporabljamo ga pri zdravljenju akutnih infekcij sečil.

Kombiniran s sulfonamidi je sredstvo izbire pri: infekcijah s seracijo (sepsa), s pljučnico, s šigelami (enteritis) z rezistentnimi salmonelami.

### **35. PENICILINI**

Njihova osnovna struktura je beta laktamski obroč. Med seboj se razlikujejo po radikalih, ki določajo antibakterijski spekter in farmakološke lastnosti. So baktericidni, zavirajo sintezo bakterijske stene z inhibicijo transpeptidaze. So selektivno toksični, motijo sintezo bakterijske stene, ki je celice sesalcev nimajo. Izločajo se z urinom, tudi s tubularno sekrecijo, ki jo lahko zavremo in tako zvišamo koncentracijo antibiotikov v plazmi.

#### **SKUPINE:**

- Ⓐ benzil penicilin je učinkovit proti streptokokom, pnevmokokom, G- kokom, G + bacilom in spirohetam.
- Ⓐ Penicilini so odporni na kislino (dajemo oralno)
- Ⓐ Penicilini odporni na  $\beta$  -laktamazo se uporabljajo za zdravljenje infekcij, s stafilokoki, ki tvorijo penicilazo.
- Ⓐ široko spektralni penicilini delujejo proti G - bacilom,  $\beta$ - laktamaza jih inaktivira.

V kombinaciji z aminoglikozidi delujejo penicilini na G neg. bakterije sinergistično.

Najpogostejši stranski neželeni učinki so alergijske reakcije prvega in tretjega tipa. Vsi penicilini križno senzibilizirajo in povzročajo križno alergijo. Neposredna toksičnost se kaže v draženju prebavil (ampilicilin), kationski toksičnosti (Na +, K+ soli) učinkih na OŽ in s supeinfekcijami (široko spektralni penicilini). Razširjenost zdravljenja s penicilini je povzročila naraščanje številnih rezistentnih sojev bakterij in visok odstotek ljudi (do 5%), ki so na peniciline preobčutljivi.

### **36. CEFALOSPORINI**

Po kemijski zgradbi so sorodni penicilinom. Njihovo jedro je 7-aminocefalosporanska kislina, ki vsebuje  $\beta$ - laktamski obroč. Delujejo tudi na stafilokoke, ki tvorijo  $\beta$ -laktamazo, učinkoviti so tudi proti G neg bakterijam, E.Coli in Klebsieli.

#### **SKUPINE:**

- Ⓐ prva generacija cefalosporinov (cefadroksil, cefaleksin, cefazolin) se uporablja pri mešanih infekcijah in profilaktično pred težjimi operacijami.
- Ⓐ druga generacija (Cefaklor, cefamandol, cefuroksin) za G- bakterije,
- Ⓐ tretja generacija (ceftibuten, cefotaksim, cefpiramid) za G - bakterije,

Cefalosporine dajemo peroralno, največkrat pa parenteralno. Izločajo se v urinu s filtracijo in tubularno sekrecijo. Cefalosporini tretje generacije prehajajo v možgane v zadostni količini, da so učinkoviti pri bakterijskem meningitisu.

#### **STRANSKI UČINKI:**

- Ⓐ pogoste križne alergijske reakcije med cefalosporini in tudi s penicilini,
- Ⓐ povzročajo intoleranco do alkohola,
- Ⓐ zaradi antagonizma z vitaminom K lahko povzročijo krvavitve,
- Ⓐ povzročajo bolečino in tromboflebitis,

- Ⓐ gastrointestinalne težave,
- Ⓐ superinfekcije,
- Ⓐ v kombinaciji z aminoglikozidi so bolj nefrotoksični.

### 37. KLORAMFENIKOL; SINDROM SIVIH OTROK

Je široko spektralni bakteriostatični antibiotik:

- Ⓐ veže se na 50 S ribosomsko podenoto,
- Ⓐ zavira peptidiltransferazo in s tem moti sintezo beljakovin,
- Ⓐ odpornost nastane s tvorbo acetil transferaze, ki razgradi kloramfenikol.
- Ⓐ indikacije za uporabo so hujše infekcije s salmonelo in hemofilusom, z meningokoki, z nekaterimi soji bakteriodesov in rikacij.
- Ⓐ dajemo ga oralno in parenteralno,
- Ⓐ dobro prodira v tkiva, v oko in centralno živčevje,
- Ⓐ zanj je pomemben enterohepatičen obtok,
- Ⓐ v jetrih se presnavlja z glukuroniltransferazo in se kot glukuronit izloča v urinu. Približno
- Ⓐ 10 % se ga izloči nespremenjenega.
- Ⓐ toksičen je za : kostni mozeg, zavira zorenje eritrocitov, redkejša aplastično anemijo, ki je lahko ireverzibilna, pogoste prebavne težave, kandidoza sluznice ust in nožnice, zaradi zavore jetrnih encimov povzroča kloramfenikol interakcije z drugimi zdravili.

STRANSKI UČINEK kloramfenikola pri nedonošenčkih, kjer glukuroniltransferaza še ni razvita povzroča SINDROM SIVIH OTROK. Zanj so značilne:

- Ⓐ cianoza,
- Ⓐ abdominalne težave,
- Ⓐ kardiovaskularni kolaps (odpoved srčno žilnega sistema)- kar lahko povzroči smrt.

### 38. TETRACIKLINI IN AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTIKI

#### TETRACIKLINI

So bakteriostatični širokospektralni antibiotiki, ki imajo enoto strukturo številnih bencenskih obročev. Vežejo se na 30 S ribosomsko podenoto, onemogočajo pričrvtitev aminoacilne prenašalne RNK in zavirajo proteinsko sintezo.

Tetraciklini so učinkoviti pri infekcijah z :

- Ⓐ mikoplazmo pnevmonije,
- Ⓐ infekcije s klamidijo, rikecijo
- Ⓐ so alternativni antibiotiki pri zdravljenju gonoreje in sifilisa
- Ⓐ učinkoviti pri zdravljenju respiratornih infekciji in kliničnega bronhitisa
- Ⓐ zdravljenje aknavosti
- Ⓐ enteritis (doksiciklin)
- Ⓐ meningokoknem meningitisu (minociklin)

Številni bakterijski soji so na tetracikline odporni, kar je posledica preširoke uporabe. Odpornost, ki se prenaša s plazmidi je posledica zmanjšane prepustnosti bakterijske membrane za tetracikline in zmanjšanega privzema antibiotika v bakterijo. Prehajajo skozi placento, v mleko, ne pa tudi v možgane. Izločajo se z žolčem, zato je zanje pomemben enterohepatični obtok.

Najpogostejši nezaželeni učinki so:

- Ⓐ prebavne motnje,
- Ⓐ sprememba črevesne flore,
- Ⓐ pojav superinfekcije
- Ⓐ kandidoza,
- Ⓐ enterokolitis,

- Ⓐ injicirani povzročijo bolečine in tromboflebitise,
- Ⓐ nosečnicam in otrokom do 15 let jih ne dajemo, ker zavirajo rast kosti in obarvajo sklenino.
- Ⓐ lahko povzročajo fotosenzibilizacijo, ledvične in jetrne okvare (i.v.) ter motnje v ravnotežju (minociklin)

#### AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTIKI

Zanje je značilna glikozidna vez z aminosladkorjem.

Kopičijo se v bakterijah, delno s transportom, ki je odvisen od kisika.

Vežejo se na specifično receptorsko mesto, ki je na 30 S ribosomski podenoti. Zavirajo sintezo beljakovin, motijo razbijanje kode in ločevanje polisomov.

Odpornost nanje se pojavi s spremembo prepustnosti membrane ali s spremembo receptorjev.

Najpomembnejša je tvorba (s plazmidi) acetil, adenil, ali fosforiltransferaz, ki inaktivirajo aminoglikozidne antibiotike.

Z NJIMI ZDRAVIMO:

- Ⓐ G<sup>-</sup> bakterijske infekcije,
- Ⓐ E. coli, entero bakterije, klebsiele, proteus, psevdomonas, in seraciji (gentamicin, tobramincin, amikocin),
- Ⓐ Streptokokne infekcije (streptomycin+ penicilin), tuberkuloza in kuga,
- Ⓐ Alternativno zdravilo za gonokokne infekcije (aminociklitol)

Aminoglikozidi so topni v vodi, peroralno se ne absorbirajo, težje prehajajo v tkiva in se ne metabolizirajo. Izločajo se z urinom in glomerularno filtracijo.

STRANSKI UČINKI:

- Ⓐ so toksični za VIII. možganski živec – ototoksični,
- Ⓐ nefrotoksični,
- Ⓐ v visokih odmerkih zavirajo nevromišični prenos in lahko povzročijo paralizo dihalnih mišic,
- Ⓐ pri bolnikih z obolelimi ledvicami moramo spremljati koncentracijo aminoglikozidnih antibiotikov v plazmi,
- Ⓐ njihova toksičnost narašča z hkratno uporabo diuretikov, ki delujejo na Henlejevo pentljo,
- Ⓐ pogosto povzročajo alergijo in kontaktni dermatitis.

#### 39. MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI

Imenujejo se 12-, 14-, 15- ali 16- členskem laktoskem obroču na katerega sta vezana dva aminoskladkroja in nevtralni sladkor. Delujejo na G<sup>+</sup> bacile in koke, na nekatere G<sup>-</sup> bacile, na nekatere anaerobne in na parazite toksoplazma, kriptosporidij in plazmodije. Učinkoviti so tudi pri mikoplazmi, ureaplazmi in koksiji. Zavirajo sintezo bakterijskih beljakovin tako, da se reverzibilno vežejo na 50 S ribosomsko podenoto. So bakteriostatični, v visokih koncentracijah pa bakteriocidni. Njihov antibakterijski učinek traja 5 do 9 ur. Makrolidi z izjemo klaritromicina v nosečnosti niso škodljivi (skupina b).

Najpomembnejši makrolidni antibiotik je ERITROMICIN:

- Ⓐ zavira sintezo proteinov,
- Ⓐ deluje bakteriostatično in v visokih odmerkih baktericidno,
- Ⓐ odpornost se prenaša s plazmidi in je posledica metilacije receptorja na ribosomski RNK, kar preprečuje vezavo antibiotika.
- Ⓐ iz prebavil se nepopolno absorbira.
- Ⓐ po telesu se razporeja enakomerno.
- Ⓐ izloča se z žolčem.

UPORABLJA SE PRI:

- Ⓐ infekcijah z G<sup>+</sup>koki,
- Ⓐ neiserijo,

- Ⓐ mikoplazmo,
- Ⓐ legionelo,
- Ⓐ deluje na stafilokoke, ki tvorijo beta laktamazo.

#### STRANSKI UČINKI:

- Ⓐ prebavne motnje,
- Ⓐ alergijski holostatični hepatitis,
- Ⓐ vročina,
- Ⓐ eozinofilija,
- Ⓐ kožni izpuščaji,
- Ⓐ za paciente, ki so preobčutljivi na penicilin.

### 40. TUBERKULOSTATIKI

So kemoterapevtiki za zdravljenje TBC, jih kombiniramo in tako preprečujemo rezistentnost in povečujemo učinkovitost zdravljenja.

Zdravljenje tuberkuloze je zahtevno, ker se hitro pojavi odpornost zaradi intracelične lege bakterij, predvsem v makazeoznem delu lezije. Zato je treba dajati velike odmerke zdravil. Tuberkulostatike kombiniramo in tako preprečujemo razvoj rezistence ter povečujemo učinkovitost zdravljenja.

Tuberkulostatiki prvega reda:

- Ⓐ izoniazid
- Ⓐ rifampicin
- Ⓐ etambutol
- Ⓐ streptomycin,

Tuberkulostatiki drugega reda:

- Ⓐ so bolj toksični,
- Ⓐ uporabljamo pri infekcijah z mikobakterijam, ki so odporne na tuberkulostatike prvega reda,
- Ⓐ etionamid (pri visokih koncentracijah v plazmi povzroča prebavne in nevrološke motnje),
- Ⓐ PAS –para amino salicilna kislina (se ne uporablja več- stranski učinki),
- Ⓐ Pirazinamid (je učinkovit vendar hepatotoksičen).

### 41. FUNGICIDI; LOKALNI, SISTEMSKI

Uporabljamo za zdravljenje glivičnih obolenj. Zdravljenje glivičnih obolenje je zapleteno, ker so zdravila iz te skupine zelo toksična in je zdravljenje dolgotrajno.

#### SISTEMSKI FUNGICIDI:

- Ⓐ amfotericin B – veže se z ergosterolom, specifičnim sterolom glivičnih membran in spremeni prepustnost membran. Uspešen je pri infekcijah z blastomicetami, kokcidioidi in kriptokokozami, histoplazmo in candido albicans. Dajemo ga i.v. Toksični učinki so pogosti: vročina, motnje v elektrolitskem ravnotežju, hipotenzija, nevrološki izpadi, okvare ledvic in srca.
- Ⓐ Flucitozin je predzdravilo, ki postane z deaminacijo aktivno šele v glivicah. Učinkuje na RNK. Uporabljamo pri sistemskih infekcijah s kriptokoki in candido albicans. Najhujši stranski učinek je reverzibilna toksičnost za kostni mozeg.
- Ⓐ Ketokonazol: zdravilo je aktivno pri sistemskih infekcijah z blastomicetami, kokcidioidi, histoplazmozo in candido albicans. Absorbira se iz prebavil; vročina, mrzlica, poškodbe jeter in hormonske motnje zaradi motene sinteze steroidov.
- Ⓐ Mikonazol je imidazol in se uporablja i.v.

#### FUNGICIDI PROTI POVRŠINSKIM GLIVIČNIM INFEKCIJAM:

##### a) Sistemski: grizeofulvin:

- Ⓐ učinkovit pri dermatofitijah in infekcijah s candido albicans,
- Ⓐ preprečuje mitoze, saj se veže na mikro molekule,

- Ⓐ iz prebavil se dobro absorbira, njegovo absorpcijo poveča hrana bogata z maščobami,
- Ⓐ kopiči se v kreatinu, poroženelem delu kože,
- Ⓐ stranski učinki so glavobol, zmedenost, draženje prebavil in okvare jeter,
- Ⓐ je teratogen in kancerogen.

**b) Lokalni: nistatin:**

- Ⓐ poškoduje membrane glivic tako, da se veže z ergosterolom,
- Ⓐ pri infekcijah s candido albicans se uporablja lokalno, pri pacientih, ki imajo oslabilen imunski sistem tudi peroralno

Lokalno uporabljamo naslednje imidazolne fungicide: mikonazol, klotrimazol, tolnaftat, haloprogin, undecilensko kislino.

## 42. PROTIVIRUSNA ZDRAVILA

Zdravljenje virusnih infekcij je zaradi načina razmnoževanja virusov zapleteno.

Glavni predstavniki:

### Amantadin

Proti virusu influence A, rubelle in proti nekaterim tumorskim virusom. Deluje profilaktično. Absorbira se iz prebavil, dobro prehaja v tkiva in se izloča predvsem z urinom. Stranski učinki so: nespečnost, zmedenost, ataksija, motnje govora.

Uporabljamo ga tudi pri zdravljenju Parkinsonove bolezni.

### Idoksuridin

Uporabljamo lokalno zoper herpetično vnetje roženice. Če absorbira v sistemski obtok, povzroča okvaro kostnega mozga.

### Trifluorotimidin

Je učinkovitejši pri herpetičnem keratitisu.

### Citarabin

Uporabljamo pri zdravljenju malignomov, preprečuje pa tudi razmnoževanje DNK virusov. Lokalno ga uporabljamo pri zdravljenju herpetičnega keratitisa, ki je odporen na idoksuridin. Če ga dajemo sistemsko, povzroča depresijo kostnega mozga.

### Vidarabin

Je uspešen pri zdravljenju infekcij s herpesom: pri keratitisu, encefalitisu in neonatalnem herpesu, ne učinkuje pa na genitalni herpes. Deluje tudi proti herpesu zoster (pasavec) in varicelli zoster.

Stranski učinki pa so:

prebavne motnje, nevrotoksičnost (parastezije, tremor, konvulzije), sprememba krvne slike.

### Aciklovir

Učinkuje proti virusu herpesa tip 1, epstein-barrovemu virusu in proti virusu varicelle zoster. Klinično se uporablja pri mukokutanem in genitalnem herpesu in kot profilaktično sredstvo po presaditvi ledvic pri bolnikih, ki jemljejo imunosupresivna sredstva. Aktiven je lokalno, intravensko in peroralno.

Stranski učinki so: nevrotoksičnost (delirij, tremor, konvulzije), kristalizacija v urinu, zvišani jetrni encimi.

### Interferoni

So proteini, ki jih tvorijo človeški levkociti (INF alfa), fibroblasti (INF beta) in imunske celice

(INF gama). Njihova potencialna klinična uporaba je preprečevanje infekcije s herpesom zoster pri bolnikih, ki imajo karcinom, deluje proti viremiji pri hepatitisu B in so uspešni pri zdravljenju malignomov. Stranski učinki so : prebavne motnje, anemije in utrujenost.

#### Metisazon:

Preprečuje razmnoževanje virusov varirole in vakcinije. Čeprav ga uporabljamo profilaktično je uspešen tudi pri zaviranju omenjene bolezni.

#### Rifampicin

Zavira viruse poks. Uporabljamo ga tudi lokalno za zdravljenje kožnih lezij pri infekciji z virusom vakcinije.

#### ZNAČILNOSTI RAZMNOŽEVANJA VIRUSOV:

Poteka v stopnjah:

- Ⓐ absorpcija virusov na površini celic in prodiranje virusov v celično notranjost (amantadin in gama globulini),
- Ⓐ sinteza nestrukturnih proteinov in encimov,
- Ⓐ sinteza RNK in DNK (purinski in piramidinski analogi, ki delujejo kot antimetaboliti),
- Ⓐ sinteza strukturalnih proteinov (metisazon),
- Ⓐ kompletiranje in sproščanje virionov (rifampicin)

### 43. *ANTIMALARIKI*

Povzročitelji malarije »plazmodij«, se razvija v slinavkah samice Anofelesa. S pikom prenese parazite v kri človeka in ga okuži. Iz krvi se paraziti preselijo v jetra (primarna tkivna faza), nato ponovno preidejo v kri in se razmnožujejo v eritrocitih (eritrocitna faza). Zdravila, ki delujejo na prvo tkivno fazo-primarni tkivni shizontocid (primakvin)- takoj po infekciji ubijejo shizonte v jetrih. Krvni shizontocidi (kinin, klorokvin) delujejo na parazite v eritrocitih.

#### Primakvin

Uspešen je kot tkivni shizontocid. Delujejo tudi na gamete, ter tako preprečuje širjenje malarije. Pri pacientih z deficitom glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze povzroča hemolizo. Toksični znaki so: glavobol, prebavne motnje, pruritus, motnje vida in v višjih odmerkih levkopenija in methemoglobinemija.

#### Kinin

Je alkaloid in deluje na krvne shizonte. Veže se z DNK, preprečuje njeno podvojitev in s tem beljakovinsko sintezo. Verjetno se veže tudi na celične membrane. Nevarni stranski učinki so:

- Ⓐ kinhoizem
- Ⓐ hemoliza
- Ⓐ urin temne barve (black water fever)
- Ⓐ v visokih odmerkih vazodilatacija s poškodbo miokarda.

#### Klorokvin

V parazitih se koncentrira, na shizonte (sekundarna tkivna faza) ne deluje. Uspešen je pri akutni obliki malarije. Je aktivnejši in manj strupen od ostalih antimalarikov. Najpogostejši stranski učinki so:

- Ⓐ prebavne motnje
- Ⓐ glavobol
- Ⓐ kožni izpuščaji
- Ⓐ v velikih odmerkih povzroča okvare kože, nevropatije, psihoze, naglušnost.



Klorogvanid in Pirimetamin- sta zdravili, ki delujeta na sporozide.

#### Kvinakrin

Deluje na krvne shizonte. Povzroča psihotične reakcije in kožo obarva rumeno, zato ga redkeje uporabljajo.

### 44. AMEBICIDI

Zdravila proti histolitični amebi (metronidazol, emetin, klorokvin) delujejo na amebo v črevesni steni in v jetrih. Drugi delujejo na parazite le v lumnu črevesa (diloksanid furoat, jodokinol in nekateri antibiotiki).

#### Diloksanid furoat

Učinkovit je pri asimptomatični lumanlni amebiozi. Pri milejših oblikah ga kombiniramo z metranidazolom. Ni toksičen. Stranski učinki so prebavne motnje in napenjanje.

#### Emetin

Je alkoholhidroemetin. Deluje na trofozoide. Zavira premikanje ribosomov vzdolž prenašalne RNK in zavira sintezo proteinov. Kopiči se v parenhimu jeter, pljuč in ledvic. Izloča se počasi z urinom. Zaradi kopičenja lahko postane toksičen. Stranski učinki so lokalno draženje tkiva, draženje prebavil, mišična slabost, kardiovaskularne motnje, tahikardija in okvara miokarda.

#### Metronidazol

Učinkuje na tkivno fazo pri hujših obolenjih, pri jetrnih abscesih, ekstraintestinalni amebiazi in okvarah črevesne stene zaradi amebiaze. Stranski učinki so prebavne motnje, glavobol in obarvan urin. Veliki odmerki povzročajo levkopenijo, nevrološke znake, zmedenost in ataksijo. Z alkoholom ima značilni disulfiramski učinek. Potencira učinke antikoagulantov. Pri poskusnih živalih je mutagen.

#### Paromomicin in tetraciklini

Paromomicin zavira sintezo beljakovin in deluje na amebe v črevesnem lumnu. Iz prebavil se dobro absorbira. Pogosti stranski učinki so prebavne motnje, glavobol, zmedenost, šumenje v ušesih in kožni izpuščaj. Tetracikline lahko uporabljamo kot lumalne amebicide pri lažjih oblikah amebiaze.

#### Hidroksikinoli

### 45. ANTIHELMINTIKI

So pripravki proti boleznim, ki jih povzročajo NEMATODI (nitasti črvi). Benzimidazolovi derivati: Mebendazol (vermox). Vermox – Rp peroralna suspenzija, Rp tbl. Delujejo na enterobiazio, askarioazo, trihuriozo.

### 46. NEVROTRANSMITORJI IN RECEPTORJI V VEGETATIVNEM, SOMATSKEM IN ČŽ

Nevrotransmitorji so kemične snovi, ki omogočajo prenos impulza preko sinaps na ciljne organe. Poznamo več nevrotransmitorjev glede na to, kateri del avtonomnega živčevja ga izloča. Nevrotransmitor je snov, katere koncentracija je v sinapsi bistveno večja kot drugje. Pod vplivom dražljajev se mora sproščati in povzročati odzive, ki so podobni fiziološkim. Delovati mora tudi sistem, ki konča delovanje te snovi. Po strukturi razvrščamo nevrotransmitorje OŽ v 4 najpomembnejše skupine:

To so: acetiholin, amini (noradrenalin, dopamin, serotonin, histamin), aminokisljine in peptidi.

Acetilholin (Ach – v parasimpatiku) deluje na nikotinske in muskarinske receptorje.

Noradrenalin (Na – v simpatiku) na adrenergične alfa in beta receptorje.

Dopamin (v simpatiku) je inhibitorni nevrottransmitor. Razvrščamo jih v štiri podtipe od D1 do D4.

GABA je gama aminomaslena kislina z inhibitornim delovanjem.

Glicin: inhibitorno delovanje poveča prevodnost za Cl.

Glutamat in aspartat povečata prevodnost za Na. Sta aminokislini s postsinaptičnim delovanjem.

Serotonin in histamin (v možganih) zmanjšata prevodnost za K.

Peptidi: sintetizirajo se v telesu nevrona ter pridejo do živčnih končičev z aksonskim transportom.

V vseh ganglijih pa se kot nevrottransmitor izloča acetilholin.

