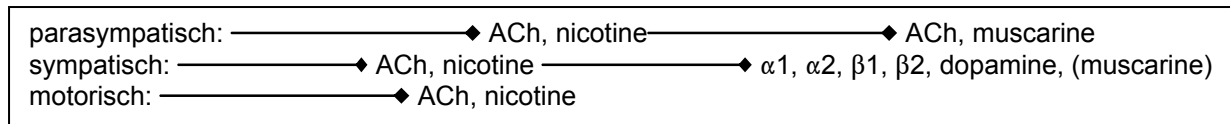


## Farmaca in verband met het autonoom zenuwstelsel



### Geneesmiddelen i.v.m. cholinerge transmissie

parasymp	hart:	↓hartritme, ↓BD (↓geleiding → bradycardie)
	bloedvaten:	VD (als parasympatisch geïnnerveerd, indirect door ↑NO)
	longweefsel:	BrC, ↑secretie
	GI-kanaal:	↑secretie, ↑peristaltiek, ↓sfinctertonus, ↑speekselproductie
	blaas:	↓sfinctertonus + contractie detrusorspier → mictio
	oog:	miosis (↓oogdruk), accommodatie voor dichtbij, ↑traanproductie

### Muscarine agonisten = parasympathicomimetica

- selectieve stimulatie muscarinereceptoren.
- BW: bradycardie, hypotensie, darmkrampen, braken, bronchospasmen, speeksel- en tranenvloed, zweten.
- \* (acetylcholine: onbruikbaar als GM, musc>nic).
- \* carbachol, methacholine, bethanechol (Muscarine®): bij blaas- en darmtonie, lage orale absorptie, geen CZS concentraties.
- \* pilocarpine: bij glaucoom, analoog ACh, kan door conjunctivale membraan, geeft miosis.

### Muscarine antagonisten = parasympathicolitica, anticholinergica

- competitief antagonisme muscarinereceptoren (niet-selectief) → ACh kan er niet bij.
- effect: ↑hartritme, geen BDwijziging, (excitatie met rusteloosheid en desoriëntatie).
- bij: anesthesie (voorkomt bradycardie, na operatie SVst door ↓peristaltiek en ↓secretie), (darmspasmen), (Ho: Parkinson, Alzheimer, reisziekte, astma), oftalmoscopie (mydriasis), bradycardie, intoxicaties (organofosfaten, carbamaatesters, paddenstoelen).
- BW: ↓zweet, ↓speeksel; mydriasis, tachycardie; ↓peristaltiek en tonus GIT; ↓maagsecretie, excitatie; urineretentie; ↑oogdruk, accommodatiestoornissen.
- \* atropine (hyoscyamine): vnl. hart, GIT, bronchiaalspijeren; excitatie→depressie; bij premedicatie, intoxicatie.
- \* (scopolamine (hyoscine)).
- \* glycopyrrolaat: premedicatie, BrD KHD (via aerosol); vnl. antimuscarine, minder tachycardie dan atropine & langere werkingsduur, minder neveneffecten thv. CZS; ↓secretie maag (→ ↓reflux), ↓secretie AHS.
- \* butylscopolamine (Buscopan Compositum®, icm. dipyron (pyrazolonderivaat = NSAID), DGK): bij GI spasmen, spasmen galwegen, spasmen UGT; farmacologische waarde?, vervangen door NSAID's.

### Cholinesterase inhibitoren

- acetylcholinesterase: synaptisch; butyrylcholinesterase: organen, minder specifiek; worden reversiebel geremd doordat inhibitor bindt op acetyl-plaats → hydrolyse trager → ↑[ACh] tgv. vertraagde afbraak. Organofosfaten remmen irreversiebel tgv. fosforylatie → bradycardie, spierzwakte, AHst, centrale depressie.
- effect parasympathicomimetisch: ↑activiteit ACh 1) thv. postggl parasympatische eindsynaps (muscarinerec.) → bradycardie, ↑secretie, BrC, ↑darmperistaltiek, ↓oogdruk, miosis (bij hoge doses blokkade autonome ggl → complexe sn); 2) ↑chromaffine cellen (bijnier) → ↑catecholamines; 3) thv. neuromusculaire junctie (nicotinerec.) → ↑spiercontractie (bij hoge doses depolarisatieblok → spierzwakte); 4) thv. CZS (fysostigmine door BHB) → excitatie (evt. convulsies)→depressie.
- bij: neuromusculaire blokkade door niet-depolariserende blokkers, glaucoom (BW: lens vertroebeling), myasthenia gravis (=↓nicotinerec.→↓AHsp).
- \* neostigmine, pyridostigmine, fysostigmine/eserine, (organofosfaten)

### Neuro-musculaire blokkers

- competitief antagonisme ACh voor nicotinerec. thv. neuromusculaire eindplaat → spierrelaxatie, géén anesthesie en analgesie.

Niet-depolariserende blokkers = antagonisten

- echte competitieve antagonisten (curarisantia), geen intrinsieke activiteit;  $\uparrow$  stabilisatie poriën, sluiting  $\text{Na}^+$ -kanalen  $\rightarrow$  geen AP; paralyse: aangezicht en kauwsp, neksp, onderste deel ledematen, bovenste deel ledematen, buiksp, ICsp en diafragma ( $\rightarrow$  actief beademen).
- effect: onmogelijkheid spiercontractie.
- bij: anesthesie en intensieve zorgen, geïnduceerde coma, fractuurreductie.
- \* gallamine, pancuronium, tubocurarine (curare, T61), atracurium.
- antagonisten: ACh, cholinesterase remmers, depolariserende blokkers fase I.