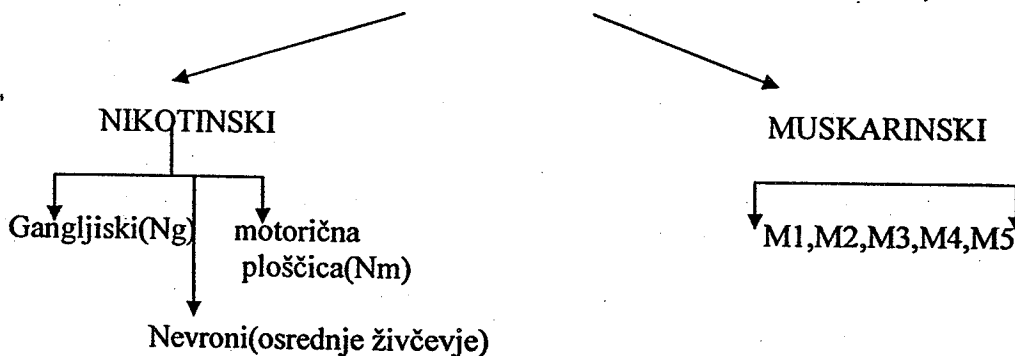
## RECEPTORJI :

1) HOLINERGIČNI RECEPTORJI ali acetilholinski receptorji so:

a.) Nikotinski, ki so v ganglijih (Sy) in na motoričnih ploščicah skeletnih mišic.

b.) Muskarinski, ki so v gladkih mišicah v srcu in v eksokrinih žlezah.

### HOLINERGIČNI RECEPTORJI (acetilholinski)



2) ADRENERGIČNI RECEPTORJI PA SO LAHKO:

-ALFA  $\alpha$

-BETA  $\beta$

Nitje je adrenergično, zato so tudi receptorji adrenergični.

Postgangljijski živčni končiči simpatika sproščajo NORADRENALIN in ADRENALIN.

Poznamo več vrst receptorjev:

Alfa  $\rightarrow \alpha 1 \rightarrow \alpha 1A, \alpha 1B, \alpha 1c$

$\alpha 2 \rightarrow \alpha 2A, \alpha 2B, \alpha 2C$

Beta  $\beta \rightarrow \beta 1, \beta 2, \beta 3$

Anatomska shema vegetativnega in somatskega živčevja

PSY: = PARASIMPATIK

⊕ nitje sestavljajo: III, VII, IX in X možganski živec in spinalni živci S2 in S3.

⊕ Pregangljijsko nitje je daljše, postgangljijsko krajše,

⊕ GANGLIJI ležijo v stenah organov,

⊕ Uravnava počasne reakcije organizma: prebavljanje, delovanje slinavk, žlez v prebavnem traktu, odvajanje urina in blata, soljenje, slinjenje in potenje.

SY je SIMPATIK :

⊕ tvorijo živci, ki izhajajo iz torakalnega in lumbalnega dela hrbtenjače,

⊕ pregangljijsko nitje je kratko, postgangljijsko pa dolgo.

⊕ Gangliji ležijo ob obeh straneh hrbtenice- truncus sympaticus,

⊕ Uravnava hitre reakcije »boj in umik«, stimulira srce, oža žile, zvišuje arterijski tlak.

Nevrottransmitor je snov, katere koncentracija je v sinapsi bistveno večja kot drugje. Pod vplivom dražljajev se mora sproščati in povzročati odzive, ki so podobni fiziološkim. Delovati mora tudi sistem, ki konča delovanje te snovi. Po strukturi razvrščamo nevrottransmitorje OŽ v 4 najpomembnejše skupine:

acetilholin, amini (dopamin, serotonin, histamin), aminokisljine (glutaminska, glicin, GABA), peptidi (snov P, VIP, holecistokemin, oksitocin, vazopresin) Ekscitatorni (acetilholin, glutamat, aspartat, serotonin, histamin) Inhibitorni (dopamin, GABA, glicin)

#### **47. UČINKI SIMPATIKA NA POSAMEZNIH ORGANIH**

(Adrenergični receptorji). Omogoča, da preživimo strese.

##### **ALFA 1**

- Ⓐ vazokonstrikcija žil v koži, mišicah, prebavilih in koronarkah
- Ⓐ viskozna slina
- Ⓐ konstrikcija ven
- Ⓐ kontrakcija sfinktrov črevesa in žolčnika
- Ⓐ zmanjšana peristaltika
- Ⓐ kontrakcija maternice
- Ⓐ zmanjšano delovanje beta celic pankreasa
- Ⓐ midriaza
- Ⓐ ejakucija

##### **Receptorji beta 1:**

- Ⓐ tahikardija
- Ⓐ zvečana moč kontrakcije srca
- Ⓐ hitrejše prevajanje impulzov po miokardu
- Ⓐ povečano izločanje renina

##### **Receptorji beta 2**

- Ⓐ dilatacija koronark, arteriol v mišicah
- Ⓐ relaksacija bronhialnih mišic
- Ⓐ zmanjšana bronhialna sekrecija
- Ⓐ zmanjšana peristaltika
- Ⓐ relaksacija maternice
- Ⓐ zvišana sekrecija beta celic pankreasa
- Ⓐ lipoliza
- Ⓐ neoglukogeneza
- Ⓐ povečana sinteza melatonina
- Ⓐ zavora degranulacije mastocitov

##### **Gre za učinke adrenergične stimulacije:**

**SRCE :** tahikardija, povečana moč kontrakcije je enako inotropni učinek (beta 1)

**KRVNE ŽILE:** konstrikcija (alfa), dilatacija (beta)

**PLJUČA:** relaksacija bronhijev (beta 2)

**OKO:** kontrakcija radialne mišice irisa (midriaza je široka zenica), relaksacija ciliarnika (gledanje na daleč),

**ČREVO:** zmanjšana peristaltika, kontrakcija sfinktrov, zmanjšana sekrecija.

**MEHUR:** kontrakcija sfinktrov, relaksacija detruzorjev.

**ZNOJNICE:** zmanjšana sekrecija .

**JETRA:** glikogenoliza, glukoneogeneza, lipoliza.

**SPOLNE ŽLEZE:** ejakulacija.

**SLINAVKA:** konstrikcija ; sline je malo je viskozna

**MAŠČOBNO TKIVO:** lipoliza je zmanjšanje zaradi glukoneogeneze.

MIŠICE: kontrakcija , povečan pretok krvi.  
KOŽA je hladna in potna.

#### 48. UČINKI PARASIMPATIKA NA POSAMEZNIH ORGANIH.

- Ⓐ srce: - bradikardija
  - zmanjšana kontraktilnost atrijev
  - upočasnjena je hitrost prevajanja v AV vozlu
- Ⓐ arteriole (krvne žile): vazodilatacija v slinavkah in skeletnih mišicah
- Ⓐ vene : brez učinka
- Ⓐ pljuča : - bronhokonstrikcija
  - povečana bronhialna sekrecija
- Ⓐ oko: - kontrakcija sfinktra pupile (mioza)
  - kontrakcija ciliarnika (akomodacija na bližino)
- Ⓐ črevo: - povečana peristaltika
  - relaksacija sfinktrov,
  - kontrakcija žolčnika,
  - povečana sekrecija
- Ⓐ mehur : - kontrakcija detruzorja
  - relaksacija sfinktrov
- Ⓐ znojnice, slinavke: povečana sekrecija (holinergično nitje simpatika)
- Ⓐ endokrine žleze: povečana sekrecija
- Ⓐ jetra: povečana sinteza glikogena
- Ⓐ spolne žleze: erekcija.
- Ⓐ koža je topla in suha.

#### 49. SINTEZA IN RAZGRADNJA ACETILHOLINA (Ach) IN NORADRENALINA (NA)

Pri nevrottransmitorjih pa moramo poznati tudi : sintezo, shranjevanje, sproščanje, receptorje in encime za prenehanje njegovega učinka.

**Sinteza in razgradnja acetilholina je Ach**

Ach se sintetizira iz holina (Ch) in acetilkoencima (CoA) z acetilholin transferazo, razgradi pa ga specifična acetilholinesteraza, ki je na sinaptičnih membranah.

**Sinteza in razgradnja noradrenalina je NA**

Adrenalin in NA se sintetizira iz tirozina ali FENIL- ALANINA in se preko tirozin – hidroksilaze spremeni v DOPA je dihidroksifenilalanin. Tega DOPA – dekarboksilaza spremeni v dopamin, ki ga dopamin – beta hidroksilaza spremeni v noradrenalin in tako se preko feniletanol – amin – N- transferaze spremeni v adrenalin. Prvi trije encimi so v postganglijskih živčnih končičih. Sinteza poteka v nevronih, shranjeni(NA/A) pa so v veziklih. Delovanje NA/A preneha, ko se aktivno privzema (90%) nazaj v nevron (privzem 1) in druga tkiva (privzem2).

NA, A in DOPAMIN imenujemo tudi KATEHOLAMINI (ime so dobili po strukturi) in so endogeni (človeku lastni).

Razgradnja kateholaminov:

MAO je monoamin oksidaza: razgrajuje kateholamine v MITOHONDRIJIH in nevronu.

COMT je katehol- O- metiltransferaza: razgrajuje kateholamine v SINAPTICNI špranji.

## 50. PARASIMPATIKOMIMETIKI, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA

So snovi, ki aktivirajo acetilholinske receptorje. Razvrščamo jih po spektru delovanja v muskarinske in nikotinske agoniste, po mehanizmu delovanja pa na direktne, ki delujejo na holinergične receptorje in indirektne- ti zavirajo (inhibirajo) holinesterazo. Nekateri parasimpatikomimetiki imajo dvojno delovanje – neostigmin.

Neposredni parasimpatikomimetiki (direktni): to skupino sestavljajo estri holina (acetilholin, metaholin, karbamilholin, betanehol) in naravni alkaloidi (muskarin, pilokarpin, nikotin, lobelin) ter sintetične spojine (oksotremorin, DMFP – dimetilfenilpiperazin).

Posredni (indirektni) delujejo posredno tako, da inhibirajo (zavirajo) holinesterazo. To so karbamati in organofosfati. Karbamati imajo krajše delovanje (do 6 ur). Uspešno jih uporabljajo v zdravljenju (neostigmin, fizoastigmin, ambenonij, piridostigmin). Organofosfati delujejo dlje, ker tvorijo s holinesterazo stabilen kompleks. Tega nespecifična esteraza hidrolizira šele v nekaj dneh oz. tednih. Uporabljajo jih v kmetijstvu kot insekticide (malation, pration). Nekateri izmed njih so relativno varni, ker jih sesalci in ptiči hitro pretvorijo v neaktivne pnevmokoke, česar pa ne zmorejo insekticidi. V medicini se uporabljajo trije organofosfati: ehotiofat pri glavkomu, malation proti garjam in metrifonat proti črevesnim zajedalcem.

Parasimpatikomimetiki ali holinergiki imajo muskarinske in nikotinske učinke. Aktivacija teh receptorjev povzroči bronhokonstrikcijo, kontrakcijo mišic prebavil in mehurja. Pojavi se tudi vazodilatacija, potenje, slinjenje in soljenje. Nikotinski receptorji so v ganglijih in na nevro-mišičnih ploščicah. Aktivira jih nikotin tako, da poveča permeabilnost postsinaptične membrane za katione, ki zato depolarizirajo postsinaptično membrano oz. celico.

Klinična uporaba: Uporabljamo jih pri boleznih, kjer moramo povečati aktivnost parasimpatika.: npr. skeletne mišice, pri miasteniji gravis, pri glavkomu, pri postoperativnem ileusu in retenci urina.

## 51. PARASIMPATIKOLITIKI, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA

So snovi, ki blokirajo holinergične receptorje. So zdravila, ki delujejo zaviralno na muskarinske in ganglijske nikotinske receptorje. Antagoniste holinergičnih receptorjev razvrščamo po spektru delovanja med muskarinske in nikotinske parasimpatikolitike.

**MUSKARINSKI**: Antagonisti: atropin, propantelin, ciklopentolat, ipratropium.

Analogi: skopolamin, homatropin, tropikamid, trimetafan.

Ostali: metkopolamin, mekamilamin.

Zaviralce muskarinskih receptorjev uporabljamo pri anesteziji, kardiopulmonalnem ožvljanju, zastrupitvah z organo fosfati, pri vzdraženem črevesju in zdravljenju oči (midriaza) - za oči jih uporabljamo lokalno. Uspešni so pri zdravljenju parkinsonove bolezni, kot spazmolitik v prebavilih, sečilih in rodilih. Parasimpatikolitiki delujejo na OŽ sedativno. Uporablja se pri zdravljenju morske bolezni. Stranski učinki so pogosti. Povzročajo bradikardijo, nespečnost, amnezijo, nemir, delirij, halucinacije, konvulzije in komo. Lahko je tahikardija, aritmija.

**NIKOTINSKI**: V terapiji imajo zaviralci nikotinskih receptorjev na nevro-mišičnih ploščicah pomembno mesto. Uporabljajo se za relaksacijo skeletnih mišic pri op., pri maligni hipertenziji. To so skupina kurare (tubokuranin) in sukcinilholin.

## 52. ZAVIRALCI GANGLIJSKEGA PRENOSA

Ganglijski blokatorji: ta skupina zdravil ima sedaj bolj teoretičen pomen, prej pa so jih uporabljali za zdravljenje zvišanega krvnega pritiska. Najpomembnejši so bili heksametonij (6 C atomov), mekamilamin in drugi.

Stranski učinki so bili pogosti: močna zavora simpatika in parasimpatika.

Danes se uporablja kratko delujoči trimetafan, ki je kompetitivni antagonist nikotinskih receptorjev. Zapira ionske kanale, ki jih odpirajo nikotinski receptorji. Ne prehaja skozi lipidne membrane, ne prehaja skozi krvno možganske pregrade, zato nima centralnih učinkov. Dajemo ga intravensko. Glavna indikacija za njegovo uporabo je maligna hipertenzija, ker znižuje venski tonus, povzroča tudi ortostatsko hipotenzijo.

### 53. ZAVIRALCI NEVROMISIČNEGA PRENOSA, MUSKULOPLGIKI

Zaviralce nikotinskih receptorjev uporabljajo za relaksacijo skeletnih mišic pri operacijah. To so skupina kurare (tubokurarin) in sukcinilholin. Ločimo agoniste-depolarizirajoče in antagoniste – nedepolarizirajoče. Uporabljamo jih pri splošni anesteziji.

Nedepolarizirajoče (kompetitivni) blokatorji na motoričnih ploščicah tekmujejo z Ach-jem. Predstavniki: kurare, d-Tubokuranin.

Depolarizirajoči zaviralci, mednje spada sukcinilholin, ki se veže na nikotinske acetilholinske receptorje in jih depolarizira – kanalčki za Na so odprti, pojavijo se mišične fascikulacije in flacidna paraliza traja nekaj minut. Razgradi se s plazemska holinesteraza. Povzroča pa aritmije, hiperkaliemijo in zvišuje intraokularni tlak.

### 54. SIMPATIKOMIMETIKI, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA

So snovi, ki aktivirajo adrenergične receptorje v avtonomnem živčevju simpatika.

Po spektru delovanja na adrenergične receptorje jih delimo na:

- Ⓐ agoniste alfa in beta,
- Ⓐ skupino, ki deluje na obe vrste receptorjev in
- Ⓐ dopaminske agoniste.

Po mehanizmu delovanja ločimo na **direktne** in **indirektne** simpatikomimetike. Prvi adrenergične receptorje aktivirajo neposredno, drugi (posredni) pa se s sproščanjem endogenih kateholaminov. Obe vrsti sta klinično uporabni.

Najpomembnejše pri simpatikomimetikih je delovanje na srce in ožilje, na gladke respiratorne mišice, na OŽ in endokrini sistem.

Poznamo popolne  $\alpha$  agoniste, ki povzročajo vazokonstrikcijo, večajo periferni upor, zvišujejo krvni pritisk, zavirajo peristaltiko črevesja in inhibirajo sproščanje inzulina.

Za razliko od njih pa popolni  $\beta$  agonisti povzročajo vazodilatacijo v skeletnih mišicah, pospešujejo delovanje srca, zmanjšujejo peristaltiko črevesja, zvišujejo sproščanje insulina, povečujejo glukoneogeno v jetrih. Pri razumevanju delovanja simpatikomimetikov moramo poznati tudi nekatere reflekse in z njimi povezane kontrolne mehanizme negativne povratne zveze. Tak je mehanizem bradikardije po alfa stimulaciji. Znižuje arterijski pritisk zaradi presinaptične negativne povratne zveze.

Klinična uporaba simpatikomimetikov je široka:

- Ⓐ pri stanjih, kjer je treba znižati krvni pretok (krvavenje),
- Ⓐ stanje pri katerih moramo zvišati krvni pretok in srčni utrip (odpoved srca, šok);
- Ⓐ stanje pri katerih moramo relaksirati gladko mišičje (pri astmi, grozeč prezgodnji porod);
- Ⓐ stanja pri katerih je potrebno aktivirati centralno živčevje (narkolepsiji).

## 55. SIMPATIKOLITIKI, MEHANIZEM DELOVANJA IN UPORABA

Zdravila, ki zavirajo adrenergične receptorje alfa in beta. Pomembni so v kardiovaskularnem sistemu in drugih organih, ki jih oživčuje simpatik. Uporabljamo jih pri zdravljenju arterijske hipertenzije, postinfarktne aritmije, koronarnih bolezni. Delimo jih v dve skupini: v alfa in beta zaviralce, obe skupini pa imata še podskupine kot alfa 1, 2... Alfa blokatorji - antagonisti: fenoksibenzamin, ergotamin, abetalol; analogni fentolamin. Beta blokatorji – antagonisti: propranolol, timolol, pindolol. Analogni: metoprolol.

### Antagonisti alfa receptorjev

Zaviralce receptorjev alfa razvrščamo na osnovi trajanja in reverzibilnosti njihovega delovanja. Ti so:

- Ⓐ fenoksibenzamin – je dolgo delujoč, nekompetitivni
- Ⓐ Fentolamin in tolazolol sta kompetitivna alfa antagonista s kratkotrajnim delovanjem. Delujeta na kardiovaskularni sistem. Zaradi stranskih učinkov je njuna uporaba omejena. Najpogostejša je takihardija (zaradi baroreceptorskega refleksa).

Selektivni alfa zaviralci: -adrenergični zaviralci :-prazosin je novejši zaviralec receptorjev alfa z močnejšim delovanjem na alfa 1 kot alfa2. Uspešno ga uporabljamo pri zdravljenju hipertenzije.

### Zaviralci beta adrenergičnih receptorjev

Vsi klinično uporabni beta zaviralci so kompetitivni antagonisti, nekateri tudi delni agonisti. Glavne razlike med njimi so v selektivnosti, stranskih učinkih in farmakokinetičnih lastnostih.

- Ⓐ Beta 1 selektivni: metoprolol, atenolol pri astmatikih. Butoksamin je selektivni zaviralec receptorjev .
- Ⓐ beta 2, ki ga uporabljajo za raziskovalne namene.
- Ⓐ lokalni anestetični membranski stabilizatorji (timolol in atenolol je imata najmanj) ,
- Ⓐ delni agonisti – pindolol deluje tudi simpatikomimetično,
- Ⓐ kombinirana blokatorska aktivnost alfa in beta (labetolol),
- Ⓐ učinki na OŽ: utrujenost, motnje spanja, sedativni učinek (atenolol in nandolol imata najmanj centralnih učinkov),
- Ⓐ učinek prve pasaje : majhna biološka uporabnost pri enteralnem dajanju (pindolol ima najmanj te lastnosti),

Propranolol neselektivno zavira receptorje beta 1 in beta 2. Pri astmatikih lahko povzroči bronhokonstrikcijo. Ima lokalno anestetično aktivnost, zato ga lokalno (oči) ne uporabljamo.

### Klinična uporaba:

- Ⓐ alfa – neselektivni ( fenoksibenzamin, fentolamin) -feokromocitom, Mb. Raynaud,
- Ⓐ alfa I selektivni (prazosin)- hipertenzija,
- Ⓐ beta –neselektivni: *propranolol*- hipertenzija, aritmije, angina pectoris, migrena, feokromocitom, po miokardnem infarktu. *Nadolol*- hipertenzija, angina pectoris. *Timolol*-hipertenzija, glaukom

## 56. SKUPINE ANTIHIPERTENZIVOV

Hipertenzija je bolezen, kadar je sistolični tlak nad 140mmHg in diastolični nad 90mm Hg. Za zdravljenje zvišanega arterijskega krvnega tlaka uporabljamo antihipertenzive. To so:

1. **Diuretiki** ↓ arterijski pritisk, ker zmanjšajo volumen krvi ter neposredno učinkujejo na gladke mišice žil. Uporabljajo se tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid, politiazid) in diuretiki, ki delujejo na Henlejevo zanko (furosemid).
2. **Simpatikolitiki** – receptorjev beta: zavirajo vpliv simpatika, znižujejo venski tonus, upočasnjujejo srčno frekvenco in zmanjšujejo kontraktilnost srca. Znižujejo minutni volumen in periferni žilni upor. Delujejo na baro receptorjih, OŽ, ganglijih, postgangljijskih nevronih simpatika in na receptorjih. Predstavniki: propranolol, pindolol, atenolol, metoprolol . Zaviralci receptorjev alfa: selektivni

zaviralci so doksazocin, porazosin in terazosin. Povzročajo vazolatacijo arteriol in znižanje perifernega upora. Neželjeni učinki so: ortostatska hipotenzija, vrtoglavost, sinkopa, utrujenost, nervoja.

3. **Vazodilatatorji:** delujejo neposredno na gladko mišičje žil. Nekateri delujejo močneje na arteriole kot na vene (minoksidil, hidralazin). Nitroprusid in diazoksid sta primernejša za akutne posege. Kalcijevi blokatorji (nifedepin, nitredipin) pa so uporabni za daljše (kronično) zdravljenje.
4. **Antagonisti angiotenzina** -ta skupina posega v hormonsko regulacijo arterijskega tlaka. Sestavljata jih dve skupini : ena, ki zavira angiotenzin konvertirajoči encim (ACE) in druga, ki zavira angiotenzinske receptorje. Neželjeni učinki zaviralcev ACE : hipotenzija, tahikardija, nespečnost, glavobol, bruhanje, diareja, nevtropenija, alergične reakcije. Neželjeni učinki angiotenzina II. pa so: utrujenost, glavobol, diareja, bolečine v mišicah nog (krči) in križu, angioedem, teratogenost. **KAPTOPRIL** inhibira encim angiotenzin – konvertirajoči – ACE encim (ki skrbi, da RR ne pade) in s tem RR primerno zniža. Enalapril kompetitivno zavira angiotenzin II na receptorjih.

Cilj zdravljenja zvišanega krvnega pritiska je uspešna normalizacija krvnega pritiska: Zato je zdravljenje stopenjsko: zmanjševanje volumna krvi / znižanje tonusa simpatika / znižanje tonusa gladkih mišic žil / znižanje koncentracije angiotenzina.

#### PRINCIPI ZDRAVLJENJA HIPERTENZIJE:

- Ⓐ sprememba življenjskega sloga
- Ⓐ diuretiki
- Ⓐ simpatikolitiki
- Ⓐ vazodilatatorji
- Ⓐ inhibitorji angiotenzina (izloča se v ledvicah)

### 57. DIURETIKI

Farmakološki učinki: povečajo izločanje vode in soli skozi ledvice, dilatirajo krvne žile, znižajo periferni upor, znižajo krvni pritisk, Stranski učinki: hipokaliemija, hiperglikemija, hiperurikemija, Uporaba: hipertenzija, edemi, Opozorila: hipokaliemija potencira aritmijo po adrenalinu – bolnik pogosto urminira. Učinki: diuretiki različno spreminjajo koncentracijo ionov v urinu, učinkujejo na pH telesno tekočino in povzročijo tudi toleranco. Predstavniki: tiazidni diuretiki: hidroklorotiazid, diuretiki vhodnega kraka, helejeve zanke: furosemid, kombinacija tiazidnih diuretikov z diuretiki, ki varčujejo s kalcijem. Diuretike lahko razvrstimo po prijemališču njihovega delovanja. V proksimalnih tubulih delujejo blokatorji karboanhidraze in ozmotski diuretiki, v ascendentnem delu Henlijeve pentlje furozemid in etakrinska kislina, v distalnih konvolutnih tubulih tiazidi in v zbiralcih antagonisti aldosterona.