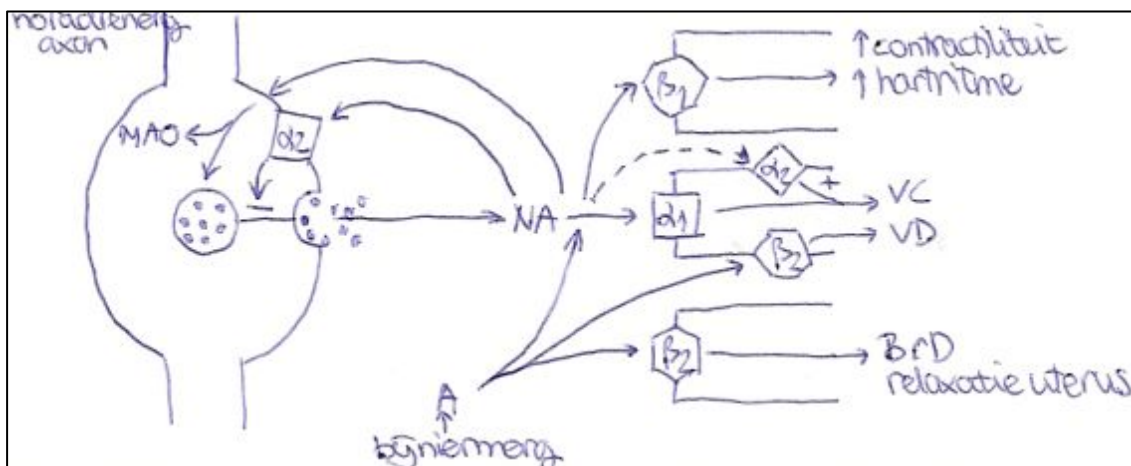
Depolariserende blokkers

- agonisten, blijvende depolariseerders, wel intrinsieke activiteit; paralyse: nek en ledematen, aangezicht en kauwspieren.
- fase I: opening  $\text{Na}^+$ -kanalen  $\rightarrow$  depolarisatie  $\rightarrow$  contractie, trage afbraak depolariserende blokkers  $\rightarrow$  receptor ongevoelig voor ACh (desensitisatie)  $\rightarrow$  slappe paralyse; synergisme ACh, cholinesterase remmers.
- fase II: onvolledige repolarisatie  $\rightarrow$  membraan desensitisatie en  $\text{Na}^+$ -kanalen blijven gesloten  $\rightarrow$  "blijvende" paralyse; antagonisme ACh, cholinest remmers.
- effect: spiercontracties  $\rightarrow$  verslapping dgsp  $\rightarrow$  paralyse.
- \* succinylcholine (verzekeringsovername: euthanasie Eq maar snel afgebroken  $\rightarrow$  lijkt natuurlijke dood), decamethonium (geen DGK preparaten).
- interacties: niet-depolariserende en depolariserende onderling, cholinesterase remmers, algemene anestetica ( $\downarrow$  gevoeligheid neuromusculaire eindplaat,  $\uparrow$  spierdoorbloeding,  $\downarrow$  ACh vrijzetting  $\rightarrow$  lagere dosis blokker nodig), aminoglycoside AB ( $\downarrow$  ACh uitstorting  $\rightarrow$  blokkers versterkt), lokale anestetica (synergisme blokkering  $\text{Na}^+$ -kanalen), adrenaline & efedrine ( $\uparrow$  werking ACh).

Geneesmiddelen i.v.m. noradrenerge transmissie

sympaticus	hart:	$\uparrow$ BD, $\uparrow$ contractiekracht, $\uparrow$ hartritme
	long:	BrD
	spier:	$\uparrow$ bloedvloeï, glycogenolyse
	SVS:	$\downarrow$ peristaltiek, $\uparrow$ sfinctertonus, $\downarrow$ bloedvloeï, $\downarrow$ speekselproductie
	lever:	glycogenolyse, $\uparrow$ glucose
	vet:	lipolyse (afbraak reserves), $\uparrow$ FFA
	blaas:	$\uparrow$ sfinctertonus, $\downarrow$ detrusorspier
	CZS:	$\uparrow$ alertheid
oog:	mydriasis (pupildilatatie)	

- $\alpha 1$ : postsynaptisch (BV, milt, nier, huid) NA excitatorisch VC,  $\uparrow$ BD  
 $G_x \rightarrow \text{DAG, IP}_3$
- $\alpha 2$ : pre-synaptisch (CZS + perifeer (autonoom)) inhibitorisch  $\downarrow \text{NA} \rightarrow \text{VD}$   
 $G_i \rightarrow \downarrow \text{cAMP, } \downarrow \text{Ca}^{2+}\text{-influx, } \downarrow \text{K}^+\text{-efflux} \rightarrow \text{hyperpolarisatie}$
- extra-synaptisch (perifeer) A excitatorisch VC
- $\beta 1$ : postsynaptisch (hart) excitatorisch  $\uparrow$ ritme,  $\uparrow$ contractiekracht  
 $G_s \rightarrow \uparrow \text{cAMP, } \uparrow \text{Ca}^{2+}\text{-influx} \rightarrow \uparrow \text{inotrop effect hart- en dgsp}$
- $\beta 2$ : postsynaptisch (BV, (GIT), bronchen, uterus) inhibitorisch BrD, VD  
 $G_s \rightarrow \uparrow \text{cAMP} \rightarrow \text{inactivatie myosine light chain kinase} \rightarrow \text{spierrelaxatie}$
- $\beta 3$ : vetweefsel NA>A



### Neurotransmitters = catecholamines

- \* adrenaline (epinefrine), noradrenaline (norepinefrine), dopamine
- tyrosine → DOPA → dopamine → NA → A.
- \* ( $\alpha$ -methyldopa: effect synthese: remming enzymen, vorming valse transmitter → sympaticolytisch).
- \* (reserpine: effect opstapeling: belemmering heropbouw in granules, ↑afbraak door MAO → ↑NA, ↓terugopname → ↑exposure → ↑activiteit, later sedatief).
- \* (bretylum, guanethidine: effect vrijzetting: ↓NA uitstorting (sympaticolytisch)).
- \* tyramine, amfetamine, efedrine: effect vrijzetting: indirecte sympaticomimetica, ↑NA vrijzetting → euforie, ↑prestatie, ↑leren; → depletie → tachyfyxie.
- \* (isoprenaline: effect opname: uptake I neuronaal (NA>A>iso), uptake II in glsp, hartsp, endotheel, gevolgd door COMT (A>NA>iso)).
- afbraak door MAO (mono amino oxidase, intraneuraal) of COMT (catechol-O-methyltransferase, extraneuraal) → vanilline mandelzuur → urine. Inhibitoren → sympaticomimetisch effect (↑NA).

### Agonisten van de adrenoreceptoren

- bij: shock (NA →  $\alpha$ 1 → ↑BD; traag IV), hypotensie (etylefrine → ↑BD, minder krachtig, langer dan NA), neus-decongestivum & mydriaticum (fenylefrine, efedrine), lokale anesthesie (icm. A/NA → VC)

#### Niet-selectieve $\alpha$ en $\beta$ agonisten

- stimulatie beide types receptoren maar in verschillende mate.
- effect: hart: vnl.  $\beta$ 1 (NA eerst  $\alpha$ 1 → VC → ↑BD → vagusstimulatie via baroreceptoren → ↑ACh → muscarinerec. → bradycardie & ↓AV-geleiding), tachycardie, ↑prikkelgeleiding, ↑prikkelbaarheid, ↑contractiekracht, ↓nut-effect (geleverde mechanische arbeid / gebruikte chemische energie) → E-behoefte hart stijgt sneller → neemt nog meer af bij hartinsufficiëntie oiv. catecholamines → degeneratie hartsp → longoedeem, uitputting, fataal. Vasculair: NA (vnl.  $\alpha$ ) → VC → ↑systolische & diastolische BD & middendruk; A ( $\alpha$  en  $\beta$ ) → lage dosis vnl.  $\beta$ 2 → VD → ↑systBD, ↓diastBD, lichte stijging middendruk, hoge dosis  $\alpha$  → VC (VD in coronairen) → ↑syst & diastBD.
- \* noradrenaline: vnl.  $\alpha$ 1 en  $\alpha$ 2 (presynaptisch)
- \* adrenaline: vnl.  $\beta$ 1 en  $\beta$ 2.

#### Niet-selectieve $\beta$ agonisten

- stimulatie  $\beta$ 1 en  $\beta$ 2.
- \* isoprenaline: ↑inotroop & chronotroop, ↓perifere weerstand → ↓BD; bij: hartblokkade.
- \* dobutamine: ↑inotroop & chronotroop, geringe ↓perifere weerstand (zwakkere  $\beta$ 2 activiteit); bij: acute fase shock, acute myocardinsufficiëntie.

#### $\beta$ 2 selectieve agonisten

- \* (humaan: selectieve stimulatie  $\beta$ 2 receptoren (bronchiaal) → relaxatie glsp; bij: astma bronchiale; fenoterol, salbutamol (Ventolin®, ook KHD), terbutaline, orciprenaline).
- \* DGK: clenbuterol (Ventipulmin®, bronchiaal, niet bij voedselproducerende dieren ivm.  $\beta$ 3 activiteit (vetmesting) → na opname door consument tachycardie via  $\beta$ 1; Planipart®, uterus → relaxatie myometrium (tocolyticum), enkel fokdieren; bij: premature arbeid), (isoxsuprine (Duvadilan®, antagonist met stimulerende eigenschappen, bij: Eq laminitis & hoefkatrol, uit de handel)).
- \* etylefrine (Effortil®), fenylefrine, efedrine.

### Antagonisten van de adrenoreceptoren

#### Niet-selectieve $\alpha$ 1+2 antagonisten

- blokkering  $\alpha$ 1+2 receptoren.
- effect: ↓BD (VD) met reflexe tachycardie via baroreceptoren door antagonistische blokkade presynaptische  $\alpha$ 2 receptoren → ↑NA vrijzetting.
- bij: tegengaan  $\alpha$ 2 agonisten (afbreken anesthesie).
- \* fenoxylbenzamine, fentolamine, tolazine.