#### SKUPINE

#### PREDSTAVNIKI

1. Inhibitorji **KARBOANHIDRAZE**
2. **OZMOTSKI** diuretik
3. Delujoči na Henlijevo zanko
4. **TIAZIDNI** diuretik
5. **TIAZIDOM** podobni
6. Varujejo K<sup>+</sup>
7. Agonisti **ADH**
8. Inhibitorji **ADH**

- **ACETAZOLAMID**
- **MANITOL**- ohranjajo kalij
- **FUROZEMID, ETAKRINSKA K.**
- **HIDROKLOROTIZID**
- **METOLAZON, INDAPAMID**
- **SPIRONOLAKTON**
- **VAZOPRESIN**
- **LITIJ**- pri zdravljenju glavkoma

ad1) Deluje le kratek čas, saj se večina NaCl resorbira iz prim. urina v ascendentnem delu Henlijeve zanke.

Ad3) so najuspešnejši, delujejo na mestu, kjer ledvice resorbirajo 30-40% filtriranega NaCl. Delujejo 1-4 ure.



Ad4) Zavrejo 5-10% resorbiranega NaCl. Učinek je daljši → 4-8 ur.

## 58. ZDRAVILA PROTI ANGINI PEKTORIS

Z angino pektoris označujemo stiskajočo bolečino v prsih, ki je posledica miokardne ishemije. Bolezen je znak in simptom porušenega ravnotežja med dotokom kisika po koronarkah in porabo tega v miokardu. Vrste angine pektoris: 1. Aterosklerotična - pri kateri gre za okluzijo koronark; pojavi se pri naporu.

2. Vazospastična - pri kateri gre za reverzibilno zmanjšan koronarni pretok.

Najpomembnejša farmakološka sredstva pri zdravljenju AP so organski nitrati, kalcijevi blokatorji in blokatorji beta receptorjev.

**NITRATI: Nitroglicerín** je nitrat. Sublingvalno prične delovati že v nekaj minutah in učinkuje petnajst minut. Povzroči sprostitvev gladkih mišic žilne stene. Zniža se poraba kisika. **Izosorbit dinitra** je podoben nitroglicerinu. **Amilnitrit** je hlapna tekočina, hitro deluje in povzroča vazodilatacijo. Toksičnost nitratov in nitritov: najpomembnejši stranski učinek je vazodilatacija. Posledica sta ortostatska hipotenzija in glavobol ter refleksna tahikardija.

**Kalcijevi blokatorji**- Nifedipin, verapamil (zaviralci počasnih kalcijevih kanalčkov). To so zdravila, ki se uporabljajo v profilaksi AP, pri zdravljenju aritmij in zvišanega krvnega pritiska. Zavirajo vstopanje kalcija v celico, povzroča sprostitvev gladkega mišičja - zmanjša se kontraktilnost srca.

**Beta blokatorji** - beta adrenergični zaviralci: dobro se kombinirajo s nitrati, ker zmanjšujejo stranske učinke nitratov- tahikardijo, povečano srčno moč. Največ uporabljajo propranolol, atenolol, pindolol in aksprenolol.

**Kirurško zdravljenje AP:** pri aterosklerotični - AP je možno tudi kirurško zdravljenje: premostitev zoženega dela koronarke z » Bypassom« z dilatacijo koronark z balončkom, s perkutano transluminalno koronaroplastiko.

## 59. KARDIOTONIČNI GLIKOZIDI: SKUPINE, MEHANIZMI DELOVANJA

Kardiotonične glikozide ali kardenolide imenujemo digitalisove glikozide, po rastlinah *Digitalis lanata*, *D. purpurea* (rumeni, rdeči naprsteč), iz katerih so jih izolirali tiste, ki vplivajo na srce. Sestavljeni so iz steroidnega jedra, laktonskega obroča in z glikozidno vezjo povezano s sladkorji.

Mehanizem delovanja je inhibicija membranske Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aze, posledica je zvišanje celičnega natrija in zaradi mehanizma izmenjave Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup> tudi zvišan kalcij v celicah. Posledica je povečana moč kontrakcije, poveča se utripni volumen, zmanjša se velikost srca, zmanjšajo se znaki srčne odpovedi.

Toksični učinki: pojavijo se ekstrasistole, ventrikularna tahikardija in fibrilacija. Z dodajanjem kalija zavremo učinek digitalisa na Na/K-ATP-azo in zmanjšamo toksične znake digitalisa. Pri lažjih oblikah zastrupitve prenehamo z dajanjem digitalisa in dajemo kalij per os. Pri težjih zastrupitvah, kjer so tahikardije je potrebno uravnati elektrolite v plazmi, dodajati antiaritmike in uporabiti protitelesa za digoksin.

Skupine: digitalis, diuretiki, vazodilatatorji, nadomestki za digitalis.

## 60. ANTIARITMIKI: SKUPINE, UPORABA, MEHANIZMI DELOVANJA

So heterogena skupina zdravil, ki učinkujejo na elektrofiziološke funkcije srca. Blokirajo ionske kanale za Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> in K<sup>+</sup> in /ali zmanjšujejo učinek simpatika. Skupine so:

1. zaviralci Na<sup>+</sup> kanalov (lokalni anestetik) predstavnik kinidin, lidokain, meksiletin, feniton.

2. Ca<sup>+</sup> blokatorji: verapamil, diltiazem.

3. Simpatikolitiki: propranolol, bretilium.

4. Ostali: kalij, digitalis.

**Aritmije:** normalna frekvenca srca je 60 do 80 utripov v minuti.

Vrste aritmij: atrijsko trepetanje (220 do 350 na minuto) /fibrilacija atrijev – nepravilen ritem 350 do 1000 na minuto/atrioventrikularni ritem – ritem generira AV voz. /supraventrikularna tahikardija/ventrikularne ekstrasistole – bigeminus – dvojčkast pulz/ ventrikularna tahikardija – infarktna stanja.

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje aritmij:

Antiaritmike delimo po učinku na akcijski potencial v nekaj skupin :

1. Zdravila, ki upočasnijo akcijski potencial,
  2. Beta 1 adrenergični zaviralci,
  3. zdravila, ki podaljšajo refraktorno dobo in podaljšajo trajanje akcijskega potenciala
  4. Kalcijevi blokatorji.
- ⊖ Blokatorji Na<sup>+</sup> kanalov: sem spadajo lokalni anestetiki, blokatorji natrijevih kanalov selektivno deprimirajo poškodovane celice za katere je značilna hitra depolarizacija.
- ⊖ Simpatikolitiki – predstavniki: propranolol in bretilium. Neposredno delujejo na membrano.
- ⊖ Blokatorji K<sup>+</sup>kanalov : podaljšajo akcijski potencial in njegovo širjenje.
- ⊖ Kalcijevi blokatorji – njihova največja vrednost je pri angini pectoris,
- ⊖ Kalij- ioni kalija imajo antiaritmični in aritmogeni učinek,
- ⊖ Digitalis- kardiotonični glikozidi digitalisa zavrejo supraventrikularne – atrialne – tahiaritmije.

## 61. PSIHOFARMAKI

Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje duševnih bolezni in motenj (psihoz, nevroz) in vplivajo na psihične funkcije imenujemo psihotropna zdravila ali psihofarmaka. To so kemično različna zdravila in jih glede na uporabo razvrstimo:

- ⊖ Anksiolitiki
- ⊖ Barbiturati in druga uspavala
- ⊖ Antipsihotiki
- ⊖ Antidepresivi
- ⊖ Psihomotorni stimulanzi
- ⊖ Psihozomimetiki

## 62. ANKSIOLITIKI

Zmanjšujejo občutek strahu, napetosti in vzburjenja. Ti so:

1. Benzodiazepini
2. Meprobamat
3. Hidroksizin
4. Buspiron.

Za zmanjšanja občutka strahu uporabljamo tudi beta adrenergične zaviralce ter antidepresive.

**Ad.1 Benzodiazepini** (BDZ) delujejo anksiolitično in v visokih dozah kot uspavalo, antikonvulziv, relaksirajo skeletne mišice.

**Mehanizem delovanja:** potencirajo učinke GABA, relaksirajo skeletne mišice, da zavirajo postsinaptične reflekse v hrbtenjači.

**Uporaba:** proti akutni paniki, uspavala, premedikacija pri anesteziji, pomirjevala pred preiskavami, antikonvulzivi, mišični relaksanti pri spastičnosti.

**Stranki učinki:** povečanje apetita, pomiritev, apatija, zmanjšana motorična aktivnost, spominske motnje, depresije, halucinacije, mišična slabost, ataksija, nekoliko znižan RR, potencirajo učinke alkohola. Lahko se pojavi toleranca, zasvojenost. Zasvojenost in abstinenčni znaki se lahko pojavijo že po štirih do osmih dneh.

**Predstavniki:** -dolgo delujoči: diazepam (anksiolitik, uspavalno, pri epi), flurazepam (uspavalno, anks.),

-srednje dolgo delujoči : temazepam (uspavalno).

-kratko delujoči : midazolam (za globoko pomiritev pred anestezijo, uspavalno), triazolam (uspavalno).

**Ad.2 Meprobamat** - zmanjšuje občutek strahu, zavira krče skeletnih mišic. Nespecifično deluje kot sedativ. Lahko se pojavi zasvojenost, ki se kaže z abstinenčnimi znaki zato je potrebno končati zdravljenje postopoma. Pojavi se: ataksija, utrujenost, izpuščaji, hipotenzija, hipotermija, pljučni edem in koma.

**Ad.3 Hidroksizin** je anksiolitik z močnim sedativnim delovanjem in antihistaminskimi ter antiemetičnimi učinki.

**Ad.4 Buspiron** je novejši anksiolitik, kjer so utrujenost in nevarnost zasvojenosti minimalna. Učinek se pojavi v nekaj dneh. Stranskih učinkov je manj. Opazni so navzea, utrujenost, glavobol (ipsapiron, gepiron).

Zmanjšujejo občutek strahu, napetosti in vznburjenja. Ti so:

Benzodiazepini, Meprobamat, Hidroksizin, Buspiron. Za zmanjšanja občutka strahu uporabljamo tudi beta adrenergične zaviralce ter antidepresive. *Meprobamat*-zmanjšuje občutek strahu, zavira krče skeletnih mišic. Nespecifično deluje kot sedativ. Lahko se pojavi zasvojenost, ki se kaže z abstinenčnimi znaki zato je potrebno končati zdravljenje postopoma. Pojavi se: ataksija, utrujenost, izpuščaji, hipotenzija, hipotermija, pljučni edem in koma. *Hidroksizin* je anksiolitik z močnim sedativnim delovanjem in antihistaminskimi ter antiemetičnimi učinki. *Buspiron* je novejši anksiolitik, kjer so utrujenost in nevarnost zasvojenosti minimalna. Učinek se pojavi v nekaj dneh. Stranskih učinkov je manj. Opazni so navzea, utrujenost, glavobol (ipsapiron, gepiron).

### 63. USPAVALA IN POMIRJEVALA

So sinonim za hipnotike in sedative.

Farmakološki učinek: depresorno delovanje na OŽ, ki poteka od sedativnega ( pomirjevalnega) učinka preko spanja do anestezije in kome.

**Skupine:** Barbiturati (dolgo delujoči – fenobarbiton), srednje dolgo delujoči (pentobarbiton), kratko delujoči – tiopental), benzodiazepini, karbamati (meprobamat), oksazoloni (metakvalon), alkoholi (etanol), etri (paraldehid).

**Mehanizem delovanja:** ta zdravila nimajo enotnega mehanizma delovanja. Nekateri predstavniki povečajo sinaptično inhibicijo z delovanjem na specifične receptorje. Barbiturati inhibirajo polsinaptične refleksne sisteme, podaljšajo inhibitorno delovanje GABA in glicina.

**Uporaba:** za pomiritev, kot uspavalno, pri epilepsiji, uvodna splošna narkoza, proti krčem, mišični relaksaciji.

Učinki barbituratov so odvisni od doze in so za: pomirjanje, spanje, depresijo OŽ, antikonvulzivne krče, depresija dihanja in kardiovaskularnega sistema. Toleranca in odvisnost sta pri barbituratih pogosta predvsem pri dolgotrajni uporabi v velikih dozah.

**Nevarnosti:** pri visokih dozah nastopi depresija OŽ– koma, depresija dihanja in kardiovaskularnega sistema, toleranca, odvisnost, toksičnost.

**Najpogostejši stranski učinki so:** kožni izpuščaji, midriaza, navzea, bruhanje, hipotenzija, impotenca, nefritis, fotosenzibilizacija. Nevarni so z drugimi depresorji OŽ (alkohol, antihistaminiki), saj potencirajo njihove učinke.

## 64. ANTIPSIHOTIKI

Farmakološki učinki: uporabljamo za zdravljenje psihoz, shizofrenije, paranoje, \*sedacija- utrujenost, povečajo depresijo z ostalimi depresorji OŽ, \*antiemetiki: zavirajo kemoreceptorsko cono in zmanjšujejo bruhanje in navzejo. Osnovno delovanje nevroleptikov je blokada dopaminskih receptorjev. Po kemični strukturi jih razvrščamo v več skupin:

1. **Fenotiazini** (flufenazin, klorpromazin) so najpogostejša antipsihotična zdravila, upočasnijo psihomotorno aktivnost, odstranijo halucinacije, za zdravljenje shizofrenije, halucinacije, kot antiemetiki in antitusiki, v terminalnih stadijih neozdravljivih bolezni.
2. **Tioksanteni** (flupentiksol),
3. **Butirofenoni** (haloperidol)-je najpomembnejši v tej skupini
4. **Dibenzoksazepin** (loksapin)
5. **Dihidroindolon** (molindon)
6. **Benzamidi** (sulpirid)
7. **Difenilbutilpiperazin** (pimozit)
8. **Dibenzodiazepini** (klozapin)

**Stranski učinki:** so pogosti, ortostatska hipotenzija, obstipacija, retenca urina, motnje vida, suha usta, utrujenost, depresija, zmedenost, parkinsonizem. Lahko se pojavi srčna aritmija in srčni zastoj. Pri težjih oblikah se pojavi nevroleptični maligni sindrom za katerega so značilne motnje v delovanju vegetativnega živčevja, koma in smrt.

Antipsihotike uporabljamo za zdravljenje shizofrenije, zoper bruhanja, za zdravljanje kolcanja.

## 65. ANTIDEPRESIVI

Uporabljamo jih pri depresijah, (depresija naj bi bila posledica pomanjkanja neurotransmitorskih aminov), kroničnih bolečinah in pri preprečevanju migrenskih glavobolov. Povečajo aktivnost monoaminskih neurotransmitorjev. Poznamo tri oblike depresij: reaktivno (odgovor na zunanja dogajanja), endogeno (najprimernejša za zdravljenje z antidepresivi) in bipolarno- manično (depresivna).

**Skupine:**

1. **Triciklični antidepresivi** : (Imipiramin) pri depresivnih bolnikih izboljšajo počutje, mišljenje in le delno sedirajo. Povečajo sposobnost koncentracije in spanja. V visokih odmerkih lahko povzročijo aritmijo, konvulzijo in komo. Imajo izrazit učinek na avtonomno živčevje. Toksični učinki: suha usta, zaprtje, zastajanje urina, tahikardije, ortostatska hipotenzija, zmedenost. Potencirajo učinke inhibitorjev MAO in antidepresivov, alkohola simpatikomikov. Zmanjšujejo učinke antihipertenzivov.
2. **Modificirani triciklični** : (maprotilin)
3. **Inhibitorji encima monoamino oksidaze (MAO)**: (fenzin, tranilcipromin), podobni so amfetaminu. Naznačilnejši učinki so eforija, povečan apetit, omotičnost, tremor, suha usta ortostatska hipotenzija in zaprtje. Stranski učinki inhibitorjev (MAO) so hipertenzija, nemir, konvulzije in hipertermia. Pomemben je celo tiramin v hrani, zato se je treba med jemanjem izogibati jedem, ki ga veliko vsebujejo (pikantni siri, jogurt, vino, pivo, kakav, čokolada, brokoli). Nevarno je delovanje inhibitorjev MAO z naslednjimi zdravili: amfetamin, efedrin, alfametil dopa, splošni anestetiki, peroralni hipoglikemiki.
4. **Specifični zaviralci serotoninskega privzema -SSRI** (fluoksetin, sertalin, fluvoksamin)
5. **Tetraciklini** (mianserin)
6. **Triptofan**- antidot druge generacije. Nimajo enotne kemične strukture (amoksapin, tradozon).

## 66. SPLOŠNI ANESTETIKI

Uporabljamo inhalacijske (pline in hlapne tekočine) in intravenske splošne anestetike. Najpomembnejši inhalacijski anestetiki so dušikov oksidul, halotan, izofluran. Dietil in divinil eter se klinično ne uporabljata več, halogenirani hidrokarbonati, ultrakratko delujoči barbiturati, ketamin (povzročajo dissociacijsko anestezijo) nevroleptanalgezijo.

Intravenski anestetiki tiopental, propofol, morfin in ostali opojni analgetiki v kombinaciji z ostalimi anestetiki. Splošni anestetiki so skupina kemično različnih snovi, ki povzročajo reverzibilno depresijo OŽ. Za splošno anestezijo je pomembna izguba zavesti, analgezija z amnezijo, izguba refleksov in relaksacija skeletnih mišic. Splošni anestetiki učinkujejo na kardiovaskularni sistem različno. Pretok krvi skozi jetra, ledvica in črevesja je znižan. Dušikov oksidul ne vpliva na arterijski pritisk, halotan pa ga znižuje. Globina dihanja je znižana. Vendar večina anestetikov znižuje frekvenco dihanja, zato naraste pritisk CO<sub>2</sub>. Halotan povzroča okvaro jeter (hepatitis), dolgotrajna narkoza povzroča okvare ledvic. Ultra kratko delujoče barbiturate uporabljamo za začetno anestezijo. V visokih koncentracijah povzročajo depresijo dihanja in cirkulacijo.

### **67. STADIJI IN NIVOJI ETERSKE ANESTEZIJE**

Z uporabo novejših anestetikov premedikacije in kombinacije anestetikov ti stadiji niso več vidni. Sicer pa so:

1. **Analgezija** - pacient je pri zavesti, zmanjšan je občutek za bolečino.
2. **Vzburljenost** : pacient je vzburljen, izgublja zavest, amnezija, refleksi, dihanje in aktivnost avtonomnega živčevja so povečani.
3. **Kirurška anestezija** – pacient je nezavesten, bolečinskih refleksov ni več, skeletne mišice so relaksirane, dihanje je regularno in RR je kontroliran. Pri kirurški anesteziji ločimo štiri nivoje: a.) zrkli sta umirjeni, pupili zoženi, b.) kornealni refleks izgine, c.d.) izgine faringealni refleks, torakalno dihanje in mišični tonus se manjšata.
4. **Depresija medularnih centrov –respiratorna paraliza** –brez umetne ventilacije in farmakoloških sredstev za normalizacijo krvnega pritiska je smrt neizbežna.

**Načini dajanja:** iv – tiopentanol, ketamin, fentanil. Inhalacijski plini - dušikov oksidul + kisik.

Inhalacijske tekočine - eter in halotan. Splošna anestezija je povezana z dvigom praga vzdraženosti nevronov. Učinkovitost splošne anestezije je odvisna od njihove topnosti v lipidih. Učinkujejo na nevrotansmitorje v OŽ. Učinkovitost merimo z njihovo minimalno alveolarna koncentracijo. To je definirana alveolarna koncentracija anestetika, ki pri 50% bolnikov prepreči bolečino.

**Premedikacija:**

Pred in med anestezijo uporabljamo parasimpatikolitike (atropin)- z njimi zmanjšujemo bronhialno sekrecijo in preprečujemo bradikardijo, anksiolitike za preprečevanje strahu in povečanje amnezije, antipsihotike za preprečevanja bruhanja, nevro-mišične relaksante, opioidne analgetike in antagoniste .

### **68. LOKALNI ANESTETIKI : MEHANIZEM DELOVANJA, SKUPINE, UPORABA**

So skupina sorodnih snovi, ki lokalno in reverzibilno preprečujejo prenos bolečinskih dražljajev. Zavirajo natrijeve kanale membran, predvsem nemieliniziranih živčnih vlaken. Uporabljamo jih lokalno na površini ali pa jih injiciramo.

**Skupine:**

1. **Estri** – kokain, prokain, benzokain.
2. **Amidni** - lidokain, etidokain, prilokain

Mehanizem delovanja: lokalni anestetiki se vežejo na receptorje in zmanjšajo prepustnost membrane, zavirajo natrijeve kanale, preprečijo normalno depolarizacijo membrane in onemogočijo prevajanje akcijskega potenciala. Neionizirane molekule hitreje prehajajo skozi lipidno membrano. Lokalni anestetiki hitreje in močneje delujejo na tanjša nemielinizirana živčna vlakna.

Toksičnost : najpomembnejši toksični učinki lokalnih anestetikov so učinki na OŽ. To sta evforija (zančilna za kokain) in ekscitacija z nemiro, nistagmusom in tonično – kloničnimi konvulzijami. Zastrupitve z lokalnimi anestetiki zdravimo simptomatično. Krče zaviramo s kratkodelujočim tiopentalom ali diazepamom. Pri hujših konvulzijah uporabljamo nevromišične zaviralce.

## 69. ANTIPILEPTIKI: SKUPINE, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA,

ANTIPILEPTIKI.: so skupina zdravil, ki se kemično razlikujejo, razvrščamo jih po njihovi klinični uporabi.

Epilepsija je skupina motenj, za katere so značilni stereotipni, ponavljajoči napadi, nekontroliranega obnašanja in krčev, ki so povzročeni z električno aktivnostjo možganov. Napadi so lokalizirani ali generalizirani.

Razvrstitev epileptičnih napadov: generalizirani napadi:

- Ⓐ tonično – klonični, -grand mal
- Ⓐ mioklonični,
- Ⓐ akinetični,
- Ⓐ absence (petit mal)

Delni napadi:

- Ⓐ motorični,
- Ⓐ sekundarno generalizirani,
- Ⓐ psihomotorični (temporalni lobus),
- Ⓐ kompleksni

Z antikonvulzivi/antiepileptiki zdravimo epilepsije: antikonvulzivi so depresorji OŽ. Preprečujejo širjenje električnih potencialov po možganih. Bolniki jih jemlje dolgo, zato je pomembna njihova toksičnost.

Skupine:

- Ⓐ Hidantoini (fenitoin)
- Ⓐ Barbiturati in analogi (fenobarbiton, primidon)
- Ⓐ Triciklični (karbamazepin)
- Ⓐ Sukcinimiidi (etosukcimid)
- Ⓐ Oksazolidini (trimetadion)
- Ⓐ Benzodiazepini (diazepam, nitrazepam)
- Ⓐ Drugi: (valprojska kislina, lamatrigin)

Novejši antikonvulzivi:

- Ⓐ Gabapentin – učinkovit pri klonično toničnih krčih. Povzroča zaspanost, tresavico, utrujenost, navzeo in bruhanje. Je analog GABA. Ne deluje na receptorje.
- Ⓐ Topiramet – blokira natrijeve kanalčke pri tonično kloničnih napadih.
- Ⓐ Tiagabin – pri fokalnih napadih povzroča omotičnost, tremor, depresijo in izpuščaj. Zavira privzem GABA

- Ⓐ Lamotrigin inaktivira natrijeve kanalčke, pri tonično kloničnih napadih: Pojavlja se lahko omotičnost, glavobol, diplopija, izpuščaji,
- Ⓐ Vigabatrin - ireverzibilni zaviralec GABA aminotrasferaze. Pri fokalnih napadih neželeni učinki: nemirnost, zmedenost, psihoza.