( $\alpha$ 1 selectieve antagonisten) – niet in DGK

#### $\alpha_2$ selectieve antagonisten

- selectieve blokkade  $\alpha_2$  receptoren.
- effect:  $\uparrow$ NA vrijstelling (soms sympaticomimetische effecten), VD en  $\downarrow$ BD (door blokkade post-(extra-)synaptische  $\alpha_2$ )
- bij: antagonisme  $\alpha_2$  sedativa (agonisten, bv. Domitor)  
\* yohimbine, atipamezole, idazoxan

#### $\beta$ antagonisten (blokkers)

- cardiaal:  $\downarrow$ chronotroop & inotroop ( $\beta_1$  blokkade),  $\downarrow$ prikkelgeleiding en prikkelbaarheid ( $\downarrow$ hartritme),  $\downarrow$ myocardiale  $O_2$  consumptie & minder E nodig  $\rightarrow$   $\uparrow$ nuteffect (ook: digoxine,  $\rightarrow$  A/NA),  $\downarrow$ reninevrijstelling juxtaglomerulair apparaat  $\rightarrow$   $\downarrow$ BD, bijkomend membraan stabilisatie door  $\downarrow$ Na<sup>+</sup>-permeabiliteit  $\rightarrow$   $\downarrow$ hartgeleiding (kinidine effect =  $\uparrow$ refractaire periode). Bronchiaal (post-synaptisch): weinig kans BrC ( $\beta_1$  antagonist vrij specifiek). Vasculair: postsynaptische  $\beta_2$  blokkade  $\rightarrow$   $\downarrow$ VD, versterkt door hartdebit daling.  $\downarrow$ Hartdebit, hartarbeid en  $O_2$  gebruik bescherming hart tegen hoge catecholamine uitstorting  $\rightarrow$   $\uparrow$ nuteffect.
- BW: hartdecompensatie (te sterke  $\downarrow$ hartritme in rust) bij  $\beta_1$  volle agonisten.
- bij: hypertensie, angina pectoris, myocard infarct, hartaritmieën, angsttoestanden (tremor, palpities), essentiële tremor (idiopatisch).
- niet bij: astma en spastische bronchitis (partiële antagonist gebruiken), hartinsufficiëntie, geleidingsblok.
- \* (humaan: atenolol, propranolol, oxprenolol, pindolol).
- \* DGK: carazolol (Suacron); bij: preventie tachycardie Su; wachttijd beperkt.

## Farmaca met een invloed op het centrale zenuwstelsel

### Noradrenerg systeem

- gemoedsgesteldheid, bewustzijn & waakzaamheid, BD, neuro-endocriene regeling.
- $\alpha_2$  belangrijkste receptor, bijna altijd inhibitorisch.
- effect: centraal: sedatie & analgesie (onderdrukking locus cereleus); perifeer: post-synaptische  $\alpha_2 \rightarrow$  VC  $\rightarrow$  baroreceptoren reflex via vagus  $\rightarrow$  VMC  $\rightarrow$  hypotensie, bradycardie.

### Dopaminerg systeem

- dopamine precursor NA, maar omzetting in sommige neuronen geblokkeerd.
- D1 receptor:  $\uparrow$ adenylaats cyclase  $\rightarrow$   $\uparrow$ cAMP, postsynaptische inhibitie. D2 receptor: pre- en postsynaptische inhibitie,  $\downarrow$ cAMP, neuroleptica antagonist.
- effect:  
motorisch: extrapyramidale stoornissen bij tekort dopamine/overdosering D2 antagonisten.  
gedrag: hyperactiviteit, schizofrenie bij teveel dopamine, bv. apomorfine (agonist), wekamines (indirecte agonist  $\rightarrow$   $\downarrow$ afbraak dopamine, terugopname stilgelegd  $\rightarrow$   $\uparrow$ [D]).  
neuro-endocrien: dopamine = prolactine release inhibiting factor (PRIF)  $\rightarrow$  bij teveel D  $\rightarrow$   $\downarrow$ vrijzetting prolactine (tx nerveuze lactatie, BW centraal braken); bij toediening antagonist D  $\rightarrow$   $\uparrow$ prolactine  $\rightarrow$   $\downarrow$ D  $\rightarrow$   $\downarrow$ PRIF  $\rightarrow$   $\uparrow$ prolactine (BW nerveuze lactatie). Andere hormonen:  $\uparrow$ vrijzetting bij toename centrale [D].  
chemo-receptor trigger zone (CRTZ): stimulatie braakcentrum door D (agonisten, bv. apomorfine, geen analgetisch effect, ook: stereotiep gedrag dravers  $\rightarrow$  in draf blijven)  $\rightarrow$  centraal braken,  $\downarrow$ braken na toedienen antagonist (neuroleptica, bv. bij chemotx).

### Serotoninerig systeem

- serotonine = 5HT, ook perifere werking, tryptofaan precursor. Complexe rol, pre- & postsynaptische inwerking met verschillend effect. Slaap, waakzaamheid, humeur,  $\uparrow$ motoriek,  $\uparrow$ pijngeleiding,  $\downarrow$ uitstorting endocriene gonadotropines, lichaamsT<sup>o</sup>, hallucinaties, gedrag (depressies), controle gevoelstransmissie, slaap, braken, verzadigingsgevoel.
- \* buspirone (agonist): stimulant 5HT<sub>1A</sub>rec  $\rightarrow$   $\downarrow$ act. neuron  $\rightarrow$   $\downarrow$ angst, weinig gebruikt.
- \* fluoxetine (Prozac): bij verlatingsangst, agressiviteit.
- \* paroxetine (Seroxat): antidepressiva, verhinderen 5HT re-uptake  $\rightarrow$   $\uparrow$ [5HT].

### Cholinerg systeem

- werking nog niet goed gekend, betrokken bij ontwaken, leerproces, korte geheugen. GM cholinerg systeem autonoom ZS niet door BHB, derivaten soms wel.

### Inhiberende aminozuren

- glycine: ionofore kanalen (RM, hersenstam)  $\uparrow$ Cl<sup>-</sup>-influx  $\rightarrow$  hyperpolarisatie, vnl. op dgsp inhiberend effect; rol coördinatie, houding, AH, beweging. Aangrijpingsplaats allosterische antagonist strychnine (convulsies, excitatie)  $\rightarrow$  transformatie receptor  $\rightarrow$  glycine kan niet meer binden  $\rightarrow$  Cl<sup>-</sup>kanaal dicht  $\rightarrow$   $\downarrow$ drempel excitatie  $\rightarrow$  spierspasmen, excitaties, convulsies.
- $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA): in cortex, cerebellum, mesencephalon, in korte interneuronen  $\rightarrow$  inhiberende werking, effect op centrale coördinatie prikkelbaarheid, motorische en autonome functies.
- \* benzodiazepines (minor tranquillizers, bv. Diazepam): allosterische agonisten GABA-receptor  $\rightarrow$  transformatie  $\rightarrow$  Cl<sup>-</sup>kanaal meer open & GABA langer aanwezig  $\rightarrow$  meer Cl<sup>-</sup> doorstroom  $\rightarrow$  hyperpolarisatie  $\rightarrow$  relaxatie.
- \* Competitieve antagonisten (flumazil): binden op beide vormen.
- \* Omgekeerde agonisten ( $\beta$ -CCE): opponente werking, verwekt angst en convulsies (geen openen Cl<sup>-</sup>kanaal), configuratie ongevoelig voor GABA.
- \* barbituraten (hypnotica): specifieke bindingsplaatsen, versterkend effect GABA werking, minder selectief dan benzodiazepines, verlengen duur opening ionofore kanaal  $\rightarrow$  versterkte hyperpolarisatie  $\rightarrow$  relaxatie.

### Psychotrope farmaca

#### Psycholeptica

##### Neuroleptica (/major tranquilizers)

- antagonisten centrale D<sub>2</sub>rec  $\rightarrow$  antidopaminerg. Butyrofenonen en feno-thiazines werken ook in op andere rec. D<sub>2</sub>rec thv. limbisch systeem (anti-psychotisch), extrapyramidale systeem (D tegenhanger ACh), hypothalamo-hypofysaire as ( $\downarrow$ prolactine), CRTZ (braken).
- effect: antipsychotisch: onverschilligheid voor en onderdrukking van waanbeelden, agressiviteit onderdrukt, apathisch,  $\downarrow$ initiatieven, onderdrukking geconditioneerde reflexen, sedatie & slaperigheid (anti-noradrenerg). Extrapyridaalaal: beven, spierstijfheid, tardieve dyskinesie (als chronisch gebruik). Endocrien: hyperprolactinemie,  $\downarrow$ ACTH,  $\downarrow$ endogene cortisol, problemen bijnier. Anti-emetisch:  $\downarrow$ nervositeit en  $\downarrow$ centraal braken.
- bij veelvuldig gebruik:  $\uparrow$ D synthese (tolerantie), gedeeltelijke  $\uparrow$ afbraak D,  $\uparrow$ D<sub>2</sub>rec (upregulatie)  $\rightarrow$  retard effect, nodig om dosis op te drijven.
- hogere doses (vnl. anti-noradrenergisch): hypothermie door uitschakelen thermoregulatiecentrum & compensatoire spierrillingen, perifere VD ( $\alpha$ -lytisch effect), onderdrukken VMC  $\rightarrow$  orthostatische hypotensie; neuro-vegetatief  $\rightarrow$  reflectorische BDregulatie uitgeschakeld, opstapeling RBC milt  $\rightarrow$  anemische hypoxie (slecht bij shock); parasymphaticolytisch door blokkering musc.rec.
- BW: extra-pyramidale effecten, remming hypothalamus (blokkering ovulatie, daling ACTH-secretie  $\rightarrow$   $\downarrow$ cortisol,  $\uparrow$ prolactine), allergische verschijnselen (icterus, agranulocytose, dermatosen (feno-thiazinen)), cardiovasculair ( $\downarrow$ BD, anti-aritmische activiteit ( $\rightarrow$  als premedicatie tegen verhoogde catecholamine-werking)).
- bij: sedatie, centraal braken, anesthesie (bij Ca/Eq icm. anti-histaminicum of analgeticum tegen paradoxe reacties), neuroleptanalgesie (butyrofenonen).
- interacties: catecholamines (vnl. A:  $\beta$ 2 effect versterkt  $\alpha$ -lytisch effect neuroleptica), lokale anesthetica (hypotensie versterkt), hypovolemische shock.