Neželeni učinki antikonvulzivov: imajo ozko terapevtsko okno, stilimirajo oksidacijske encime v jetrih in kažejo toleranco. Depresija OŽ je najpogostejši neželeni učinek antiepileptikov. Prebavila: draženje prebavil, izguba apetita, navzea, bruhanje. Idiosinkrazija: pojavljajo se kožni izpuščaji, lahko povzročajo lupus eritematosus in spremembe v krvi. Teratogenost: antikonvulzivi so teratogeni in upočasnijo rast ploda. Najbolj teratogen je feniton. Ostali so manj, vendar vsi povzročajo anomalijo ploda. Pri uporabi antiepileptikov med nosečnostjo moramo vedno oceniti nevarnost za mater zaradi opustitve zdravljenja in nevarnost učinkov za otroka.

Karbamazepin uporabljamo pri epilepsiji, zdravljenju nevralgije, trigeminusa in bipolarnih depresijah. Zavira natrijeve in kalcijeve kanale in prepreči širjenje impulzov.

• Nezaželeni učinki: vrtoglavica, utrujenost, aplastična anemija, levkopenija, sprememba pigmentacije, sprememba arterijskega tlaka, okvara jeter...

Valproat – valprojska kislina- deluje na ione natrija in kalija je dobro topen v lipidih, zveča učinkovitost inhibitorne GABA. Neželeni učinki: težko požiranje, bruhanje, diareja in zapeka, glavobol in nistagmus. Lahko pride do smrti zaradi odpovedi jeter. Povzročajo nepravilnosti v razvoju živčevja pri plodu – spina bifida.

Fenobarbiton je najstarejši antiepileptik, ki močno pomirja. Zmanjšuje vstopanje kalcija in zmanjšuje izločanje nevrottransmitorjev. Učinkovit pri delnih napadih grand mala in božjasti otrok.

Feniton v telesu se spremeni v fenobarbiton. Uporabljamo ga pri tonično kloničnih krčih in fokalnih epilepsijah. Zavira ionske kanale, predvsem za natrij in kalcij. Stranski učinki so: nistagmus, diplopija, hipertrihoza, defekti udov, upočasnitev rasti.

Etosukimid zavira T – kanalčke za kalcij. Povzročajo izgubo apetita, hiperaktivnost, glavobol in kolcanje. Učinkovit pri tonično kloničnih krčih in statusu epileptikusu.

Benzodiazepin ima selektivni antiepileptični učinek. Povečuje delovanje GABA. Je za parenteralno zdravljenje.

## 70. ANTI-PARKINSONIKI

Za Parkinsonovo bolezen so značilne motnje gibanja zaradi degenerativnih sprememb v bazalnih ganglijah. Pri Parkinsonovi bolezni propadajo dopaminski nevroni, ki se začnejo v črnem jedru. Visoka koncentracija dopamina, GABA, noradrenalina in serotonina je porušeno razmerje med dopaminom in ACH.

1) Agonisti dopamina-BROMOKRIPTIN - je alkaloid, ki deluje neposredno na dopaminske receptorje. Uporabljamo ga v kombinaciji z Levodopo.

2) Posredni dopaminergični agonisti – Deprenil, Amantadin

3) Preparati Levodope – Levodopa in Karbidopa. Dopamin se peroralno ne absorbira in ne prehaja skozi krvnomožganske pregrade. Pri zdravljenju Parkinsonove bolezni uporabljamo njegov prekurzor levodopo, ki je predstopnja dopamina.

4) Antiholinergiki - benzatropin, orfenadrin. Zmanjšujejo tremor. Stranski učinki so: zaspanost, midriaza, cikloplegija, suha usta, upočasnjena prebava, odvajanje.

## 71. OPIATI IN OPIOIDI

Opij je posušeni izcedek makovih glavic. Ima analgetični in evforični učinek. Iz opija so izolirali morfin in kodein. Opiati so izolirani iz opija, opioidi pa delujejo enako, vendar imajo drugačno kemijsko strukturo.

(Opioidi: -iz nekaterih tkiv so izolirali peptide, ki imajo morfinu podobne učinke. To so : pentapeptidi, 17-amino kislinski peptid, 31-amino kislinski polipeptid. Vežejo se na opiatne receptorje.

Narkotični analgetiki so najmočnejši zaviralci bolečine. Njihova uporaba, shranjevanje in promet so zaradi stranskih učinkov (depresija dihanja, psihična in fizična zasvojenost) pod strogim nadzorom.

Opiate razvrščamo po mehanizmu delovanja, po kemijski zgradbi in učinkovitosti.

### A) Razvrstitev opiatov po razmerju agonističnega in antagonističnega učinka.

- Ⓐ Opiatni agonisti: -Morfin, kodein
- Ⓑ Mešani opiat: -Pentazocin, Buprenorfin
- Ⓒ Antagonisti: -Nalokson

### B) Delimo jih lahko: po analgetičnem učinku:

- Ⓐ močni agonisti- morfin, meperidin, metadon
- Ⓑ zmerni agonisti: -kodein
- Ⓒ šibki agonisti: -propoksifen
- Ⓓ delni agonisti: -pentazocin

### C) Po spektru delovanja:

- Ⓐ analgetiki
- Ⓑ antitusiki: -kodein (prepreči kašelj)
- Ⓒ antidiareiki: -difenoksilat (zmanjša peristaltiko v črevesju, za zdravljenje driske)

Opiatni analgetiki deprimirajo center za dihanje v odvisnosti od odmerka. To je najpogostejši vzrok smrti. Opiati niso teratogeni, povzročajo pa depresijo dihanja ploda. Odtegnitveni simptomi se kažejo pri nagli prekinitvi dajanja opiatov.

### Zdravljenje zasvojenosti:

- Ⓐ oralno dajanje ekvivalentnega odmerka (metadon) tistim, ki si opiate injicirajo (heroin)
- Ⓑ zdravljenje simptomov s fenotiazini, klonidinom ali benzodiazepini.
- Ⓒ dajanje visokih odmerkov metadona
- Ⓓ oralno dajanje antagonistov z dolgim delovanjem (naltrekson).

Alergične reakcije so redke. Najpogostejša oblika alergičnih reakcij na opiate so spremembe na koži: koprivnica in izpuščaji.

### OPIATNI AGONISTI:

**MORFIN**- je osnovni opiatni analgetik. Je derivat opija, ki ga pridobivajo iz glavic nezrelega maka. Sedaj že sintetizirajo naravne derivate (opiat) in snovi, ki imajo podobne učinke (opioidi). Dajemo ga parenteralno pri pooperativnih bolečinah, v končni fazi bolezni pa začnemo s oralnim dajanjem. Derivati morfina (morfin, heroin, kodein, oksikodon) se dobro absorbirajo iz prebavil. Ker se nekateri (morfin, heroin) hitro presnavljajo v jetrih, je njihov peroralni odmerek bistveno večji od injicirane. Prehajajo skozi



placento in v možgane ploda, deprimirajo dihanje novorojenčka. V jetrih se konjugirajo z glukuronsko kislino in se izločajo skozi ledvica. Opiati in derivati se vežejo na receptorje, ki so v možganih in drugem tkivu. To so: receptorji mi, kapa in sigma.

**Oksikodon** – uporabljamo samega ali v kombinaciji z aspirinom ali paracetamolom.

**Hidrokodeon**- dajemo v kombinaciji z paracetamolom.

**Kodein** – je peroralni analgetik, posebej v kombinaciji z aspirinom ali paracetamolom. Je najšibkejši opiatni analgetik, vendar učinkovit antitusik.

**Propoksifen** - podoben metadonu.

**Meperidin**- so zlorabljali zdravstveni delavci, ker je analgetično učinkovit kot morfin.

**Hidromorfon**- se uporablja pri močni bolečini, hitro povzroča zasvojenost.

**Metadon**- se uporablja pri zasvojenosti z morfinom.

**Fentanil in derivati** - so kratkodelujoči opijatni analgetiki za parenteralno uporabo. Uporabljamo ga pri op. in v kombinaciji za splošno anestezijo. Dajemo ga tudi kot transdermalni obliž-Duragesic.

**MEŠANI OPIATI**: -sem spadajo agonist-antagonistični in delni agonisti opiatnih receptorjev. Edini analgetiki te vrste za oralno uporabo je pentazocin. Bufanol je v pršilu za nos.

Tramadol analgetik je agonist opiatnih receptorjev. Neželeni učinki tramadola na OŽ so omotičnost, somnolenca, glavobol, vznemirjenost, navzea, driska, zaprtje, bruhanje. Ne več kot 400 mg/dan.

#### **NAJPOGOSTEJŠI UČINKI OPIATOV:**

Analgezija, sedacija, navzea, bruhanje,

Visoke doze povzročijo: depresijo dihanja, zmedenost, evforijo, bradikardijo in obstipacijo.

Zloraba zdravil: je nemedicinska uporaba snovi, ki niso zdravila. V tuji literaturi se je udomačil izraz : »drug abuse«.

Motivacija za zlorabo zdravil in mamil je največkrat beg iz realnosti, občutek ugodja in evforije, ki so posledica učinkovanja snovi na možgane.

## **72. SNOVI, KI POVZROČAJO ZASVOJENOST**

**1) Narkotiki** – v zadnjem času se uporabljajo predvsem parenteralno, zaradi izzivanja občutka seksualnega ugodja in evforije, čemur sledi pomiritev.

Fizična odvisnost in toleranca sta odvisni tudi od načina jemanja drog. Abstinenčni znaki so pri višjih odmerkih izrazitejši. Odvajanje od teh snovi je možno z odtegnitvijo narkotika ali dajanjem antagonista. Značilni znaki abstinenčnega sindroma so: solzenje, rinoreja, tremor in hiperpnoa. Vzrok smrti zaradi narkotikov je depresija dihanja.

**2) Pomirjevala-uspavala** te snovi povzročajo relaksacijo, sposobnost presoje, zmanjšajo občutek strahu in upočasnijo motorične reflekse. Iz te skupine so najbolj razširjeni benzodiazepini. Visoki odmerki povzročajo depresijo miokarda in depresijo dihanja. Znaki abstinenčnega sindroma so povečana vzdraženost OŽ in konvulzije. Zdravljenje zasvojenosti je sestavljeno iz dajanja dolgo delujočih pomirjeval (diazepam), ki jim postopoma zmanjšujemo odmerke.

**3) Stimulansi** so kofein, nikotin, kokain, amfetamin, metilfenidat in derivati. Uporaba nikotina in kofeina je legalizirana, čeprav obstaja fizična in psihična zasvojenost z znaki abstinenčnega sindroma. Pri visokih dozah se pojavijo toksični znaki, predvsem srčne aritmije. Pri kroničnih kadilcih so pogostejše kardiovaskularne in respiratorne bolezni in malignomi. Kokain in amfetamini povzročajo občutek evforije

in povečanega samozaupanja. Hitro vodijo v odvisnost. Toleranca je velika, zaradi fizične zasvojenosti se pojavi abstinenčni znaki. Pri visokih odmerkih kokaina lahko nastopi smrt zaradi stimulacije OŽ in obremenjenosti srčno žilnega sistema. Za kronični kokainizem je značilno stanje z grozavostvjo in agresivnim obnašanjem. Zdravimo z antikonvulzivi (diazepam) in haloperidolom, če se pojavijo psihoze.

4) Halucinogeni – LSD, fenciglidin – angelski prah je najnevarnejši. V visokih dozah povzroča motnje v presoji, psihoze, kardiovaskularne motnje. Zdravljenje s pomirjevali.

5) Kanabis : marihuana, hašiš, indijska konoplja. Povzroča evforijo, odmaknjenost, sanjarjenje, razigranost in neobvladljiv smeh. Največja nevarnost zasvojenosti z marihuano so motena presoja in refleksi. Učinki so podobni učinkom pomirjeval in alkohola.

6) Snovi za vdihavanje so plini, hlapne tekočine in lepila, ki povzročajo evforijo in zmanjšajo zavore. Najpogosteje uporabljajo dušikov oksidul, eter, kloroform in topila z anestetičnim delovanjem. Nevarnosti pri tem so : izguba zavest in onemogočeno presojanje. Industrijska topila povzročajo depresijo kostnega mozga in poškodbo ledvic in jeter.

### 73. ANTIPIRETIČNI ANALGETIKI

Ali nesteroidni analgetiki so snovi, ki zmanjšujejo znake vnetja tako, da zavirajo sintezo snovi, ki se sproščajo iz vnetno poškodovanega tkiva. Imajo izražen analgetični in antipiretični učinek. Mehanizem delovanja je inhibicija CIKLOOKSIGENAZE, ki z delovanjem na arahidonsko kislino omogoča nastanek prostoglandinov in mediatorjev vnetja.

Bolečina je zapleten simptom, saj gre sporočilo od mesta poškodbe po živcih do skorje OŽ. Bolečinski prag je pri posameznikih znižan zaradi emocij, strahu, utrujenosti, depresije. Odvisen je tudi od starosti, spola in rase. Zdravljenje z analgetiki je individualno.

Razvrščamo jih v neopiatne (nenarkotični, periferni, blagi, antipiretični). Neopiatni analgetiki delujejo periferno na živčne končiče, zavirajo sintezo prostaglandinov. Opiatne (narkotične, centralne, močne), ki delujejo centralno, deprimirajo OŽ. Med neopiatne analgetike uvrščamo salicilate- aspirin in derivate, paracetamol, nesteroidni protivnetni analgetiki.

SKUPINE:-Antipiretični analgetiki (aspirin, ibuprofen,)

- Počasi delujoče protivnetne snovi (preparati zlata)

-Analgetiki z zmanjšanim protivnetnim učinkom (paracetamol)

Acetilsalicilna kislina-Aspirin- ima antipiretični, antiinflamatorni, analgetični učinek.

Prepovedan je pri otrocih (Reyev sindrom). Preprečuje zlepljanje trombocitov, ker zavira sintezo prostaglandinov in tromboksana. Dobro se resorbira iz prebavil, v tkivih in krvi se hidrolizira v acetatno in salicilno kislino. Aspirin draži prebavila in povzroča krvavitve. Dajemo ga tudi rektalno. Aspirin pomirja blažje do srednje bolečine (glavobol, zobobol). Protivnetno je uporaben pri revmatičnem artritisu. Ker preprečuje zlepljenje trombocitov, ga uporabljamo za preprečevanje infarkta. Preobčutljive osebe lahko dobijo napad astme. Pri visokih odmerkih so opazni učinki na OŽ: zmedenost, vrtoglavica, šumenje v ušesih, navzea, bruhanje. Pri toksičnih dozah: hiperventilacija, zvišana TT, dehidracija, koma z vazomotornim kolapsom, renalna in respiratorna odpoved.

Ibuprofen –je sredstvo izbire v medicinski praksi. Za daljše učinkovanje uporabljajo naproksen.

Paracetamol- je manj toksičen, ima podobne učinke proti bolečini in zvišani telesni temperaturi kot aspirin. Je blag inhibitor ciklooksigenaze. Kot analgetik in antipiretik ga uporabljamo pri bolnikih, ki so alergični na aspirin in pri otrocih. Stranski učinki: jetrna nekroza in toksičnost za ledvice.

## **74. ZDRAVILA PROTI GIHTU-PUTIKI**

Putika je pridobljena bolezen moških. Gre za napade bolečega vnetja, največkrat nožnega palca ali kolena. Pojavi se hiperurikemija, kristali sečne kisline v uhljih in sklepih. Je presnovna bolezen, za katero je značilna visoka koncentracija sečne kisline v tkivih in krvi. Povzroča akutno vnetje sklepov.

Zdravljenje akutnega vnetja sklepov pri gihtu je možno z večjim izločanjem sečne kisline ali z zmanjšanjem pretvorbe ksantina in hipoksantina v sečno kislino. Učinkovit je Kolhicin. Za obdobje brez napadov pa uporabljamo probenecid in alopurinol.

**Kolhicin**- je najstarejše zdravilo proti napadom putike. Je specifičen in deluje proti akutnemu vnetju. Njegovi neželeni učinki so: težave v prebavilih, navzea, bruhanje, driska, depresija kostnega mozga in alergija. Kolhicin je toksičen, zato ga nadomeščajo z indometacinom in drugimi antirevmatiki in antipiretičnimi analgetiki.

**Alopurinol**- je zaviralec ksantinske oksidaze - razgradnje purinov, zato se količina ksantina in sečne kisline zmanjša. Dajemo ga tudi bolnikom, ki jemljejo citostatike. Alopurinol uporabljamo preventivno za preprečevanje napadov putike in za zmanjševanje zvišane koncentracije sečne kisline. Povzroča alergijo in je toksičen za jetra.

**Probenecid**- poveča izločanje sečne kisline z urinom. Zavira tubularno resorbcijo uratov. Neželeni učinki so draženje prebavil in alergija.

## **75. HISTAMIN, UČINKOVANJE, RECEPTORJI, ANTAGONISTI, NJIHOVA UPORABA**

Histamin je biogeni amin, ki deluje na receptorje H1 in H2, ki so v OŽ, gladke mišice in žleze. Pri človeku je histamin skladiščen v granulih mastocitov. Iz tkiva se sprošča pri fizioloških alergijskih reakcijah in pod vplivom zdravil.

**Učinki agonistov receptorjev H1** : vazodilatacija, bronhokonstrikcija, bolečina ali srbenje kože.

**H2** –izločanje želočne kisline, relaksacija uterusa, učinkovanje na srce. Starejši antagonisti H1 imajo antihistaminski, antiholinergični, antiserotoninski in sedativni učinek (klorfeniramin, loratadin).

**Antagonisti receptorjev H1** kompetitivno zavirajo učinke histamina: kapilarna permeabilnost, spazem gladkih mišic žil, bronhospazem, draženje živčnih končičev v koži. Drugi učinki so še: depresija, antiemetični učinek, zaspanost.

**Neželeni učinki**: novejši antihistaminiki nimajo centralnih učinkov. (loratadin), ker ne prehajajo v OŽ. Sicer pa so omotičnost, motnje vida, utrujenost, anoreksija, bruhanje.

**Uporaba**: alergične reakcije, antiemetični učinki, preoperativna pomiritev, uspavala OTC, lokalni anestetiki.

**Antihistaminiki** so zdravila, ki zavirajo učinke histamina. Antagonisti H1 REC se uporabljajo pri alergijah in alergijskem rinitisu. Antagonist H2 REC. Še uporablja pri zdravljenju ulkusne bolezni in ZOLLINGER ELISONOVEGA SINDROMA- (povečano izločanje gastrina in številni peptični ulkusi v dvanajstniku.

## **76. ANTIASMATIKI; SKUPINE, MEHANIZMI DELOVANJA**

Astma je reverzibilna obstrukcija in vnetje dihalnih poti. Največkrat so vzroki: alergije, napor, stresi in alergije na Je bolezen z dispnejo, kašljem, piskajočim dihanjem zaradi bronhospazma, vnetje bronhijev s sekrecijo.

Zdravila:

Adrenergični beta2 agonisti (simpatikomimetiki): adrenalin (akutni napad), salmeterol, albuterol, inzoproterenol, metaproterenol.

Kortikosteroidi: triamcinolon, flunizolit, flutikazon, prednizon. Protivnetno delovanje, zavirajo sproščanje mediatorjev vnetja. Daljša uporaba, številni nezažel. učinki: kašelj, osteoporoza, zastajanje tekočin, disfonija, hiperglikemija.

Antiholinergiki zavražeta muskarinskih receptorjev in bronhialne sekrecije. Nezažel. učinki: epistaksa, alergije, bronihitis, zastajanje urina. Dajemo ga oralno in v aerosolu.

Antagonisti levkotrienov, ntagonisti sinteze Povzročajo vnetje, bronhokonstrikcijo, izločanje mukusa, mukozni edem. Učinkovita sta oralno. Nezažel. učinki: okvare jeter, draženje želodca in glavobol.

Stabilizatorji membran (kromolin, intal): kromolin preprečuje degranulacijo mastocitov. Je učinkovit za preprečevanje astme tudi zaradi napora in alergičnega rinitisa. Preprečuje vstop kalcija v celice. Je manj toksičen.

Metilksantini –teofilin, aminofilin, kofein –to so bronhodilatatorji. Teofilin uporabljamo pri kron. astmi. Zavira delovanje adenozeina, mobilizira intracelični kalcij. Dajemo ga oralno in parenteralno. Lahko povzroča glavobol, tahikardijo, navzeo, refluks kisline,

Lokalni anestetiki : 2% lidokain (aerosol.)

## 77. ZDRAVILA, KI ZMANJŠAJO IZLOČANJE ŽELODČNE KISLINE

GERD ali zgaga se pojavi pri vračanju želodčne kisline v požiralnik. Pride do pekočih bolečin, vnetja sluznice in erozije. Zdravimo z zaviralci histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> in z zaviralci protonske črpalke (PPI).

Peptična razjeda je posledica izločanja želodčne kisline, infekcije z bakterijo *Helicobacter pylori*, uporabe NSAAs in glukokortikoidov.

### 1. Zaviralci histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>.

Mehanizem delovanja: zavirajo izločanje želodčne kisline in refluks v požiralniku. Lahko jih dajemo zvečer in s hrano.

Predstavniki: tudi kot OTC pripravki:

- Ⓐ cimetidin (altramed, belomet),
- Ⓐ ranitidinum (ranital, ulran),
- Ⓐ famotidin (ulfamid)

Motijo absorpcijo zdravil, ki potrebujejo kisli pH.

### 2. Zaviralci protonske črpalke: ireverzibilno zavirajo H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azo, ki je potreban za izločanje solne kisline in parietalnih celic želodčne sluznice.

Predstavniki:

- Ⓐ omeprazol (ortanol, ultop),
- Ⓐ pantoprazol (controloc),
- Ⓐ lansoprazol (lanzul),

Dajemo jih bolnikom, pri katerih histaminski antagonisti H<sub>2</sub> niso učinkoviti. Vplivajo na jetrne encime in motijo presnovo drugih zdravil.

Pri želodčnih ulkusih, pri katerih gre za infekcijo s *Helicobacter pylori* uporabljamo trojno zdravljenje: antibiotik (amoksicilin), enega od PPI. Zdravimo štirinajst dni.

## 78. ANTACIDI

Antacidi zmanjšujejo ulkusno bolečino, ne vplivajo na celjenje. Z antacidi zvišamo pH, ki naj ne bi bil višji od pH 4, saj potem pepsin ni več aktiven.

Poznamo: sistemske in nesistemske antacide.

**Sistemiški:** (natrijev hidrogenkarbonat) nevtralizira želčni sok, se absorbira in povzroča alkalozo.

**Nesistemiški** vsebujejo kalcijev karbonat, aluminjeve in magnezijeve soli in magnezijev - aluminijev gel.

Antacidi zmanjšajo absorpcija tertaciklinov, digitalisa, železa. Toksičnost: sistemiški povzročajo alkalozo s hiperkalcemijo, ponovno izločanje kisline.

## 79. EMETIKI IN ANTIEMETIKI

Emetiki (ipekakuana je pomembna pri zastrupitvah) so zdravila, ki sprožijo bruhanje in navzeo. Bruhanje je posledica draženja centra za bruhanje kemoreceptorske cone v možganskem deblu ob četrtem možganskem ventriklu. Bruhanje se pojavi pri potovalni bolezni, nosečnosti, zdravlilih, infekcijah ali obsevanju.