##### Major tranquilizers

- effect: sedatie, versuffing, onverschillig, géén hypnose/ slaap. Beïnvloeden neurologische & centraal vegetatieve functies CZS.
- Specifieke: antidopaminerg (anti-psychotisch) $\rightarrow$ antinoradrenerg (blokkering  $\alpha$ 1 CZS  $\rightarrow$  sedatie) $\rightarrow$ autonome adrenergische centra (cardiovasculaire BW); onderdrukken motorische act., anti-psychotische werking.
- Sedatieve: antinoradrenerg (motorische act. stilgelegd) $\rightarrow$ antidopaminerg (effect autonoom CZS); vnl. kalmerend.
- \* Butyrofenonen (specifieke): haloperidol (bij: licht psychotisch gedrag, beginnende dementie, anti-emetisch, vnl. Ca), fluanisone (neuroleptanalgesie KHD icm. fentanyl), doperidol (neuroleptanalgesie icm. fentanyl), azoperone (GHD, sterke psycho-motorische onderdrukking, geen AHdepressie).

\* Fenothiazines: piperazine fenothiazine (specifieke), alifatische fenothiazinen (sedatieve): chloorpromazine (sedatie, anti-emetisch, paradoxo reacties, geen MRL), promazine (minder neveneffecten, pre-anestheticum Su), acetylpromazine (ACP, enige voor DGK, meer sedatief, Eq gevaar ataxie en penisrelaxatie, Su sedatie, soms icm. etorfine (neuroleptanalgesie)), trimeprazine (licht sedatief, anti-pruritisch, anti-tussief, anti-histamine).

Dopamine agonisten:

- bij: hyperprolactinemie.

- ↓prolactinesecretie door PIF = dopamine, via D<sub>2</sub>rec.

\* bromocriptine: BW nausea, braken, depressie; bij: hypofyse afh. hyperadrenocorticimie, schijnvrucht.

\* cabergoline: verlengde activiteit.

Minor tranquilizers = ataractica

- uitsluitend angstdempende werking (anxiolytisch). Potentialisatie effect GABA thv. GABA receptoren.

- effect: anxiolytisch, sufheid (sedatie, inductie slaap, ↓activiteit, bv. als premedicatie), anti-epileptisch, spierrelaxatie.

\* Benzodiazepines: geen direct GABA-mimetisch effect, maar stimuleren GABA release en onderdrukken heropname; chloordiazepoxide (beperkte sufheid), diazepam (Valium, sedatie, angst, status epilepticus), midazolam (Dormicum, inductie anesthesie, premedicatie), zolazepam (spierrelaxatie), clonazepam (Rivotril, epilepsie).

- bij: sedatie & angsttoestanden, premedicatie, inductie, epilepsie, spierspanningen of spasticiteit.

- BW: te sterke sedatie, incoördinatie, anti-cholinerg, tolerantie bij chronisch gebruik.

α<sub>2</sub> agonisten = adrenerge sedativa

- auto-inhibitorische feedback → ↓NA vrijstelling. Pre-synaptische α<sub>2</sub>: steeds inhibitorisch. Post-(extra-)synaptische: perifeer excitatorisch (vnl. A) ↔ centraal inhibitorisch (ook NA).

- effect: sedatief en analgetisch.

Centraal: niet-selectieve α<sub>2</sub>/α<sub>1</sub> agonisten toch meer α<sub>2</sub>; selectieve α<sub>2</sub> agonist opgedeeld in totale agonist en partiële agonist. Totale agonist: anxiolytisch – diepe sedatie en analgesie – hypnose – anesthesie, bijkomend onderdrukking visuele stimuli en viscerale pijnen. Partiële agonist: alleen diepe sedatie, geen anesthesie, bijkomend onderdrukking auditieve stimuli (niet visuele) en oppervlakkige pijnen (niet viscerale).

Cardiovasculair: ↓BD, bradycardie (α<sub>1</sub>/α<sub>2</sub> en volle agonist).

Analgesie: centrale en spinale oorsprong, bezetting α<sub>2</sub>-postsyn. rec. thv. locus ceruleus en dorsale hoorn → noradrenerge baan → ↓transmissie dorsale hoorn → analgesie. Via “α<sub>2</sub>-μ-receptor”.

Pre-anestheticum: potentialiseren inhalatie/IV anesthetica, ↑hypnose & ↑analgesie → ↓anesthetica nodig → snellere recovery, minder AHdepressie.

\* xylazine (Rompun): sedatie en analgesie (morfine-achtige werking, maar nalorfine werkt niet omdat het niet direct op μ-rec werkt maar op α<sub>2</sub>-μ-rec.); sterk analgetisch, sedatief & hypnotisch, geringe α<sub>1</sub>-activiteit, centraal spierrelaxerend, ↓BD (eerst ↑BD), ↓secretie GIT, ↑speeksel, ↑braakcentrum, bradycardie, AV-blok 2<sup>e</sup> graad (Eq). Bij: onderzoek, behandeling, korte operationele ingreep (icm. lokaal anestheticum, narcotica, ketamine), emeticum (Fe) bij bv. vergiftiging. BW: AHdepressie, diarree & braken, ↓LT, vervroegde partus, ↓darm(-/pens)motiliteit, bradycardie. Antidoot: yohimbine, tolazoline.