Antiemetiki so skupina zdravil s katerimi zaviramo ali preprečujemo bruhanje. Izbira antiemetika je odvisna od vzroka bruhanja. To so:

1. **Fenotiazini** - preprečuje navzeo. Prometazin ima tudi antiholinergičbo in antihistaminsko delovanje.
2. **Antiholinergiki** – učinkoviti pri morski bolezni in boleznih notranjega ušesa.  
(Dimenhidranat in meklizin) skolamin je na voljo v obliki transdermalnega obliža
3. **Antihistaminiki** (difenhidramin- tudi pomirja),
4. **Trimetobenzamid** – deluje na kemoreceptorsko cono v možganih. Povzroča pomirjanje, glavobol.
5. **Metoklopramid** – je učinkovit antiemetik pri uporabi citostatikov. Deluje centralno (agonist dopamina) in periferno (sprošča acetyl holin)
6. **Benzokinamid** – je antiemetik, antihistaminik, sedativ. Uporabljamo ga proti navzei. Povzroča suha usta in slinjenje.
7. **Kanabinoidi** (dronabiol, nabilon) so psihoaktivne snovi iz marihuane. Uporabljajo se pri navzei ob zdravljenju s citostatiki.

## 80. ODVAJALA

So snovi, ki olajšajo, povečujejo in pospešujejo defekacijo. Uporabljamo jih pred rtg slikanjem ali endoskopijo prebavil.

**Odvajala, ki delujejo z nabrekanjem** – so najbolj varna in fiziološka (vsebujejo polisaharide, derivate celuloze).

**Lubrikanti** – mineralna olja, ne priporočamo, ker motijo absorpcijo vitamina A, D, E in K.

**Stimulansi** – lokano dražijo (antrakinonsko odvajalo)

**Emoliensi** – mehčalci (dioktil natrijev sulfosukcinat- mehča blato ter zadržuje vodo v črevesju).

**Osmotska odvajala** – vežejo vodo (magnezijev sulfat).

## 81. RAZVRSTITEV IN MEKANIZEM DELOVANJA CITOSTATIKOV

Citostatiki so zdravila zoper malignome in nekatere vnetne bolezni: psoriza, revmatoidni artritis, sistemiški lupuseritematozus. Kemoterapija je citostatična terapija rakastih bolezni je zdravljenje neoplazem s citostatiki. Nekatere od teh zdravil celice uničujejo, številna pa uporabljamo v kombinaciji z

obsevanjem ali kirurškim zdravljenjem. So zdravila, ki ovirajo rast in razmnoževanje rakastih celic. Za vsa tovrstna zdravila velja, da so bolj toksična za celice, ki se hitro delijo, lahko pa poškodujejo tudi druga tkiva. Učinkovitost citostatikov je posledica vpliva na presnovo in razmnoževanje tumorskih celic in njihovo uničenje. Največ citostatikov je celično specifičnih in delujejo na določene faze celičnega ciklusa in celično nespecifičnih.

Razvrstitev citostatikov:

alkilirajoče snovi, antimetaboliti, rastlinski alkaloidi, sintetični preparati in encimi, hormoni. Mehanizem delovanja: \*alkilirajoče snovi zavirajo celično delitev tako, da tvorijo kovalentne snovi v jedrni DNK in s tem preprečijo podvojitev. Alkilirajo tudi celične proteine in encime in povzročajo smrt celice. Stranski učinki so: splošna citotoksičnost, hemoragični cistitis, zmanjšana fertilitetnost.

Ⓐ antimetaboliti inhibirajo sintezo DNK, RNK in proteinov z aktivno skupino, ki se kovalentno veže na nukleinske kisline. Uporabljajo se za zdravljenje Hodkinovega limfoma. Stranski učinki so enaki kot pri alkilirajočih snoveh.

Ⓐ rastlinski alkaloidi so zaviralci mitoze. Zavirajo sintezo DNK, delujejo na celične encime in na aktivne transportne sisteme v membrani. Okvarjajo kostni mozeg, povzročajo periferne nevropatije in nevrološke motnje.

Ⓐ sintetični preparati

Ⓐ hormoni

Celično nespecifični citostatiki delujejo na trde tumorje, hormoni na fazo G, steroidi delujejo na levkocite pri levkemijah in limfomih, estrogeni na neoperabilnega raka dojke.

Neželeni učinki: citostatiki ne delujejo samo na tumorske celice, temveč tudi na hitro deleče zdrave celice: kostni mozeg (levkopenija, infekcije), prebavila (ulceracija ust, prebavil, driske), testisi/ovariji (alopecija), bruhanje...

## 82. OSNOVNI PRINCIPJI KONTRACEPCIJE

Najpogostejša je peroralna kontracepcija, ki je kombinacija sintetičnega estrogena in progesterona ali progesterona samega. Kombinacija obeh inhibira ovulacijo. Progesteron vpliva na mukozo cerviksa, jo zadebeli in zmanjša možnost prehoda za spermije.

Delitev:

Ⓐ **Monofazni preparati**- kombinirana, oralna pilula vsebuje estrogen in progesteron. Jemlje se 21 dni s 7 dnevno pavzo. Največkrat so pripravljene za 28 dni, s tem da je zadnjih 7 pilul »praznih«.

Ⓐ **Bifazni in trifazni preparati:** posnemajo fiziološke spremembe v koncentracijah hormonov in zmanjšujejo vpliv progesterona. Doza estrogenov je enaka ali nekoliko višja od monofaznih preparatov. Progesteron je enkrat višji v bifaznih in dvakrat višji v trifaznih preparatih, kot v menstrualnem ciklusu (gestoden).

Ⓐ **Oralni preparati za enkrat mesečno** – gre za kombinacijo dolgodelujočega estrogena (kinestrol), ki se kopiči v amščevju in se počasi sprošča s hitro delujočim progesteronom (kvingestanol acetat). Dajemo jih enkratnem odmerku na koncu menstrualnega ciklusa, kravitev se pojavi 3 do 5 dni kasneje.

Ⓐ **Postkoitalne (naslednje jutro) pilule:** dve tableti čimprej po koitusu, najkasneje v 72 urah. Naslednji dve tbl. pa 12 ur po tem. Najpogostejši stranski učinek je bruhanje (po dveh urah). Mehanizem delovanja je verjetno v pospešenem transportu zrelega jajčeca v maternico, tako da doseže endometrij še preden je ta pripravljen za vgnezdenje. Metoda je 95% zanesljiva.

Ⓐ **Progesteronski kontraceptivi:**

- peroralno uporabljamo, kadar so v anamnezi tromboemolične težave. Dajemo jih vsak dan točno ob uri (do 3 ure natančno) Pogoste so neredne krvavitve, amenoreje in ektopične nosečnosti zaradi nepravilne peristaltike tub
- progesteron, ki ga injiciramo (medroksi –progesteron acetat) je učinkovit kotraceptiv za tri mesece – pogosto se pojavi amenoreja.
- podkožni vsadek progestrona - subkutani implantat (levonorgestrel) v silikonski kapsuli učinkuje 5-let.

#### STRANSKI UČINKI:

- ⊕ Trombembolizem – gre za npovečano sintezo koagulacijskih faktorje (X in II) in za zmanjšano koncentracijo antitrombina. Tveganje je večje pri kadilkah.
- ⊕ Kardiovaskularne bolezni- naraste nevarnost srčnega infarkta pri ženskah starejših od 35 let in pri kadilkah 6 do 10 x.
- ⊕ Hipertenzija - pri 5% žensk močno naraste krvni tlak, v 15% pa naraste pri žensah, ki so že imele nekoliko zvišanega. Zvišan je renin, kar je posledica estrogenov.
- ⊕ Karcinom – zvišujejo incidenco raka endometrija, raka dojk in materničnega vratu.
- ⊕ Bolečine v dojkah, navzea, depresija, glavobol in napadi migrene – pogosti zaradi estrogenov
- ⊕ Pogoste so prekinitve krvavitve (amenoreja)
- ⊕ Lahko se zvišajo maščobe (trigliceridi) v krvi, HDL pa se zmanjša zaradi progesteronov
- ⊕ Povečana je pigmentacija kože zaradi estrogenov. Progesteroni povečajo dlakavost, aknavost i telesno težo
- ⊕ Bolezni jeter in zaltenica se pojavi zaradi progesteronov. Estrogeni povzročajo nastanek žolčnih kamnov

Druga uporaba kontraceptivov: kombinirane uporabljajo za zmanjšanje premočnih menstrualnih krvavitev, zmanjšanje bolečin pri dismenoreji, preprečevanje premestualnega sindroma, zdravljenju endometrioze.

### 83. ZDRAVILA, KI SO NEVARNA V NOSEČNOSTI

Pravilo je, da v prvem tromesečju ne dajemo zdravil zaradi nevarnosti za plod in potencialne teratogenosti. Zdravila, ki niso nujno potrebna so prepovedana. Predvsem v prvem trimesečju. Če so potrebna, je treba preveriti, v katero skupino (po FDA) spadajo. Prepovedano je tudi rtg slikanje. Najpomembnejši so teratogeni učinki zdravil (povezava med ošpicami pri nosečnicah in slepoto, gluhostjo in smrtjo pri novorojenčkih.) Uspavalo TALIDOMIT, ki je bilo na voljo brez recepta je povzročalo fekomelijo (krajše ali celo odsotne kosti udov)). V prvem trimesečju se formirajo organi zato je to obdobje nosečnosti najbolj kritično. V tretejem tromesečju pa so prepovedana tudi zdravila, ki se vgrajujejo v zobe ali kosti (tetraciklini). Pomembno je preprečevanje jemanja nepotrebni zdravil in vitaminov med nosečnostjo. Najbolj znana teratogena zdravila so: talidomidi, analogi vitamina A, citostatiki, antikoagulansi, penicilamin, antiepileptiki, etilni alkohol in tetraciklini.

Med nosečnostjo ne dajemo: peroralnih antibiotikov, kemoterapevtikov, hormonov in kortikosteroidov. Prvo tromesečje ne – citostatike, antiemetike. Pozna nosečnost ne: odvajala, kinin. Tik pred porodom: narkotični analgetiki, hipnotiki, vitamin K, kemoterapevtiki, alkaloidi, antikoagulansi. Poznamo 5 skupin zdravil, ki so nevarne za nosečnice:

A - nadzorovane študije pri ženskah niso dokazale škodljivih učinkov za plod;

**B** - a) študije na živalih so potrdile teratogenost in fetotoksičnost, pri ljudeh pa ne;

b) rezultati na živalih niso pokazali toksičnosti, na ljudeh pa še ni bilo primernih študij;

**C** - tveganja za plod ni mogoče izključiti. Poskusi na živalih potrjujejo teratogenost in fetotoksičnost, vendar kontrolnih raziskav na ljudeh ni. Zdravilo predpisujemo le v **nujnih** primerih, če koristi odtehtajo tveganje;

**D** - za zdravilo obstajajo zanesljivi dokazi za škodljivost za plod, vendar dobrobit odtehta v določenih primerih tveganje;

**X** - študije na živalih in ljudeh so dokazale škodljivost. Koristi ne odtehtajo tveganja, **zato** so zdravila iz te skupine v nosečnosti prepovedana.

## **84. OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA ZASTRUPITEV**

Na zastrupitev moramo pomisliti vedno, kadar se bodo pri zdravem človeku nenadoma pojavili znaki šoka, motene zavesti, krči, slabost, bruhanje, driska, motnje vida, mravljinčavost, ohromelost, težko dihanje, razbijanje srca...

**Osnovni principi zdravljenja:**

1. Takojšnji ukrepi:

- anamneza in ogled,
- odstranitev zastrupljenca,
- kontrola vitalnih funkcij (pulz, dihanje, pupile), preprečitev nadaljnjih poškodb.

2. Medicinska pomoč:

- srčni arest,
- kardiovaskularne komplikacije,
- respiratorne komplikacije,
- konvulzije,
- odpoved ledvic,
- okvara jeter,
- regulacija telesne temperature.

3. Preprečevanje absorpcije strupa:

- bruhanje,
- izpiranje želodca,
- aktivno oglje,

4. Eliminacija strupa:

- aktivno oglje,
- salnična odvajala (Na sulfat)
- eliminacija z urinom (sprememba pH urina),
- hemodializa – hemoperfuzija.

5. Specifični antidoti (atropin – organofosfati)

6. Helirajoča sredstva (desferoksamin- Fe, penicilamin – Cu, Pb),

7. Snovi, ki vplivajo na presnovo zdravil: etanol-metanol.



## 8. Proti telesa F ab – digoksin

### 85. SPECIFIČNI IN NESPECIFIČNI ANTIDOTI

Antidoti so snovi, ki na katerikoli način nevtralizirajo (inaktivirajo) strupe in njihove presnovke ali zavirajo učinek strupa z nasprotnim delovanjem. Razvrščamo jih v specifične in nespecifične, v fizikalne (aktivno oglje), kemične (helatorji, oksidanti) in farmakološke (atropin pri insekticidih).

#### Specifični antidoti

- ⊕ kompetativni inhibitorji (atropin pri organofosfatih/ nalokson pri narkotičnih analgetikih,
- ⊕ helirajoče snovi: dimerkaprol za zlato, svinec, živo srebro, arzen/penicilamin za baker in svinec,
- ⊕ snovi, ki vplivajo na presnovo zdravil: etanol za metanol/acetil cistein za paracetamol,
- ⊕ proti telesa: F ab za digoksin

Glikagon ima nasproten učinek od inzulina. Dajemo ga pri zastrupitvah z inzulinom ali peroralnimi antidiabetiki.

#### Nespecifični antidoti

- ⊕ aktivno oglje: običajna doza je 25g (5 do 6 žličk) z vodo ali mlekom, po bruhanju oziroma izpiranju želodca. Kontraindicirano je pri zaužitju močnih kislin in alkalij (učinkovit je pri zastrupitvah s teofilinom, nitrati).
- ⊕ Taninska kislina: tvori netopne soli z alkaloidi in težkimi kovinami,
- ⊕ MgO nevtralizira kisline,
- ⊕ Bentonit – njegova adsorpcijska sposobnost je enaka aktivnemu oglju,
- ⊕ Holestiramin: veže holesretol in druge lipide. Uspešno veže digitoksin in druga lipofilna zdravila.

### 86. ZASTRUPITVE Z PARACETAMOLOM; ZNAKI, UKREPI

Paracetamol - Antipiretični analgetik, ki se presnavlja v jetrih s pomočjo glutationa in se izloča z urinom. Toksična doza 5-15g, letalna 13-25g, klinični znaki so neznačilni slabost, bruhanje. Po 24 do 72 urah se pojavi zlatenica in bolečina pod desnim rebrom zaradi hepatomegalije in centrolobularne jetrne nekroze. Pojavi se hepatična encefalopatija, ki se kaže s tremorjem, somnolenco in komo. Povišane so aminotranferaze in protrombinski čas. Pride do okvare ledvic.

Zdravljenje zastrupitev: izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja in magnezijevega sulfata. Zdravimo z acetilcisteinom, 140 mg /kg telesne teže

### 87. ZASTRUPITEV Z ATROPINOM

Znaki zastrupitve se pojavijo kmalu po zaužitju. To so: suha usta, široke zenice (midriaza), neoster vid in bleščanje, vročina, tahikardija, hipotenzija, zmedenost, retenca urina, vroča suha in pordela koža. Pri otrocih so toksični znaki izrazitejši. Antidot za atropin je FIZOSTIGMIN, dajemo ga počasi i.v. 1 do 4 mg (0,5–1,0 mg za otroke). Pri vzdraženosti in konvulzijah damo diazepam. Pri visoki temperaturi dajemo ledene obkladke, pri retenci urina pa zastrupljenca kateteriziramo.

### 88. ZASTRUPITEV Z ETILENGLIKOLOM

Etilenglikol je sestavina antifrizna. Smrtni odmerek je 100ml (1ml/kg telesne teže). Alkoholna dehidrogenaza ga pretvori v oksalat, ki je nefrotoksičen. Klinični znakežkih zastrupitev so depresija OŽ, koma in smrt zaradi okvare ledvic. Presnovna acidoza nastane zaradi stvarjanja glikolne ali mlečne kisline. Zdravimo z izpiranjem želodca in z Na HCO<sub>3</sub>. Eanol zavira presnovo etilenglikola, zato ga uporabljamo pri akutni zastrupitvi. Proti mšičnim krčem (vezava Ca<sub>2</sub> na oksalate) dajemo kalcijev laktat.

## 89. OGLJIKOV MONOKSID

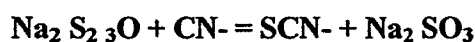
CO je gorljiv plin brez barve in vonja in ne draži. Povzroči hipoksijo tkiv in acidozo. Znaki zastrupitve: češnjevordeča barva kože in tkiv, pulzirajoči glavobol, utrujenost, navzea, bruhanje, pomanjkanje mišične kontrole, nezavest in smrt. Zaradi hipoksije je okvarjen miokard in respiratorni center, pojavi se aritmija in neredko infarkt. Značilne so krvavitve v mrežnici. Takoj moramo pričeti z umetnim dihanjem. Uspešno je eno urno vdihavanje kisika s 5% CO<sub>2</sub> pod pritiskom 2 atmosfer. Za enak učinek je potrebna 4 urna ventilacija s sobnim zrakom.

## 90. ZASTRUPITEV Z CIANIDOM

Cianidi zavirajo celično dihanje z vezanjem na feri ion CYP. Z methemoglobinom tvorijo cianmethemoglobin. Minimalni smrtni odmerek je 0,5 mg/kg, običajni smrtni odmerek je 1,4 mg/kg. Znaki zastrupitve so glavobol, nezavest, konvulzije in smrt. Pri zastrupljencu so značilni znaki dušenja in vonj po grenkih mandljih. Takoj moramo dati nitrite, ki tvorijo methemoglobina (feri hemoglobin), na katerega se cianidi bolj vežejo, potem pa z natrijevim tiosulfatom odstranimo methemoglobinemijo (oksidiramo Hb). Ker je reakcija reverzibilna se lahko znaki zastrupitve povrnejo. Amilnitrat dajemo zastrupljencudihati vsakih 30 sekund v času 2 minut. Učinkovit je tudi hidroksikobolamin, ker vitamin B<sub>12</sub> veže cianid.



Methemoglobin tekmuje s CYP za cianidni ion. Tvori se cianmethemoglobin, CYP se sprosti. S tiosulfatom tvorimo tiocianat, ki se izloči z urinom.



Zdravljenje poteka s počasnim (10-minutnim) injiciranjem 15 ml vodne raztopine 0,5 g NaNO<sub>2</sub>. Methemoglobinemijo zdravijo z i.v. injiciranjem metilenskega modrila (če je methemoglobina preko 30%).

Methemoglobinemijo zdravimo s kisikom.

## 91. ZASTRUPITVE Z ŽIVIM SREBROM

Največ Hg je v zraku zaradi izgorevanja fosilnih goriv. Prehaja v hrano in ribe. Tak krog je bil vzrok zastrupitvam na Japonskem zaradi kontaminiranih rib v zalivu Minamata z metilnim živim srebrom. Vzrok smrti 459 Iračanov je bil kruh, ki so ga pekli iz zrnja pripravljenega za setev, prepariranega z metilmerkurijskim fungicidom. Smrtni odmerek sublimata (HgCl<sub>2</sub>) je 1g. Znaki zastrupitve s Hg se pojavijo pri koncentraciji 100 µg/100 ml krvi. Znaki kronične zastrupitve s Hg se kažejo v prizadetosti OŽ, s tremorjem in psihotičnim obnašanjem. Ostali znaki so gingivitis, stomatitis, močno sliinjenje, dermatitis, anoreksija, anemija in hujšanje. Za akutno zastrupitev so značilni gastroenteritis, krči v trebuhu in krvava driska s proteinurijo in akutna odpoved ledvic z anurijo in uremijo. Metilirano živo srebro se v telesu kopiči in prehaja v OŽ. t<sub>1/2</sub> metiliranega živega srebra je 65 dni. Antidot je BAL, ki tvori s Hg helate. Lahko nastane kompleks, ki je v vodi topen pri pH 7,5 in se hitro izloči z urinom.

## 92. ZASTRUPITEV Z FE

Divalentni ion železa je otrokom smrtno nevaren. Znaki zastrupitve potekajo b v 5 stadijih: bruhanje, erozije prebavil, hemoragije, cianoza, koma, depresija dihanja metabolična acidoza koma in šok. Terapija: takoj izzovemo bruhanje in izpiranje želodca. Deferoksamin je učinkovit pri težkih zastrupitvah in ga lahko dajemo per os ali i.v.

1 STADIJ pojav znakov po zaužitji 30 minut do 2 uri, Znaki: prebavila: navzea, bruhanje, diareja, krvavitve; OŽ: depresija

**2 STADIJ** pojav znakov do 2 ur pri težjih zastrupitvah. Enaki znaki

**3 STADIJ** pojav znakov po zaužitju 2 do 12 ur Znaki sistemske toksičnosti: hipotenzija, cianoza, depresija  
OŽ: znaki prizadetosti prebavil ostajajo

**4 STADIJ** pojav znakov 2 do 4 dni. Znaki: okvara jeter, ledvic, metabolična acidoza, motena koagulacija, depresija dihanja in OŽ

**5 STADIJ** pojav znakov 2 do 4 tedne. Znaki: lokalni korozivni učinek železa v prebavilih, razjede, obstrukcija prebavil

### **93. ZASTRUPITEV Z ALUMINIJEM**

Je povsod in se slabop absorbira. Privzem je povečam pri dializiranih pacientih, ker jemljejo antacide, ki vsebujejo aluminij za preprečitev absorpcije fosfatov. Pri zastrupitvi z Al se pojavijo nevrološke okvare: motnje govora, mioklonus, osebne spremembe, spremembe v EEG, demenca, psihoza in smrt. Pojavijo se bradipneja, cianoza, bolečine pod prsnico in spontani pnevmotoraks (Shaverjeva bolezen).

### **94. ZASTRUPITVE Z ZLATOM - Au**

Topne soli zlata dajemo intramuskularno pri zdravljenju revmatoidnega artritisa. Prvi znaki zastrupitve so dermatitis, stomatitis z vročino, kasneje nefritis z albuminurijo, gastritis, kolitis in hepatitis. Prizadeta sta hemopoetski sistem z agranulocitozo ali aplastično anemijo in respiratorni sistem z intersticijskim pnevmonitisom, fibrozo, limfocitno in plazmatsko infiltracijo. BAL je učinkovit, če ga damo dovolj zgodaj. Peroralno lahko dajemo tudi penicilamin.

### **95. ZASTRUPITVE Z ARZENOM**

Je v herbicidih, fungicidih in pesticidih. Povzroča bruhanje, erozijo prebavil, močne driske in anurijo. Vdihan povzroči hemolizo in ikterus ter anurijo zaradi nekroze ledvičnih tubulov. Skozi krvnomožgansko pregrado prehaja počasi, povzroča encefalopatijo. BAL je sredstvo izbire.

### **96. ZASTRUPITEV Z TALIJEM**

Talij je bil v antiki "najbolj priljubljen" strup. V našem času so zastrupitve s talijem možne zaradi rodenticidov ali depilacijskih preparatov. V kovinski industriji, v zlatarstvu, pri izdelavi optičnih leč, termometrov, elektronskih aparatov in pigmentov, so možne kronične zastrupitve. Povprečni smrtni odmerek talijevega sulfata je 1 g. Zastrupitev s talijem povzroča znake perifernih nevroloških obolenj. Znaki so prizadetost prebavil in OŽ: hematemeza, krvava driska, duševne motnje, tresavica, horealni gibi, ataksija, konvulzije, cianoza in smrt. Talij povzroča temnejše, črnkasto obarvan koreninski del las. Alopecija se pokaže šele 3 tedne po zastrupitvi. Izguba las in vseh dlak je popolna. Na nohtih se pokažejo značilne lunice. Po 1 do 4 tednih se pojavi tahikardija. Izpiranje želodca ali izzvanje bruhanja je prvi ukrep. Kot protistrup uporabljamo BAL v največjih odmerkih. Aktivno oglje dajemo 0,5 g/kg dvakrat dnevno 5 dni in 3-5 g kalijevega klorida 5 do 10 dni.

### **97. ZASTRUPITEV Z INSEKTICIDI**

So ogljikovodiki, ki stimulirajo OŽ in povzročajo konvulzije. Absorbirajo se lahko skozi kožo ali iz prebavil. Insekticidi uporabljamo za uničenje insektov nevarni človeku, kemično ogljikovodiki, ki stimulirajo CŽS in povzročajo konvulzije. Ciklodienski insekticidi (dieldrin, klordan) povzročajo napade, podobne epilepsiji, tremor, navzejo, bruhanje in ataksijo. Najbolj strupen iz te skupine je endrin. Klorirani derivati etana. Sem sodi DDT, ki povzroči smrt zaradi paralize dihalnega centra. Vsi preparati so topni v maščevju in se kopičijo v telesu ter inducirajo mikrosomske encime jeter. Nenadna smrt zaradi ventrikularne fibrilacije je pogosta zaradi senzibilizacije miokarda na adrenalin. Klorcikloheksani,

benzenheksaklorid in njegov izomera lindan, uporabljamo za zatiranje uši. Povzročata konvulzije, pljučni edem, okvare jeter, ledvic in agranulocitozo, senzibilizira miokard za adrenalin. Ostali insekticidi so tiocianati, fosfatni estri, organofosfati (antiholinesteraze), fluoridi in rastlinski strupi kot nikotin, piretrini in rotenoidi.

## 98. ZASTRUPITEV S SALICILATI

Za zastrupitev je doljšni odmerek 10 – 20g. Znaki so: hiperventilacija, respiratorna alkalozna, metabolična acidoza, hipoprotrominemija, Medicinska pomoč alkalna diureza, vitamin K, dializa.  
ZASTRUPITEV Z ETANOLOM; METANOLOM; NUJNI MEDICINSKI UKREPI

## 100. ZASTRUPITEV S KARDIOTONIČNIMI GLIKOZIDI IN MEDICINSKI UKREPI

**Mehanizem delovanja:** inhibicija membranske Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-aze, posledica je zvišanje celičnega Na in zaradi mehanizma izmenjave Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup> tudi zvišan kalcij v celicah. Posledica je povečana moč kontrakcije, poveča se utripni volumen, zmanjša se velikost srca, zmanjšajo se znaki srčne odpovedi. **Toxični učinki:** v tox. dozah so učinki potencirani: povečan avtomatizem vseh delov srca, pojavijo se extrasistole, ventrikularna tahikardija, fibrilacija, zvišana aktivnost simpatika. Z dodajanjem kalija zavremo učinek digitalisa na Na/K-ATP-aza in zmanjšamo tox. znake digitalisa. **Ukrepi:** pri lažjih oblikah zastrupitvah prenehamo z dajanjem digitalisa in dajemo kalij per os. Pri težjih zastrupitvah, kjer so značilne ventrikularne tahikardije je potrebno:

1. meriti in uravnati elektrolite v plazmi,
2. če kalij v plazmi ni povišan dodajati antibiotike, 3. uporabiti protitelesa za digoxin.

## 102. DOPING IN ZDRAVILA, KI SE ZLOUABLJAJO V ŠPORTU (doping)

Vsaka nemedicinska uporaba zdravil velja za zlorabo. 1963 je Evropski svet definiral doping kot uporabo katerikoli snovi, ki so telesu tuje ali fiziološke snovi v nenormalnih količinah ali poteh jemanja, samo zato, da se na umeten in neetičen način poveča psihofizična učinkovitost športnika pri tekmovanju. Največkrat gre za analgetike, uspavalna, pomirjevala, stimulantne in hormone. V športu si nekateri skušajo na neetični in nedovoljeni način povečati psihofizične sposobnosti in tako doseči boljše rezultate od tekmecev, kar prinese slavo, vpliv in denar. Zdravila, hormoni, mamila in metode, ki so na t.i. doping listi so prepovedane v športu in lahko povzročajo hude stranske neželene učinke, kot so nenadne smrti, odpoved srca, okvare ledvic, karcinomi jeter, okvare mišično vezivnega sistema in neredko tudi psihično in fizično zasvojenost. Nevarni učinki zlorabe zdravil lahko povzročijo tudi smrt. Prvi dokazan smrtni primer zaradi zlorabe zdravil v športu je iz leta 1886. Žal je temu sledilo kar nekaj desetih smrtnih primerov med športniki, da o trajnih invalidih ne govorimo.

**Zdravila, ki jih uvrščajo med sredstva za doping**

Mednarodni Olimpijski komite ima Medicinsko komisijo, ki vsako leto objavi spisek zdravil in metod, ki so v športu prepovedane. Posamezni Nacionalni olimpijski komiteji imajo prav tako komisije in posebne biokemijske laboratorije in lahko ugotavljajo prisotnost prepovedanih oz.

162

nedovoljenih snovi in njihovih presnovkov.

### I. Prepovedane snovi

1. Poživila
2. Narkotiki
3. Anabolni steroidi
4. Diuretiki
5. Peptidni hormoni in analogi

### II. Prepovedane tehnike

1. Krvni doping

2. Uporaba umetnih prenašalcev kisika
3. Fizikalne, kemijske in farmakološke manipulacije

### III. Snovi, za katere veljajo določene omejitve

1. Alkohol
2. Kanabinoidi
3. Lokalni anestetiki (le lokalno ali intraartikularno, ce je medicinsko indicirano).
4. Glukokortikoidi (le lokalno – nos, uho, oko, koža, analno in intraartikularno).
5. Zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$

Za kofein velja, da je vzorec pozitiven, če znaša njegova koncentracija v urinu več kot 12  $\mu\text{g/ml}$ .

Za testosteron velja, da mora biti razmerje med testosteronom in njegovim presnovkom epitestosteronom večje od 6. Za katin velja pozitiven rezultat, če je njegova koncentracija v urinu več kot 5  $\mu\text{g/l}$  (5 mg/l). Za efedrin velja pozitiven rezultat, ce njegova koncentracija v urinu presega 10 mg/ml oz. 10 mg/l. Za fenilpropanolamin in psevdofedrin velja, da je rezultat pozitiven, če je njuna koncentracija v urinu večja od 25  $\mu\text{g/l}$  (25 mg/l).

Po zadnjih izračunih obstaja vsaj 250 do 300 zdravil in hormonov, ki jih Mednarodni olimpijski komite prepoveduje. V prvi skupini so poživil, med katere spadajo amfetamin, bromantin, efedrin, karfedon, kokain in nekateri agonisti  $\beta_2$ .

Med *narkotične analgetike* uvrščamo morfin, diamorfin (heroin), metadon, petidin in derivate. Povzročajo odvisnost, evforijo in zaradi zmanjšane občutka za bolečino omogočajo hujše in dodatne poškodbe.

*Anabolni steroidi* so snovi, ki povečujejo mišično maso. Sem spadajo androstendion, DHEA, klenbuterol, metandenon, nandrolon, 19-norandrostendion, stanozolol, testosteron in nekateri agonisti  $\beta_2$ . Povzročajo tudi evforijo in agresivnost.

*Diuretike* zlorablajo za zniževanje telesne teže, kadar so športniki razvrščeni v kategorije po teži in kadar želi tekmovalc iz telesa hitreje izločiti snovi, ki so na spisku prepovedanih in so kot take prepovedane. To so acetazolamid, furosemid, hidroklorotiazid, triamteren, manitol.

*Peptidne hormone* je najtežje ugotavljati. Športniki jih zlorablajo zaradi povečanje telesne mase, za zviševanje oksiforne kapacitete krvi, za poviševanje koncentracije endogenih glukokortikoidov v plazmi, ker povzroca evforijo in zmanjšuje občutek utrujenosti in bolečine.

Med peptidne hormone in analoge uvrščamo HCG\*, HGH, EPO, ACTH, LH\*, inzulin, ciklofenil\*, klomifen\*, tamoksifen\*.

163

\*- prepovedani pri moških

1. HCG – humani horionski gonadotropni hormon povečuje izločanje endogenega testosterona, ki vpliva na povečanje mišične mase. Športniki si ga injicirajo. Prepovedan je samo pri moških.
  2. Hipofizni in sintetični gonadotropini – LH prepovedani samo pri moških
  3. Adrenokortikotropni hormon, kortikotropin, (ACTH), tetracosactide ima vse učinke kortikosteroidov. Športniki ga izrabljajo predvsem zaradi evforičnega učinkovanja.
  4. Rastni hormon (HGH, somatotropin) povečuje mišično maso, pri odraslih pa povzroča akromegalijo in tumorje jeter.
  5. Eritropoetin (EPO) je glikoprotein, ki spodbuja nastajanje eritrocitov in s tem povečuje oksiforno kapaciteto krvi.
  6. Insulinu podobni rastni dejavniki – IGF-1, analogi in sorodni sproščajoči dejavniki
  7. Insulin zmanjša maso maščobnega tkiva. Dovoljen je, če je športnik diabetik.
- V zadnjem času razen hormonov zlorablajo tudi pripravke "umetne" krvi (LiquiVent, perfluoroktilbromid), ker omogočajo večji prenos kisika po krvi ion s tem naj bi povečali vzdržljivost športnikov.

## 103. SAMOZDRAVLJENJE IN HOMEOPATIJA: PRINCIP

Je alternativen, holističen način zdravljenja, kjer se telo samo pozdravi, po sistemu »enako zdravimo z enakim«. Naj bi šlo za celosten (holističen) pristop k zdravljenju. Homeopat ne išče diagnoze in vzroka bolezni, temveč po pogovoru z bolnikom najde in predpiše pripravek, ki povzroča enake simptome, kot jih ima bolnik. Zdravilni pripravki so močno razredčeni. Večja razredčitev ima močnejši učinek. Pri skrajnih razredčitvah molekule zdravila v topilu ni več, je pa njen odtis, ki prav tako deluje. Neposreden učinek homeopatskih zdravil na telo ni mogoče dokazati, zato domnevajo, da gre pri tem predvsem za sugestibilnost homeopata, za t.i. placebo učinek in za pričakovanja bolnika. Avtor tega, na zahodu zelo popularnega zdravljenja, je Samuel Hahnemann (1800): »Similia similibus curantur«, ki je pričel zdraviti vročino z zdravilom, ki tudi povzroča povišanje telesne temperature. Zdravil je malarijo z zelo razredčenim kininom. Pri številnih namišljenih boleznih je tovrstna oblika zdravljenja sicer bolj na mestu, kot jemanje številnih pomirjeval, lahko pa pri rasnejših boleznih izgubimo potrebni čas za ugotavljanje pravilne diagnoze in izbire za bolnika učinkovito obliko zdravljenja. V tem primeru je tovrstno zdravljenje, kljub najboljšim namenom neetično in nevarno.

Vprašanja

### 1. Razloži različno poimenovanje zdravil

Vsako zdravilo ima svoje kemijsko ime, ki ustreza kemijski sestavi zdravila. Zaradi preglednosti in poenotenja so uvedli t.i. generična, nelastniška nezaščitena mednarodna imena. Za zdravila (International Nonproprietary Names, INN), ki jih predpiše svetovna zdravstvena organizacija. Uporaba generičnih imen je smiselna predvsem pri kemično zapletenih zdravilih, ki jih pod različnimi imeni izdeluje več tovarn.

Zdravilne snovi, njihova imena, odmerke, način shranjevanja in identifikacije predpisuje vsakokratna veljavna farmakopeja. V SLO uporabljamo Evropsko farmakopejo s slovenskim dodatkom - Formularium Slovenicum. V Registru zdravil Republike Slovenije so razvrščeni vsi registrirani tovarniško izdelani farmacevtski preparati z osnovnimi podatki o njihovih farmacevtskih oblikah, odmerkih, navodilih, o načinu predpisovanja in izdajanja bolnikom.

### 2. Kaj je učinkovitost in kaj moč zdravila?

Učinkovitost zdravila pove kolikšen je maksimalen učinek  $E_{max}$  (npr. aspirin; morfin). Moč zdravila je količina zdravila, ki povzroči učinek. Odvisna je od občutljivosti organa za zdravilo. Pri močnejših zdravilih je za učinek potreben manjši odmerek. Merimo jo z  $ED_{50}$ .

### 3. Razloži pojma tolerance in tahifilaksije zdravila. Primer!

Toleranca za enak učinek zdravila je potreben večji odmerek; farmakokinetična – indukcija encimov (fenobarbiton); farmakodinamična – sprememba receptorjev (morfin).

Tahifilaksija hitra toleranca (ure; izplavljanje endogenih prenašalcev: indirektni simpatikomimetiki).

### 4. Kaj je merilo za varnost zdravila?

Merilo za varnost zdravila je terapevtski indeks:  $T.I. = LD_{50} / ED_{50}$ .

### 5. Kateri dejavniki vplivajo na spremenjeno delovanje zdravila?

Sodelovanje in discipliniranost bolnika vplivajo na delovanje zdravil. Bolnik mora biti motiviran in ustrezno poučen, da pravilno jemlje zdravilo.

Na delovanje zdravil vplivajo:

- Ⓐ Psihološki dejavniki: psihološka odvisnost od terapevta lahko spremeni delovanje zdravila
- Ⓐ Placebo: pojav pri katerem so učinki zdravila odvisni od dajanja in ne od kemijske strukture
- Ⓐ Toleranca: dolgotrajno jemanje zdravil povzroči zmanjšanje učinka (mamila)
- Ⓐ Tahifilaksija: hiter pojav tolerance
- Ⓐ Patološka stanja: bolezni jeter in ledvic spremenijo presnovo in izločanje zdravila
- Ⓐ Čas dajanja: jemanje s hrano spremeni učinek, pomirjevala so učinkovitejša, če jih damo zvečer

- Ⓐ **Način dajanja:** vpliva na začetek in trajanje zdravila
- Ⓐ **Spol:** ženske so občutlivejše za določena zdravila zaradi hormonov, količine maščevja in vode. Pri nosečnicah je problem teratogenost.
- Ⓐ **Genetske značilnosti:** hitro in počasno presnavljanje zdravil
- Ⓐ **Medsebojno delovanje zdravila:** lahko poveča ali izniči delovanje posameznega zdravila
- Ⓐ **Starost in teža:** otrok nima zrelih encimov za presnovo zdravil. S starostjo se spreminja količina maščevja in vode v telesu, pa tudi delovanje jeter, ledvic in srca.
- Ⓐ **Okolje:** pesticidi in organska topila spremenijo delovanje zdravil. Tudi kajenje inducira presnovne encime, sok grenivke pa upočasnjuje
- Ⓐ **Alergije:** pri ponovnem stiku z zdravilom pride do preobčutljivostne reakcije

## 6. Kateri so neželeni učinki zdravila?

Stranski učinki - neželeni učinki

OBLIKE

1. **Povečan učinek na tarčnem organu** (reakcije so pričakovane, odvisne od odmerka).
2. **Učinek na drugem organu.**
3. **Teratogeni učinki:** toksični učinki na plodu zaradi jemanja zdravil v nosečnosti (alkoholni fetalni sindrom, fokomelija po talidomidu ipd.)

A (varna),

B, C, D (nevarna)

n X (prepovedana) zdravila za nosečnice.

4. **Alergije:** izpuščaji, temperatura, otekline, boleči sklepi, astma, anafilaktični šok. Povzročajo jih reakcije antigenov s protitelesi, po senzibilizaciji. Pogoste so alergije na penicilin, estrske lokalne anestetike itd. Reakcije niso predvidljive, niso odvisne od odmerkov. Prizadenejo le del populacije.

5. **Idiosinkrazija:** nepričakovane in nepredvidljive reakcije na zdravilo zaradi genetskih lastnostim bolnika (pomanjkanje katalaze, nespecifične holinesteraze, glukoza-6-dehidrogenaze, različne hitrosti acetilatacije

– posledice: methemoglobinemija, apnea, hemolitične anemije, toksičnost ali subterapevtski odmerki ipd.).

6. **Medsebojno delovanje zdravil med seboj, zdravil z naravnimi pripravki in s hranili:** učinki zdravila so lahko povečani, zmanjšani ali potencirani (organizem se slabše upira infekcijam zaradi steroidov, imunosupresivov; indukcija ali inhibicija encimov biotransformacije, toksičnost kombinacij zdravil ipd.).

Razvrstitev neželenih učinkov

Neželeni učinki

**Stranski učinki Toksične reakcije Alergične reakcije**

-predvidljivi -predvidljivi -nepredvidljivi

-odvisni od odmerka -odvisni od odmerka -neodvisni od odmerka

-delujejo tudi na netarčne organe -delujejo na tarčne organe

-povečani farmakološki učinki

## 7. Faze biotransformacije zdravila. Kje potekajo?

Presnova zdravila (biotransformacija) poteka v glavnem v jetrih z mikrosomskimi encimi CYP v dveh fazah. V prvi so udeležene reakcije razgradnje (oksidacija, redukcija, hidroliza), v drugi pa reakcije sinteze (konjugacija z glicinom, z očetno, hipurno, žvepleno kislino). Presnovki so bolj polarni, bolj vodotopni, se manj vežejo na plazemske beljakovine in se laže izločajo. Običajno se njihova aktivnost manjša, pri nekaterih pa večja (predzdravila). Nekatera zdravila in snovi povečajo lastno presnovo ali

drugih zdravil-indukcija encimov (barbiturati, rifampicin, šentjanževka, kajenje, alkohol, prepečeni zrezki), druga pa zavirajo presnovo zdravil - inhibicija encimov (cimetidin, eritromicin, sok grenivke).

8. Znaki zastrupitve z parasimpatikomimetiki in ukrepi zdravstvene prve pomoči.

9. Oblike medsebojnega delovanja zdravil (interakcije med zdravili).

Zdravila, ki jih dajemo istočasno, lahko medsebojno vplivajo, kar lahko poveča želene učinke (kombinirani analgetiki), nekatere učinke izniči, lahko pa povzroči neželene učinke (povečana toksičnost). Pomembno je vedeti, katera zdravila jemlje bolnik ter medsebojno delovanje zdravil in hrane- (povečani učinek zdravil s sokom grenivke ali z avokadom)

Antagonist je zdravilo, ki se (lahko) veže na receptor, vendar ne učinkuje.

Pojav, ko zdravilo zmanjša učinek drugega zdravila imenujemo ANTAGONIZEM. Poznamo več vrst antagonizma: kemijski, farmakokinetični, farmakodinamični (reverzibilni, ireverzibilni, nekompetitivni) in fiziološki.

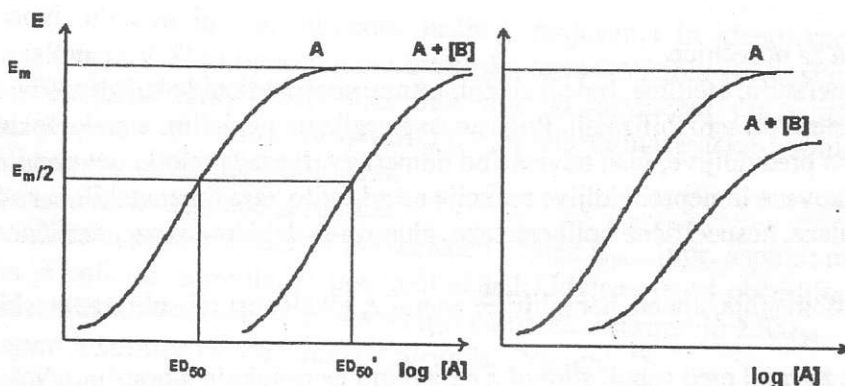
SINERGIZEM je pojav, ko so si učinki dveh ali več zdravil podobni, eno podpira delovanje drugega. O sinergiji med zdravili govorimo, če imajo zdravila istosmerni učinek, ki se sešteva, množi ali celo potencira. To izkoriščamo pri zdravilih, da dobimo enak učinek z manjšimi odmerki posameznih zdravil.

$A+B=AB$  - aditiven učinek, učinek dveh zdravil je enak vsoti vsakega posameznega zdravila.

$A+B=n(A+B)$  - klasični sinergistični učinek, s faktorji se poveča učinek enega ali drugega zdravila.

$A+B=(A+B)n$  - potencirani učinek: učinek zdravila A in B je enak vsoti zdravila na potenco (blazno večje). S kombinacijo zdravil dobimo z manjšo dozo enako dober učinek in manj toksičnosti.

10. Razlika med kompetitivnim in nekompetitivnim antagonizmom. Narišite shemo!



Razmerje med koncentracijo agonista in njegovim učinkom ob prisotnosti kompetitivnega (levo) in nekompetitivnega antagonista (desno).  $E_m$  - maksimalni učinek,  $[A]$  - koncentracija agonista,  $[B]$  - koncentracija kompetitivnega in nekompetitivnega antagonista,  $ED_{50}$  - koncentracija agonista, ki izzove polovični maksimalni učinek.