\* detomidine (Domosedan): niet selectieve met belangrijke α<sub>1</sub>-activiteit, sedatie, analgesie (ook visceraal), spierrelaxatie, anesthesie (icm. ketamine of gajacolglycerine-ether), bradycardie, hartgeleidingsst., IM minder analgesie en minder cardio-vasculaire neveneffecten, IV snelle sedatie en analgesie en intense ataxie, cardio-vasculaire collaps (icm. sulfatrim AB), ↑diurese, hyperglycemie.

\* romifidine (Sedivet): als detomidine, minder analgesie en ataxie (perifere stimulatie α<sub>1</sub>-rec.). Bij: premedicatie, kleine chirurgische ingrepen.

- \* medetomidine (Domitor): zeer selectieve  $\alpha_2$ , enkel KHD. Sedatief, spier-relaxerend, analgesie, bradycardie, braken,  $\downarrow$  motiliteit GIT. Antidoot: atipamezol (Antisedan®). Bij: kleine chirurgische ingrepen, sedatie.
  - \* dexmedetomidine (Dexdomitor): zeer hoge affiniteit  $\alpha_2$  rec., minder cardiale neveneffecten, hogere activiteit.
- Selectiviteit  $\alpha_2$ -rec.: dexmedetomidine > medetomidine > detomidine > romifidine > xylazine.

$\alpha_1$  en  $\alpha_2$  antagonisten (zie autonoom zenuwstelsel)

- \* tolazoline:  $\alpha_1$  en  $\alpha_2$ , om bradycardie/hypotensie ongedaan te maken.
- \* yohimbine: meer  $\alpha_2$  (extrasynaptisch)  $\rightarrow$  VC.
- \* atipamezol (Antisedan): specifiek  $\alpha_2$ ,  $\uparrow$  NA uitstorting.

## Anesthetica

### Intraveneuze anesthetica

- \* (chloralhydraat: sedatief, hypnotisch, inductie algemene anesthesie, geen analgesie  $\rightarrow$  pijngevoel  $\rightarrow$  sympaticusprikkeling  $\rightarrow$  vagus  $\rightarrow$  hartstilstand).
- Barbituraten: sedatie, hypnose, narcose; verlenging C5 geeft  $\uparrow$  hypnotische werking, benzeenkern op C5 geeft anti-convulsieve eigenschappen, S op C2 geeft  $\uparrow$  lipofiliteit  $\rightarrow$   $\downarrow$  werkingsduur en  $\downarrow$  latentietijd en  $\uparrow$  hypnotische werking doordat sneller door BHB.
- Deprimerende werking op CZS (reticulair activatie systeem (RAS) > cortex > cerebellum > RM > AH+VMC), sksp (inhibitie transmissie parasymp neuro-effector verbinding; curariform effect neuro-musculaire eindplaat; lichte spier-relaxatie doordat verstoring lipidenlaag rond nic-rec.), glsp, hartsp door interferentie Egebruik ( $\downarrow$  O<sub>2</sub> opname).
- effect: psycho-sedatie (sedatie, slaap, coma; REM-fase verkort), geringe analgesie (wel versterking analgetica), anesthesie (IV, stootnarcose, gevaar inductieapnee), AH depressie (onderdrukken neurogene prikkel (RAS) < onderdrukken chemische prikkel < uitschakelen hypoxische prikkel  $\rightarrow$  fataal, beademingstoestel beschikbaar hebben), centrale prikkeling parasympaticus ( $\rightarrow$  hypersalivatie, laryngospasmen, bronchosecretie, BrC, braken  $\rightarrow$  verslikingspneumonie  $\rightarrow$  parasympaticolytica in premedicatie), invloed cardiovasculair gedeelte (bij stootanesthesie  $\downarrow$ BD, thiobarbituraten  $\uparrow$ BD, negatief inotroop ( $\downarrow$ hartritme,  $\downarrow$ contractiekracht  $\rightarrow$   $\beta_1$  agonist erbij houden)), lever ( $\uparrow$ synthese cytP450), nieren ( $\downarrow$ nierdoorbloeding &  $\uparrow$ AHD  $\rightarrow$   $\downarrow$ diurese).
- werkingsduur anesthesie bepaald door redistributie: snel uit bloed naar spier (hierdoor korte werkingsduur), organen en vet (lang vrijgegeven uit vet  $\rightarrow$  katergevoel). Bij na-injectie langere werking doordat depots al verzadigd.
- toxiciteit: bij anesthesie (acuut) snelle dood door ademparalyse, laattijdige dood door  $\downarrow$ BD, hypostatische pneumonie, hersenanoxemie; bij slaapmiddel (chronisch) psychische & fysische afhankelijkheid, abstinentieverschijnselen.
- kinetiek: po/IV, door alle barrières, hoge plasmaproteïnebinding, renale uitscheiding (pH afhankelijk  $\rightarrow$  hoger bij alkalische pH), glomerulaire filtratie en passieve tubulaire reabsorptie.
- bij: sedatie (interindividuele variabiliteit, geen MRL,  $\alpha_2$  agonisten IM sneller), pre-anesthesie (vnl. Ho), inductie-anesthesie (thiobarbituraten, vóór inhalatie-anesthesie), algemene anesthesie, (euthanasie).
- voorzorgen: premedicatie met parasympaticolytica, diurese (infusietx), alkaliniseren urine bij intoxicatie, intubatie en beademing voorzien, warme omgeving.
- \* thiopental (ultra-kortwerkend): algemene anesthesie.
- \* pentobarbital (kortwerkend tot intermediair).
- \* fenobarbital (langwerkend): anti-epilepticum, sedativum, geen anestheticum!