11. Zdravila, ki so teratogena, lahko povzročijo

- A. tumorje
- B. hipoglikemijo
- C. okvaro jeter
- D. spremembe na plodu
- E. pretirano poraščenost (hirzutizem)

12. Pri kroničnem obolenju temporomandibularnega sklepa NE uporabljamo

- A. opiatov
- B. antidepresivov
- C. mišičnih relaksantov



- D. NSAA
13. Bolniki, ki jemljejo dvoje zdravil, so lahko manj odporni za infekcije (dva odgovora)
- A. gliburid
  - B. diazepam
  - C. cimetidin
  - D. prednizon
  - E. teofilin
14. Katero zdravilo ne povzroča hipertrofije dlesni
- A. nifedipin
  - B. fenitoin
  - C. verapamil
  - D. ciklosporin
  - E. hidroklorotiazid
15. Pri kroničnem zaprtju ne smemo jemati:
- A. kodeina
  - B. ibuprofena
  - C. amoksicilina
  - D. tetraciklina
  - E. paracetamola
16. Najpomembnejši stranski učinek valproične kisline v stomatologiji je
- A. obstipacija
  - B. trombocitopenija
  - C. napadi grand mal
  - D. nevralgija trigeminusa
  - E. hiperetrofija dlesni
17. Pri stomatoloških posegih uporabljamo dušikov oksidul v stadiju anestezije
- A. I
  - B. II
  - C. III
  - D. IV
18. Pri kateri obliki diabetesa moramo uporabljati inzulin
- A. tip I
  - B. tip II
  - C. tip III
19. Česa ne smemo uporabljati pri glavkomu
- A. holinerge (P+)
  - B. antiholinerge (P-)
  - C. adrenerge (S+)
  - D. adrenergične zaviralce (S-)
20. Katera zdravila zmanjšajo učinkovitost kontraceptivov
- A. antibiotiki
  - B. adrenalini
  - C. paracetamol
  - D. opojni analgetiki
  - E. NSAA
21. Periodontalne bolezni so pogostejše pri
- A. kadilcih
  - B. pri hipertenziji
  - C. pri hipertireoidizmu

D. pri sladkorni bolezni

E. po menopavzi

**22. Katero zdravilo zveča toksičnost teofilina**

A. penicilin

B. amoksicilin

C. tetraciklin

D. klindamicin

E. eritromicin

**23. Najpomembnejši stranski učinki antidiabetikov (sulfoniluree) glibenamid**

A. sedacija

B. hepatotoksičnost

C. hipoglikemija

D. krvne spremembe

E. prebavne motnje

**24. Česa ne smemo dajati bolniku, ki je preobčutljiv za aspirin**

A. kodein

B. ibuprofen

C. oksikodon

D. hidrokodon

E. paracetamol

**25. Kortikosteroide uporabljamo oralno pri**

A. Cushingovem sindromu

B. infekcijah z virusom herpesa simpleksa ali zostra

C. akutnem nekrotizantnem gingivitisu

D. po ekstrakciji zoba

E. pri bolezni vezivnega tkiva (lihen planus)

**26. Najmočnejši analgetični učinek ima**

A. kodein 30 mg

B. aspirin 650 mg

C. kodein 60 mg

D. ibuprofen 600 mg

E. paracetamol 650 mg

**27. Litij je indiciran pri**

A. psihozi

B. putiki

C. parkinsonizmu

D. endogeni depresiji

E. bipolarni manično-depresivni psihozi

**28. Katero je zdravilo izbire pri predoziranju opiatov**

A. 2-PAM

B. nalokson

C. adrenalin

D. difenhidramin

E. N-acetilcistein

**29. Kaj lahko povzroči aspirin**

A. odvisnost

B. hipotermijo

C. hiperurikemijo

D. prebavne motnje

- E. povečano adhezivnost trombocitov
- 30. Kaj velja za varfarin**
- A. hitro učinkuje
  - B. lahko povzroča krvavitve
  - C. potrebno je spremljanje PČ in INR
  - D. potrebno je spremljanje časa strjevanja
  - E. medsebojno učinkuje s paracetamolom
- 31. Na kaj moramo opozoriti bolnika, ki jemlje metronidazol**
- A. utrujenost pri vožnji
  - B. ne smemo ga jemati z mlekom
  - C. lahko povzroči fotosenzibilizacijo
  - D. prepoved alkohola
  - E. jemljemo ga na prazen želodec
- 32. Najpogostejši stranski učinki nitroglicerina**
- A. aritmija
  - B. želodčne težave
  - C. hipertenzija
  - D. angina pectoris
  - E. glavobol
- 33. Karbamazepin, fenobarbiton in rifampicin zmanjšajo lastno učinkovitost s**
- A. povečanim izločanjem
  - B. zaviranjem absorpcije
  - C. ireverzibilno vezavo
  - D. stimulacijo mikrosomskih encimov jeter
- 34. Generični pripravki so v primerjavi z lastniškimi zdravili:**
- A. nižje kvalitete
  - B. enake kvalitete
  - C. višje kvalitete
- 35. Bolnik, ki jemlje fenotiazine 25 let, ima nehotne gibe jezika, ustnic zaradi**
- A. kserostomije
  - B. nemira
  - C. akutne psihoze
  - D. tardivne diskinezije
  - E. bipolarni manično-depresivne psihoze
- 36. Pri preobčutljivosti na penicilin dajemo preventivno pri bakterijskem endokarditisu**
- A. amoksiciklin
  - B. augmentin
  - C. tetraciklin
  - D. klindamicin
  - E. metronidazol
- 39. Bolniku, ki je brez pulza, krvnega tlaka, cianotičen, z dilatiranimi pupilami, moramo dati**
- A. nalokson
  - B. fenitoin
  - C. adrenalini
  - D. raztopino amoniaka
  - E. srčno pljučno oživljanje
- 40. Kaj uporabljamo pri akutnem astmatskem napadu**
- A. albuterol
  - B. diazepam

- C. prednizon  
 D. nitroglicerin  
 E. teofilin
41. Adrenalin je indiciran za medicinsko pomoč pri  
 A. epilepsiji  
 B. hipoglikemiji  
 C. angini pectoris  
 D. miokardnem infarktu  
 E. anafilaktični reakciji
42. Katera skupina zdravil povzroča zasvojenost  
 A. antihistaminiki  
 B. fenotiazini  
 C. antiholinergiki (P-)  
 D. antidepresivi  
 E. benzodiazepini
43. Zaradi nespecifičnosti citostatiki povzročajo  
 A. ulkuse v ustih  
 B. okvaro jeter  
 C. depresijo kostnega mozga  
 D. ulkuse v ustih in depresijo kostnega mozga
44. Isoniazid (INH), rifampicin in pirazinamid uporabljamo pri zdravljenju  
 A. epilepsije  
 B. anafilaksije  
 C. tuberkuloze  
 D. peptične razjede  
 E. odpoved nadledvičnih žlez
45. Opiate lahko uporabljamo za zdravljenje  
 A. diareje  
 B. diareje in bolečin  
 C. bolečin in kašlja  
 D. diareje, bolečin in kašlja
46. Katero zdravilo ima antiinflamatorni, analgetični in antipiretični učinek  
 A. aspirin  
 B. kodein  
 C. hidrokodon  
 D. propoksifen  
 E. paracetamol
47. Za kserostomijo je sredstvo izbire  
 A. atropin  
 B. ibuprofen  
 C. pilokarpin  
 D. probenecid  
 E. propranolol
48. Največji odmerek adrenalina za srce je  
 A. 0,02  
 B. 0,04  
 C. 0,2  
 D. 0,4
49. Učinek adrenalina pri bolniku, ki jemlje adrenergične beta zaviralce (v mg)

- A. hipotenzija in tahikardija
- B. hipotenzija in bradikardija
- C. hipertenzija in tahikardija
- D. hipertenzija in bradikardija

50. NSAA (ibuprofen, indometacin, naproksen) lahko zmanjšajo učinke

- A. litija
- B. probenecida
- C. inhibitorjev ACE
- D. oralnih kontraceptivov
- E. zaviralcev kalcijevih kanalčkov

51. Stranski učinki antihipertenzivov

- A. strah
- B. impotenca
- C. hepatotoksičnost
- D. bolečine v trebuhu
- E. tremor rok

52. Bolniku, ki je imel revmatoidni artritis, dajemo profilaktično peroralno

- A. amoksiciklin
- B. klindamicin
- C. doksiciklin
- D. eritromicin
- E. metronidazol

53. Antiholinergiki (P-) so kontraindicirani pri

- A. diareji
- B. hipertrofiji prostate
- C. preobčutljivosti za sulfite
- D. odpovedovanju srca
- E. prirojenem pomanjkanju holinesteraze

54. Kaj uporabljamo za zmanjšanje sekrecije slin med splošno anestezijo

- A. zaviralce .
- B. zaviralce  $\beta$
- C. simpatikomimetike
- D. parasimpatikolitike (P-)
- E. parasimpatikomimetike

55. V kakšnih primerih je bolnik pri zavesti

- A. sinkopa
- B. hipoglikemija
- C. zastoj srca
- D. angina pectoris
- E. tonično-klonični krči

56. Znaki toksičnosti adrenalina so

- A. mioza
- B. navzea
- C. sedacija
- D. potenje
- E. tahikardija

57. Najpomembnejši simptom pri nezdravljeni hipertenziji

- A. utrujenost
- B. nič

- C. navzeja  
 D. glavobol  
 E. palpitacije
58. Karbamazepin (Tegretol) je zdravilo izbire pri  
 A. peptičnem ulkusu  
 B. napadih petit mala  
 C. nevralgiji trigeminusa  
 D. Cushingovem sindromu  
 E. disfunkciji temporomandibularnega sklepa
59. Med pripravke OTC spadajo  
 A. antibiotiki  
 B. močna uspavala  
 C. antihistaminiki  
 D. antiepileptiki  
 E. anestetiki
60. Jakost učinkov zdravila je odvisna od števila zasedenih receptorjev: DA
61. Velikost odziva na zdravilo ni odvisna od hitrosti zasedanja receptorjev: NE
62. Zdravilo, ki aktivira citokinske receptorje:  
 a.) noradrenalin  
 b.) rastni hormon  
 c.) kortikosteroidi  
 d.) vitamin D
63. Sekundarni prenašalci:  
 a.) cAMP  
 b.) kalcij  
 c.) cGMP  
 d.) fosfoinozitol
64. Primer intraceličnega receptorja  
 a.) beta-adrenergični receptor  
 b.) muskarinski holinergični receptor  
 c.) steroidni receptor
65. Značilnosti receptorjev  
 a.) vedno so proteini  
 b.) posredujejo učinke nevroprenašalcev  
 c.) posredujejo učinke prostaglandinov in levkotrienov
66. Za aktivacijo nikotinskih holinergičnih receptorjev je značilno:  
 a.) vezava acetilholina  
 b.) aktivacija ionskih kanalčkov  
 c.) vstopanje natrija v smeri koncentracijskega in električnega gradienta  
 d.) depolarizacija
67. Glavna naloga receptorjev je:  
 a.) pomembno za selektivnost zdravila  
 b.) posreduje učinke zdravil  
 c.) posreduje agonistične učinke zdravila
68. Receptor, ki je hkrati tudi strukturni protein:  
 a.) Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaza  
 b.) tubulin  
 c.) noben
69. Primer snovi, ki vpliva na prevodnost za ione in vpliva na membranski potencial:

- a.) acetilholin
  - b.) GABA (. aminomaslena kislina)
  - c.) aspartat
  - d.) glutamat
70. **Značilno za kompetitivno inhibicijo je:**
- a.) maksimalnega učinka ne moremo doseči
  - b.) krivulja odmerka: učinek je pomaknjena v desno
  - c.) krivulja odmerka: učinek je pomaknjena v levo
  - d.) maksimalni učinek je presežen
71. **S katerim mehanizmom se končajo procesi, pri katerih je udeležen cAMP:**
- a.) ponovni privzem
  - b.) regulacija genskih sprememb
  - c.) razgradnja cAMP
72. **V prisotnosti antagonist ne dosežemo maksimalnega učinka. To je:**
- a.) kompetitivni
  - b.) nekompetitivni antagonizem
73. **Učinek NO na gladko mišico je**
- a.) kontrakcija
  - b.) relaksacija
  - c.) ne učinkuje
74. **Regulatorni proteini, ki vplivajo na sintezo G-proteinov**
- a.) adenilna ciklaza
  - b.) fosfolipaza
  - c.) ionski kanalčki za  $Ca^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Na^{+}$
  - d.) transportni proteini
75. **Diazepam deluje na receptorje**
- a.) GABA
  - b.) acetilholin
  - c.) serotonin
76. **50% učinek odmerka je merilo za:**
- a.)  $LD_{50}$
  - b.)  $K_d$
  - c.)  $ED_{50}$
  - d.) T.I.
77. **Fiziološki procesi, pri katerih se sprošča NO**
- a.) serotonin
  - b.) noradrenalin
  - c.) bradikinin
78. **Procesi, kjer signale posreduje G protein**
- a.) biogeni amini
  - b.) peptidni hormoni
  - c.) noben
79. **Zaviralci fosfodiesteraze (encima, ki razgrajuje cAMP)**
- a.) kofein
  - b.) teofilin
  - c.) noben
80. **Veda, ki preučuje delovanje zdravila na telo**
- a.) farmakokinetika
  - b.) farmakodinamika

c.) farmakogenetika

81. Absorpcija je hitrejša skozi

pljuča

rektum

želodec

82. Katera od naštetih snovi se absorbira iz črevesa (pH 8,4) v kri (pH 7,4)

a.) šibka kislina (pK 8,4)

b.) šibka baza (pK 6,4)

c.) šibka kislina (pK 6,4)

83. Najpomembnejši dejavnik absorpcije pri i.m. dajanju je:

a.) premer igle

b.) hitrost injiciranja

c.) krvni pretok na mestu injiciranja

d.) injicirani volumen

84. Najprimernejša oblika zdravila za dolgotrajno delovanje (dnevi, meseci) je

a.) sc.

b.) implantat

c.) kapsule

d.) im. injekcija

e.) transdermalni obliž

85. Prehajanje zdravila skozi membrane

a.) lipidna difuzija

b.) vodna difuzija

c.) prenašalci

d.) endo in eksocitoza

86. Najpogostejši način prehajanja zdravila:

a.) endocitoza

b.) prenašalec

c.) aktivni transport

d.) pasivna difuzija

87. Povečana ionizacija pri  $pH > pK$  pomeni, da je zdravilo

a.) šibka kislina

b.) šibka baza

88. Močno zmanjšana sistemska uporabnost zdravila po p.o. dajanju je vzrok v

a.) nestabilnost zdravila pri želodčnem pH

b.) učinek prvega prehoda jeter

c.) zdravilo presnavlja črevesna flora

d.) tableta se ne razpusti v prebavilih

e.) bolnikovo nesodelovanje

89. Farmakološki antagonist

a.) zmanjša število receptorjev

b.) prepreči vezavo drugih molekul na receptorje

c.) spremeni receptorje

90. Prehajanje zdravila, ki potrebuje energijo:

a.) glomerularna filtracija

b.) facilitirana difuzija

c.) aktivni transport

91. Največ zdravil ima molekulska maso

a.) 10-100



- b.) 100-1000  
 c.) 10.000 - 60.000  
 d.) nad 60.000
92. Veda, ki preučuje učinke delovanje organizma na zdravilo
- a.) farmakodinamika  
 b.) farmakokinetika  
 c.) farmakogenetika  
 d.) absorpcija
93. Saturabilni transportni sistem
- a.) facilitirana difuzija  
 b.) pasivna difuzija  
 c.) aktivni transport
94. Dejavniki, ki vplivajo na hitrost prehajanja molekul v smeri koncentracijskega gradienta (Fickov zakon)
- a.) koncentracijski gradient  
 b.) difuzijska površina  
 c.) mobilnost zdravila, ki sodeluje v difuziji
95. Stereoselektivnost in presnova
- a.) encimi so stereospecifični: presnavljajo eno bolj kot drugo enantiomero  
 b.) učinkovanje ene enantiomere je drugačno od druge  
 c.) nič od naštetega
96. Značilnosti enantiomer so
- a.) kemično so identične  
 b.) so zrcalna slika  
 c.) nič od tega
97. Značilnost enantiomer
- a.) če so v enakem razmerju je to racemat  
 b.) karakteristično polarizirajo svetlobo
98. Anatomija in lastnosti simpatika
- a.) ganglijski prenos - acetilholin  
 b.) generaliziran odziv po simpatični stimulaciji  
 c.) torakolumbalni del predganglijskega simpatika
99. Aktivacija simpatika povzroči v skeletnem mišičju in v podkožju
- a.) vazokonstrikcijo, vazokonstrikcijo  
 b.) vazodilatacijo, vazodilatacijo  
 c.) vazokonstrikcijo, vazodilatacijo  
 d.) vazodilatacijo, vazokonstrikcijo
100. Adrenergični receptorji, ki povzročajo dilatacijo pupile - midriazo
- a.) beta - 2  
 b.) alfa - 1  
 c.) muskarinski  
 d.) serotonininski
101. Holinergični receptorji, ki povzročajo vazodilatacijo po majhnem odmerku iv. acetilholina
- a.) nikotinski  
 b.) muskarinski
102. Omejitvena reakcija v sintezi kateholaminov je
- a.) DOPA dekarboksilaza  
 b.) feniletanolamin-N-transferaza  
 c.) tirozin hidroksilaza

- d.) dopamin-beta-hidroksilaza
103. Kateri encim razgradi noradrenalin
- a.) COMT
  - b.) MAO
  - c.) holinacetiltransferaza
104. Po adrenalinu naraste koncentracija
- a.) prostih maščobnih kislin
  - b.) glukoza
  - c.) mišičnega glikogena
105. Alfa adrenergični blokator
- a.) fentolamin
  - b.) fenoksibenzamin
  - c.) terbutalin
106. Kovalentni inhibitor acetilholinesteraze
- a.) edrofonij
  - b.) diizopropilfluorofosfat
  - c.) atropin
  - d.) muskarin
107. Alfa adrenergični agonist
- a.) terbutalin
  - b.) atropin
  - c.) metoksamin
  - d.) izoproterenol
108. Direktni učinek parasimpatika na srce
- a.) bradikardija, zvečana kontraktilnost
  - b.) tahikardija, zmanjšana kontraktilnost
  - c.) bradikardija, zmanjšana kontraktilnost
  - d.) povečana hitrost prevajanja AV vozla
109. Agonist na muskarinskih receptorjih
- a.) DFP (diizopropilfluorofosfat)
  - b.) pilokarpin
  - c.) fizostigmin
  - d.) ipratropij
110. Antidot pri zastrupitvah z organofosfati in muskarinom
- a.) nikotin
  - b.) ehotiofat
  - c.) atropin
  - d.) pilokarpin
111. Holinergična aktivnost želodčno kislino
- a.) zveča
  - b.) zmanjša
  - c.) ne spremeni
112. Zdravila, ki jih uporabljamo pri astmi
- a.) beta 1 agonisti
  - b.) muskarinski agonisti
  - c.) beta 2 agonisti
  - d.) nikotinski agonisti
113. Delovanje adrenalina na srce
- a.) tahikardija

b.) zmanjšana kontraktilnost

c.) dilatacija koronarnih arterij

114. Receptorji, ki so odgovorni za + inotropni učinek

a.) alfa 1

b.) beta 1

c.) dopaminski 1

d.) muskarinski

115. Učinki adrenalina na dihanje

a.) stimulacija

b.) inhibicija

116. Agonist alfa receptorjev

a.) izoproterenol

b.) propranolol

c.) fenilefrin

d.) terbutalin

117. Zaviralec ponovnega privzema (reuptake inhibitor) kateholaminov

a.) metoksamin

b.) kokain

c.) rezerpin

d.) timolol

118. Ortostatska (položajna) hipotenzija je posledica

a.) aktivacija beta receptorjev

b.) aktivacije alfa receptorjev

c.) zaviranja alfa receptorjev

d.) zaviranja dopaminskih receptorjev

119. Bronhodilatacijo povzročata

a.) ipratropij

b.) albuterol

c.) timolol

120. Načini dajanja zdravil za lokalno učinkovanje:

A. Topično/lokalno

B. Peroralno

C. Parenteralno

121. Načini dajanja zdravil za sistemske učinke so:

A. Topično/lokalno

B. Peroralno

C. Parenteralno

122. Parenteralno dajanje zdravil je:

A. Oralno

B. Intradermalno

C. Intramuskularno

D. Intravensko

123. Farmakokinetika obravnava:

A. Poti po katerih telo vpliva na zdravilo s procesi absorpcije, distribucije, presnove in izločanja

B. Učinki zdravila na organizem in mehanizmi delovanja

C. Odstranjevanje zdravila v jetih pred njegovim delovanjem

D. Odmerek zdravila ki povzroča učinek

124. Če je peristaltika povečana je:

A. Absorpcija zdravila je zmanjšana

- B. Absorpcija zdravila je povečana  
 C. Absorpcija zdravila je nespremenjena
- 125. Največ zdravil se absorbira v:**
- A. Tankem črevesu  
 B. Debelem črevesu  
 C. Želodcu
- 126. Porazdelitev zdravil je odvisna od:**
- A. Dobro prekrvljene organe zdravilo hitro doseže  
 B. Dobro prekrvljene organe zdravilo doseže počasneje  
 C. V kosti pride zdravilo hitro zaradi dobre vaskularizacije  
 D. V kosti pride zdravilo počasi zaradi slabše vaskularizacije
- 127. Večina zdravil in presnovkov se izloča preko:**
- A. Ledvic  
 B. z žolčem  
 C. pljuč  
 D. s potenjem, slino solzami
- 128. Farmakodinamika obravnava:**
- A. Načine, s katerimi deluje organizem na zdravilo  
 B. Učinke zdravila na telo in mehanizme delovanja  
 C. Presnovo zdravila
- 129. Zdravilo, ki se veže na receptor in povzroča učinek je:**
- A. Agonist  
 B. Antagonist  
 C. Ima intrinzično učinkovitost  $(>0=1)$  in afiniteto  
 D. Ima intrinzično učinkovitost  $(0)$  in nima afinitete
- 130. Alergija na zdravila se pojavi:**
- A. Kadar se v organizmu nakopiči preveč zdravila  
 B. Ko telo sprejme zdravilo kot antigen in tvori nanj protitelesa (imunski odgovor)  
 C. Neželen, a predvidljiv učinek zdravila
- 131. Dejavniki bolnika, ki vplivajo na učinke zdravila:**
- A. Telesna teža  
 B. Telesno maščevje – manj maščob, manj prostega Z  
 C. Telesno maščevje – več maščob, več prostega Z  
 D. Prisotnost nekaterih živil
- 132. Katero ime ni generično (nelastniško, INN):**
- A. Atropin  
 B. Oспен  
 C. Diazepam  
 D. Tetraciklin
- 133. Kaj ni farmakokinetična lastnost zdravila:**
- A. Presnova  
 B. Absorpcija  
 C. Vezava na receptorje  
 D. Vezava na beljakovine
- 134. Zdravila se v plazmi vežejo na:**
- A. Gama globuline  
 B. Albumin  
 C. Fibrinogen  
 D. Albumen

135. Mesto presnove zdravil:

- A. Želodec
- B. Jetra
- C. Debelo črevo
- D. Ledvica

136. Morfin in pentazocin delujeta na iste receptorje v OŽ. Če damo pentazocin morfinistu, lahko pride

do odtegnitvenih simptomov, zato, ker je pentazocin:

- A. inhibitor
- B. agonist
- C. agonist/antagonist
- D. antagonist

137. Katero zdravilo je močan jetrni encimski inhibitor:

- A. Nizatidin
- B. Ranitidin
- C. Famotidin
- D. Cimetidin

138. Kako moramo hraniti natrijev nitroprusid?

- A. zaščitena pred svetlobo
- B. zaščitena pred toploto
- C. zaščitena pred vlago
- D. zaščitena pred mrazom

139. Za izračun otroških odmerkov je najpomembnejši dejavnik:

- A. Telesna teža
- B. Telesna površina
- C. Spol

140. Zdravilo je varno, če so koncentracije:

- A. nad maksimalno in pod minimalno učinkovito koncentracijo
- B. pod maksimalno in pod minimalno učinkovito koncentracijo
- C. pod maksimalno in nad minimalno učinkovito koncentracijo
- D. nad minimalno učinkovito in nad maksimalno koncentracijo

141. Prehod zdravila skozi placento je odvisen od:

- A. afinitete za beljakovine plazme
- B. velikosti molekule
- C. koncentracijskega gradienta preko placente
- D. od vseh naštetih parametrov

142. Koliko časa so po odprtju še uporabne kapljice za oči?

- A. 28 dni
- B. 7 dni
- C. 14 dni
- D. 90 dni

143. Proces prehoda zdravila v telo je:

- A. distribucija
- B. biotransformacija
- C. absorpcija

144. Da pride zdravilo do mesta delovanja je potrebno da:

- A. je hidroforno (vodotopno)
- B. je lipoforno (topno v maščobah)
- C. prehaja številne celične membrane

145. Osnovna struktura membrane je:
- A. debela plast proteinov s fosfolipidnimi kanalčki
  - B. dvojna fosfolipidna plast z vmesnimi proteini
  - C. zunanja plast holesterola in notranja fosfolipidna plast
146. Prehod skozi membrane, ki ne potrebuje energije je:
- A. Aktivni transport
  - B. Difuzija
  - C. Facilitirana difuzija
147. Specifična endocitoza, kjer prehajajo v celico
- A. fagocitoza
  - B. pinocitoza
  - C. eksocitoza
148. Razlika v porazdelitvi zdravila, ki se absorbira delci z ekstracelularno tekočino je: iz prebavil ali skozi kožo/pljuča je:
- A. Zdravilo se porazdeli po več organih
  - B. zdravilo pride v krvni obtok šele po pasaži jeter
  - C. več zdravila je v oddaljenih organih
149. Različne koncentracije zdravila v organih so posledica:
- A. hitrosti izločanja skozi ledvice
  - B. oddaljenost organa od srca; zaradi razgradnje v plazmi
  - C. krvnega pretoka in specialnih membran
150. Placenta je pregrada, ki ščiti plod pred zdravili iz materine krvi, zato ker:
- A. zdravila so lipofilna in ne prehajajo placente
  - B. placenta ne vsebuje plodove krvi
  - C. morajo zdravila iz materine krvi preiti številne membrane placente, da pridejo v kri ploda
151. Najpogostejši organi, kjer se zdravila kopičijo so:
- A. suprarenalne žleze, ščitnica, pankreas
  - B. maščobno tkivo, kosti, jetra, ledvica
  - C. skeletne mišice, tetive in sklepne ovojnice
152. Biotransformacija je:
- A. pretvorba celic enega tkiva v celice drugega tkiva
  - B. sprememba molekul zdravila z različnimi kemičnimi reakcijami
  - C. povečanje električnega naboja zaradi bioloških sprememb
153. V telesu pospešijo kemijske reakcije:
- A. amino kisline
  - B. substrati
  - C. encimi
154. Reakcije Faze I in II biotransformacije so:
- A. Faza I: konjugacija. Faza II: oksidacija, redukcija,...
  - B. Zdravila v Fazi I so bolj hidrofilna
  - C. Faza I: oksidacija, redukcija (dodajanje funkcionalnih skupin), Faza II: konjugacija
155. Glavno mesto biotransformacije:
- A. jetra
  - B. pankreas
  - C. koža
  - D. pljuča
  - E. mišice
156. Fenomen "prvega prehoda" je:
- A. po absorpciji iz GIT preide zdravilo v sistemske cirkulacijo

B. zdravilo gre po absorpciji iz GIT v jetra, kjer se začne biotransformirati, šele nato preide v sistemsko cirkulacijo

C. v jetrih se zdravilo biotransformira v Fazi II in nato še z reakcijami Faze I.

157. Glavne poti izločanja:

A. GIT, znoj, slina

B. materino mleko, solze, prostatična tekočina

C. urin, blato, izdihan zrak

158. Zdravila, ki se izločajo z žolčem so:

A. majhne, lipofilne molekule

B. velike, lipofilne molekule

C. relativno velike, ionizirane molekule ( $m.m. > 300$ )

159. Zdravila, ki se izločajo z žolčem, gredo v enterohepatični obtok, ki je:

A. Izločanje zdravila v ožilje namesto v prebavila (GIT)

B. izločanje zdravila v GIT, reabsorpcija v jetra (s portalnim obtokom)

C. prehajanje zdravil med jetri in žolčem

160. Zdravila se izločajo z zrakom s:

A. facilitirano difuzijo

B. aktivnim transportom

C. pasivno difuzijo

161. Zdravila razvrščamo po naslednjih lastnostih, razen:

A. farmakoterapevtsko delovanje

B. vir

C. kemična zgradba

D. farmacevtska oblika

E. velikost molekul

162. Popolni agonist je:

A. snov brez intrinzične učinkovitost ( $\epsilon = 0$ )

B. zdravilo, ki zavira ionske kanalčke

C. inverzni agonist

D. agonist adrenergičnih receptorjev beta

E. snov z intrinzično učinkovitostjo ( $\epsilon = 1$ )

163. Inverzni agonist je:

A. antagonist

B. antagonist muskatrinskih receptorjev

C. zdravilo ki se veže na receptor in zmanjša njegovo osnovno molekularno aktivnost

D. zdravilo z intrinzično aktivnostjo 1

164. Agonist se veže na:

A. jedro

B. lipide

C. membranske beljakovine

D. kisik

E. encime

165. Delovanje zdravila ne skrajša:

A. vezava na proteine

B. izločanje z ledvicami

C. izločanje z žolčem

D. vezava v maščevju

166. Pindolol zveča srčno frekvenco z aktivacijo beta receptorjev. Če frekvenco zvišamo z adrenalinom jo pindolol zniža, kaj je:

- A. nekompetitivni antagonist  
 B. delni agonist  
 C. fiziološki antagonist
167. Delni agonist:  
 A. zniža moč popolnega agonista z delovanjem na isti receptor  
 B. izpodriva agonist iz receptorja  
 C. poveča moč popolnega agonista z delovanjem na isti receptor
168. S kurare Indijanci paralizirajo/ubijejo živali, a jih jedo?  
 A. kurare ne prehaja v kri  
 B. kurare se ne absorbira iz prebavil  
 C. kurare razgradijo encimi  
 D. kurare razgradi pepsin v prebavilih
169. Ionizirane snovi so slabo topne v maščobah, zato:  
 A. ne prehajajo skozi celične membrane  
 B. prehajajo skozi membrane z aktivnim transportom  
 C. počasi prehajajo skozi membrane  
 D. prehajajo skozi membrane s pasivnim transportom
170. Facilitirana difuzija omogoča lipofilnim zdravilom prehajanje membrane v kombinaciji:  
 A. z ATP  
 B. z molekulo prenašalca  
 C. z antagonistom
171. Zdravila, za Parkinsonovo bolezen:  
 A. dopamin  
 B. levodopa  
 C. karbidopa  
 D. nič od naštetega
172. Enterohepatična obtok je proces, ko se  
 A. zdravilo absorbira v jetra  
 B. zdravilo absorbira iz prebavil po izločanju z žolčem  
 C. zdravilo transportira v jetra po izločanju z ledvicami
173. Hormoni v kontraceptivih se delno presnavljajo s konjugacijo. Zaradi enterohepatični obtoka je:  
 A. potrebnih manj hormonov za enako koncentracijo v plazmi  
 B. potrebnih več hormonov za enako koncentracijo v plazmi  
 C. kontraceptiv moramo kombinirati z antibiotikom
174. Ravnotežna (steady state) koncentracija zdravila v plazmi je dosežena po:  
 A.  $1 \times t_{1/2}$   
 B.  $3 \times t_{1/2}$   
 C.  $5 \times t_{1/2}$   
 D.  $7 \times t_{1/2}$   
 E. spreminja se s posameznim zdravilom
175. Katero zdravilo se izloča iz telesa v fiksni količini na časovno enoto (kinetika ničelnega reda)  
 A. teofilin  
 B. streptomycin  
 C. heparin  
 D. fentanil  
 E. fenitoin
176. Steady state je dosežen,



- A. pri dvojnem odmerku se čas do ravnotežja spremeni
- B. ko je količina zdravila zdravila, kio vstopa enaka izločeni količini
- C. pri dvojnem odmerku se čas do ravnotežja ne spremeni

177. Katero zdravilo reagira z inertno snovjo (steklo, plastika):

- A. fenitoin
- B. tetraciklin
- C. paraldehid
- D. piridoksin
- E. izoniazid (INH)

178. Tetraciklin reagira z:

- A. mlekom, kar pospeši njegovo absorpcijo
- B. mlekom tvori netopne kelate in se ne absorbira
- C.  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Al^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ , povečajo absorpcijo tetraciklina
- D.  $Ca$ ,  $Mg$ ,  $Al$ ,  $Fe$  zmanjšajo absorpcijo tetraciklina

179. Živila, ki so bogata s tiraminom so marmelada, rdeče vino, temno pivo, fižol, fige in suho meso:

- A. so inkompatibilna z zaviralci MAO (MAOI)
- B. v kombinaciji z MAOI povzročata tiramin hipertenzivno krizo
- C. preprečijo delovanje MAO v črevesu in jetrih

180. Kompetitivna zdravila

- A. tekmujejo za aktivno mesto na receptorju
- B. preprečijo vezavo substrata
- C. zasedejo aktivno mesto in postanejo aktivni substrat
- D. zavrejo delovanje encima

181. Organofosfati so:

- A. agonisti dopamina
- B. nekompetitivni inhibitorji encima
- C. inhibitorji acetilholinesteraze
- D. kompetitivni antagonist acetilholina

182. Ligand je:

- A. hormon
- B. nevrottransmitor
- C. zdravilo
- D. receptor
- E. molekularintraceličnega prenašalca

183. Antagonist:

- A. je zdravilo, ki ima afiniteto za isti receptor kot agonist
- B. je ireverzibilen
- C. veže se na receptor in povzroči učinek
- D. zmanjša delovanje agonista

184. Pravilna trditev je:

- A. zdravilo spremeni obstoječe fiziološke funkcije
- B. zdravilo ne povzroči nove funkcije v organizmu
- C. zdravilo ne vpliva na normalne funkcije v organizmu
- C.

185. Kokain poveča delovanje kateholaminov z:

- A. blokado sinteze serotonina
- B. inhibicijo sproščanja kateholaminov
- C. z blokiranjem ponovnega privzema Kateholaminov
- D. inhibicijo GABA nevronov

E. inhibicijo NMDA nevronov

**186. Tirozin hidroksilaza pretvarja**

A. tirozin v dopamin

B. triptofan v DOPA

C. holin v acetilholin

D. tiramin v dopamin

E. tirozin v DOPA

**187. Ekstracelične signalne molekule so:**

A. neurotransmitorji

B. hormoni

C. receptorji

D. nič od naštetega

**188. Endokrine signalne molekule (hormoni) delujejo na tarčne celice:**

A. distalno od mesta sinteze v endokrinih žlezah

B. v neposredni bližini

C. ki so v endokrinih žlezah

**189. Katera od naštetih snovi ne prehaja krvno možganske pregrade:**

A. nikotin

B. kofein

C. penicilin

D. fenciklidin I. domperidon

E. MDMA

F. dopamina

G. GABA

H. benzerazid

J. loratadin

**190. Selektivni inhibitorji serotoninskega privzema so:**

A. antidepresanti

B. antiemetiki

C. anksiolitiki

D. nič od naštetega

**191. Kateri od naštetih niso primarni prenašalci:**

A. acetilholin

B. dopamin

C. progesteron

D. glutamat

E. estradiol

F. testosteron

G. serotonin

H. ATP

I. inozitol trifosfat

J. diacilglicerol

**192. Baktericidni antibiotiko so:**

A. Tetraciklini

B. Kloramfenikol

C. Cefalosporini

D. Sulfonamidi

E. Penicilini

**193. Prione uniči:**

- A. avtoklaviranje pri 132oC 60 minut
- B. avtoklaviranje pri 134oC 18 minut
- C. avtoklaviranje pri 121oC
- D. 1M NaOH
- E. 1-2% glutaraldehid

194. Bakteriostatski antibiotiki so:

- A. Tetraciklini
- B. Kloramfenikol
- C. Cefalosporini
- D. Suldfonamidi
- E. Penicilini

195. Ukrepi pri kserostomiji?

- A. parasimpatikomimetiki
- B. parasimpatikolitiki
- C. antihistaminiki
- D. lokalni anestetiki
- E. umetna slina

196. Pri katerih zdravilih je kserostomija neželen stranski učinek?

- A. antihistaminiki H1
- B. diuretiki
- C. benzodiazepini
- D. parasimpatikolitiki
- E. triciklični antidepresivi

197. Zastrupitev s paracetamolom

198. Antidot pri zastrupitvi s paracetamolom

199. Mioza je značilna pri zastrupitvah z

- A. atropin
- B. pilokarpin
- C. insekticidi
- D. amfetamini/ecstasy
- E. fenotiazini

200. Midriaza je značilna pri zastrupitvah z

- A. atropinom
- B. opiat
- C. fenciklidinom (PCP)
- D. kokainom
- E. LSD

201. Antidot pri zastrupitvi z opiat

- A. atropin
- B. nalokson
- C. N-acetilcistein

202. Antidot pri zastrupitvi z metanolom

- A. etilenglikol
- B. metanol
- C. BAL

203. Antidot pri zastrupitvi z benzodiazepini

- A. fizostigmin
- B. deferoksamin
- C. flumazenil

204. Antidot pri zastrupitvah s parationom (insekticid)
- A. kalcijev glukagon
  - B. mleko
  - C. atropin, 2-PAM
205. Antidot pri zastrupitvi z železom
- A. nalorfin
  - B. deferoksamin
  - C. silibin
206. Kronične zastrupitve, pri katerih se obarva koža in/ali dlesni
- A. srebro
  - B. aluminij
  - C. živosrebro
  - D. mangan
  - E. kositer
207. Hiperplazija dlesni je neželeni učinek pri uporabi
- A. glukokortikoidov
  - B. fenitoina
  - C. diazepam
  - D. blokatorjev kalcijevih kanalčkov
208. Zdravil, ki jih nosečnice nikakor smejo jemati imajo oznako:
- A. X
  - A. B
  - B. A
209. Neželeni učinki digitalisa so
- A. midriaza
  - B. driska
  - C. zvišan arterijski tlak
  - D. bigenimus
210. Neželeni učinki nitroglicerina so
- A. toleranca
  - B. hipertenzija
  - C. glavobol
  - D. hipertrofija dlesni

## ODGOVORI

- |          |                 |              |
|----------|-----------------|--------------|
| 11. D    | 58. C           | 105. A, B    |
| 12. A    | 59. C           | 106. B       |
| 13. A, D | 62. B           | 107. C       |
| 14. E    | 63. A, B, C, D, | 108. C       |
| 15. A    | 64. C           | 109. B       |
| 16. B    | 65. B, C        | 110. C       |
| 17. A    | 66. A, B, C, D  | 111. A       |
| 18. A    | 67. A, B, C     | 112. C       |
| 19. B    | 68. B           | 113. A, C    |
| 20. A    | 69. A, B, C     | 114. B       |
| 21. A, D | 70. B           | 115. A       |
| 22. E    | 71. C           | 116. C       |
| 23. C    | 72. B           | 117. B       |
| 24. B    | 73. B           | 118. C       |
| 25. E    | 74. A, B, C, D  | 119. A, B    |
| 26. D    | 75. A           | 120. A       |
| 27. E    | 76. C           | 121. B       |
| 28. B    | 77. A, C        | 122. B, C, D |
| 29. D    | 78. A, B        | 123. A       |
| 30. B    | 79. A, B        | 124. A       |
| 31. D    | 80. B           | 125. A       |
| 32. E    | 81. A           | 126. A       |
| 33. D    | 82. B           | 127. A       |
| 34. B    | 83. C           | 128. B       |
| 35. D    | 84. B           | 129. A, C    |
| 36. D    | 85. A, B, C, D  | 130. B       |
| 39. E    | 86. D           | 131. A, C    |
| 40. A    | 87. A           | 132. B       |
| 41. E    | 88. B           | 133. C       |
| 42. E    | 89. B           | 134. B       |
| 43. D    | 90. B, C        | 135. B       |
| 44. C    | 91. B           | 136. C       |
| 45. D    | 92. B           | 137. D       |
| 46. A    | 93. A, C        | 138. A       |
| 47. C    | 94. A, B, C     | 139. B       |
| 48. B    | 95. A, B        | 140. C       |
| 49. D    | 96. A, B        | 141. D       |
| 50. C    | 97. A, B        | 142. A       |
| 51. B    | 98. A, B, C     | 143. C       |
| 52. A    | 99. D           | 144. C       |
| 53. B    | 100. B          | 145. B       |
| 54. D    | 101. B          | 146. B       |
| 55. D    | 102. C          | 147. B       |
| 56. E    | 103. A, B       | 148. B       |
| 57. B    | 104. A, B       | 149. C       |

150. C  
151. B  
152. B  
153. C  
154. C  
155. A  
156. A  
157. C  
158. C  
159. B  
160. C  
161. E  
162. E  
163. C  
164. C  
165. A  
166. B  
167. A  
168. A, B  
169. B

170. B  
171. B, C  
172. B, C  
173. A  
174. C  
175. A, C, E  
176. B, C  
177. A, C  
178. B, D  
179. A, B  
180. A, B, D  
181. B, C  
182. A, B, C, E  
183. A, D  
184. A, B  
185. C  
186. E  
187. A, B  
188. A  
189. C, F, G, H, I, J

190. A, C  
191. H, I, J  
192. C, E  
193. A, B  
194. A, B, D  
195. A, E  
196. A, B, C, E  
199. B, C  
200. A, D, E  
201. B  
202. B  
203. C  
204. C  
205. B  
206. A, C, E  
207. B, D  
208. A  
209. B, D  
210. A, C

1. VRSTE IN POIMENOVANJE ZDRAVIL.....	2
2. RAZVRSTITEV IN OBLIKE ZDRAVIL.....	2
3. OZNAČEVANJE ZDRAVIL.....	3
4. TRIGONIKI, PARAGRAFIKI.....	3
5. DELOVANJE ZDRAVIL : GLAVNI, STRANSKI IN SEKUNDARNI UČINEK ZDRAVILA.....	3
6. PREHAJANJE ZDRAVIL SKOZI MEMBRANE.....	3
7. PORAZPOREDITEV ZDRAVIL PO TELESU.....	4
8. OBLIKE IN NAČINI DAJANJA ZDRAVIL.....	4
9. ABSORPCIJA IN PORAZDELITEV ZDRAVIL.....	5
10. IZLOČANJE ZDRAVIL; BIOLOŠKI RAZPOLOVNI ČAS.....	6
11. PRESNOVA ZDRAVIL - BIOTRANSFORMACIJA ZDRAVIL, BIOKEMIJSKE REAKCIJE, INDUKCIJA IN INHIBICIJA ENCIMOV.....	6
12. RECEPTORJI IN SILE, KI SO UDELEŽENI PRI VEZAVI ZDRAVIL NANJ.....	6
13. RAZMEREJE MED ODMERKOM/KONCENTRACIJO ZDRAVILA IN UČINKOM NANJ - PRIKAZ.....	7
14. TEORIJE RECEPTORJEV.....	7
15. AGONISTI : ANTAGONISTI; vrste in značilnosti antagonizma.....	8
16. MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL: ANTAGONIZEM/SINERGIZEM.....	9
17. TERAPEVSKI INDEKS - TERAPEVSKO OKNO, VARNOSTNI ROB ZDRAVILA.....	9
18. BIOLOŠKA UPORABNOST ZDRAVILA IN AUC ZDRAVILA, VOLUMEN PORAZDELITVE.....	9
19. ODMERKI ZDRAVIL, AKOMULACIJA ZDRAVIL.....	10
20. TAHIFILAKSIJA, TOLERANCA.....	10
21. ALERGIJA NA ZDRAVILA.....	10
22. SAMOZDRAVLJENJE, OTC PRIPRAVKI, PLACEBO UČINEK, HOMEOPATIJA.....	11
23. ZLORABA ZDRAVIL, ZASVOJENOST, DOPING.....	12
24. UVAJANJE NOVIH ZDRAVIL, PREIZKUŠANJE ZDRAVIL, FAZE KLINIČNEGA PREIZKUŠANJA.....	12
25. DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA DELOVANJE ZDRAVIL.....	13
26. TERATOGENOST, MUTAGENOST, KANCEROGENOST ZDRAVIL.....	13
27. ANTISEPTIKI IN DEZINFICIENSI : UPORABA, MEHANIZMI DELOVANJA, UČINKOVITOST.....	14
28. UROANTISEPTIKI.....	15
29. VRSTE STERILIZACIJE, DEZINFEKCIJA POVRŠIN, INSTRUMENTOV, IZLOČKOV.....	15
30. OSNOVNI MEHANIZMI DELOVANJA PROTIMIKROBNIH SNOVI.....	16
31. MEHANIZMI ODPORNOSTI BAKTERIJ NA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA - MRSA.....	16
32. NAJPOGOSTEJŠI STRANSKI/NEŽELENI UČINKI ANTIMIKROBNIH SNOVI.....	17
33. BAKTERICIDNOST, BOKTERIOSTATIČNOST; MIK, MBK.....	18
34. SULFONAMIDI IN TRJMETROPIN - spekter, mehanizem delovanja, uporaba.....	18
35. PENICILINI.....	19
36. CEFALOSPORINI.....	19
37. KLORAMFENIKOL; SINDROM SIVIH OTROK.....	20
38. TETRACIKLINI IN AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTIKI.....	20
39. MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI.....	21
40. TUBERKULOSTATIKI.....	22
41. FUNGICIDI; LOKALNI, SISTEMSKI.....	22
42. PROTIVIRUSNA ZDRAVILA.....	23
43. ANTIMALARIKI.....	24
44. AMEBICIDI.....	25

45. ANTIHELMINTIKI .....	25
46. NEVROTRANSMITORJI IN RECEPTORJI V VEGETATIVNEM, SOMATSKEM IN CŽ .....	25
47. UČINKI SIMPATIKA NA POSAMEZNIH ORGANIH .....	27
48. UČINKI PARASIMPATIKA NA POSAMEZNIH ORGANIH .....	28
49. SIMTEZA IN RAZGRADNJA ACETILHOLINA (Ach) IN NORADRENALINA (NA) .....	28
50. PARASIMPATIKOMIMETIKI, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA .....	29
51. PARASIMPATIKOLITIKI, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA .....	29
52. ZAVIRALCI GANGLIJSKEGA PRENOSA .....	29
53. ZAVIRALCI NEVROMIŠIČNEGA PRENOSA, MUSKULOPLGIKI .....	30
54. SIMPATIKOMIMETIKI, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA .....	30
55. SIMPATIKOLITIKI, MEHANIZEM DELOVANJA IN UPORABA .....	31
56. SKUPINE ANTIHIPERTENZIVOV .....	31
57. DIURETIKI .....	32
58. ZDRAVILA PROTI ANGINI PEKTORIS .....	33
59. KARDIOTONIČNI GLIKOZIDI: SKUPINE, MEHANIZMI DELOVANJA .....	33
60. ANTIARITMIKI: SKUPINE, UPORABA, MEHANIZMI DELOVANJA .....	33
61. PSIHOFARMAKI .....	34
62. ANKSIOLITIKI .....	34
63. USPAVALA IN POMIRJEVALA .....	35
64. ANTIPSIHOTIKI .....	36
65. ANTIDEPRESIVI .....	36
66. SPLOŠNI ANESTETIKI .....	36
67. STADIJI IN NIVOJI ETERSKE ANESTEZIJE .....	37
68. LOKALNI ANESTETIKI: MEHANIZEM DELOVANJA, SKUPINE, UPORABA .....	37
69. ANTIPILEPTIKI: SKUPINE, MEHANIZEM DELOVANJA, UPORABA .....	38
70. ANTI-PARKINSONIKI .....	39
71. OPIATI IN OPIOIDI .....	40
72. SNOVI, KI POVZROČAJO ZASVOJENOST .....	41
73. ANTIPIRETIČNI ANALGETIKI .....	42
74. ZDRAVILA PROTI GIHTU-PUTIKI .....	43
75. HISTAMIN, UČINKOVANJE, RECEPTORJI, ANTAGONISTI, NJHOVA UPORABA .....	43
76. ANTIASMATIKI; SKUPINE, MEHANIZMI DELOVANJA .....	43
77. ZDRAVILA, KI ZMANJŠAJO IZLOČANJE ŽELODČNE KISLINE .....	44
78. ANTACIDI .....	45
79. EMETIKI IN ANTIEMETIKI .....	45
80. ODVAJALA .....	45
81. RAZVRSTITEV IN MECHANIZEM DELOVANJA CITOSTATIKOV .....	45
82. OSNOVNI PRINCIPJI KONTRACEPCIJE .....	46
83. ZDRAVILA, KI SO NEVARNA V NOSEČNOSTI .....	47
84. OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA ZASTRUPITEV .....	48
85. SPECIFIČNI IN NESPECIFIČNI ANTIDOTI .....	49
86. ZASTRUPITVE Z PARACETAMOLOM; ZNAKI, UKREPI .....	49
87. ZASTRUPITEV Z ATROPINOM .....	49
88. ZASTRUPITEV Z ETILENGLIKOLOM .....	49
89. OGLJIKOV MONOKSID .....	50
90. ZASTRUPITEV Z CIANIDOM .....	50



91. ZASTRUPITVE Z ŽIVIM SREBROM .....	50
92. ZASTRUPITEV Z FE .....	50
93. ZASTRUPITEV Z ALUMINIJEM .....	51
94. ZASTRUPITVE Z ZLATOM - Au.....	51
95. ZASTRUPITVE Z ARZENOM.....	51
96. ZASTRUPITEV Z TALIJEM .....	51
97. ZASTRUPITEV Z INSEKTICIDI .....	51
98. ZASTRUPITEV S SALICILATI .....	52
100. ZASTRUPITEV S KARDIOTONIČNIMI GLIKOZIDI IN MEDICINSKI UKREPI.....	52
102. DOPING IN ZDRAVILA, KI SE ZLOABLJAJO VŠPORTU (doping).....	52
103. SAMOZDRAVLJENJE IN HOMEOPATIJA: PRINCIP.....	54