### Dissociatieve anesthetica (fencyclohexamines)

- echte anesthetica (niet narcotica). Dissociatief omdat gradatie in effecten, selectieve onderbreking associatiebanen, dissociatie patiënt van omgeving. Hoge dosis:  $\uparrow$  spiertonus, tremor & convulsies, catalepsie ( $\downarrow$ evenwicht).
- \* ketamine: blokkering excitatorische AZ receptor. Bewusteloosheid en analgesie, in hoge dosis anesthesie. IM/IV. Lichte slaap met perifere analgesie (niet visceraal  $\rightarrow$   $\alpha_2$  agonist premedicatie). Onaangetaste reflexen. Geen

spierrelaxatie (eerder contractie). BW: geheugenverlies & hallucinaties, sympathicomimetisch, larynx-reflexen behouden, mydriasis (kunsttranen aanbrengen), ↑intercraniale druk. Hoge dosis: tremor & convulsies (antidopamine-effect), ↑spiertonus, excitatie (serotonine-effect) & catalepsie. Voordelen: goede cardio-vasculaire stabiliteit, sympathicomimetsich (↑BD, tachycardie), géén AHdepressie (wel BrC en laryngospasmen). Premedicatie: atropine/ glycopyrrolaat en spierrelaxans ( $\alpha$ 2-agonist, bv. xylazine). Bij: inductie-anesthesie, korte anesthesie.

\* tiletamine ( $\approx$  phencyclidine (angel dust)): werking als ketamine, langer werkzaam en potenter, uitgesproken spierrigiditeit, apnee. Bij Su icm. zolazepam (↓spiercontracties).

Propofol (Diprivan®, Rapinovel®): zeer lipofiel → vlot door BHB → inductie-anesthesie (IV, alternatief thiobarbituraat). ↓BD en ↓AH. Korte werkingsduur (redistributie doordat lipofiel), zeer snelle metabolisatie. Enkel KHD (kostprijs). BW: ↓cardiopulmonaire systeem, hypothermie, passage door placenta → depressie neonati.

#### Lokale anesthetica

- ester- en amideverbindingen. Zenuwgeleiding lokaal geblokkeerd, sensorische → motorische paralyse, lage toxiciteit, korte inductietijd & herstelperiode (↓werkingsduur, moet wel lang genoeg zijn om ingreep toe te laten), goedkoop, minder cardiovasculaire problemen, ook voor gebruik in bv. weide.

- esterverbinding kortwerkend. Amide-verbinding langwerkend. Hydrochloride om het in oplossing te kunnen brengen.

- verminderde permeabiliteit voor  $\text{Na}^+$  (membraanstabilisatie) → verhinderen AP, vnl. C sensorische zenuwvezels. Aminogroep anestheticum x polaire groepen membraan → stabilisatie, geen diffusie  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ionen, interferentie  $\text{Ca}^{2+}$  verwijdering → ↑drempel (repolarisatie uitgesteld), volume expansie membraan (normale gelstructuur → vloeibare structuur →  $\text{Na}^+$  niet meer binnen), blokkering  $\text{Na}^+$  kanalen via hydrofobe (via lipofiel membraan → sluit kanaal af (kation)) en hydrofiele pathway (anestheticum door membraan → vanuit cel  $\text{Na}^+$  kanaal blokkeren).

- factoren met invloed werking: gevoeligheid zenuwvezel (dikte/aanwezigheid myelineschede → pijn > koude/warmte > tast & diepe gevoeligheid > motorische gevoeligheid), scheikundige structuur en pH (ideaal hoge pH injectieplaats → vrije base, niet-geïoniseerd; lage intracellulaire pH op actieplaats → kation, geïoniseerde vorm).

- beter sensorische dan motorische blokkade, mucosa-anesthesie, VD (→ A/NA erbij voor VC), ↑resorptie door hyaluronidase (depolymerisatie).

- BW: vnl. bij versnelde resorptie, IV injectie; centraal excitatie (tremor & convulsies, door onderdrukking inhiberende neuronen) en depressie (acidose, ↓AH) (ca. atropine intoxicatie); neuromusculair remming prikkeloverdracht, spierverlamming (curare effect) → ↑werking algemene anesthetica en spierrelaxantia; cardiovasculair bradycardie (↓sympaticus) en VD → hypotensie (kinidine effect), ↓cardiale geleiding door ↓prikkelbaarheid → myocard paralyse; aseptische ontsteking bij geleidingsanesthesie Eq.

- bij: oppervlakte-anesthesie (beschadigde huid, mucosae), infiltratie-anesthesie (ID, SC, gewrichten, peesscheden), geleidings-anesthesie (spinale, epidurale), IV regionale anesthesie (bv. klauwamputatie), mucosa anesthesie (conjunctiva, cornea, mondslijmvlies).

\* procaïne (werking ca. 1u), lidocaïne (Xylocaïne, lokaal niet irriterend), mepivacaïne (Ho, geleidingsanesthesie Eq), (ravocaïne, als procaïne maar actiever), (bupivacaïne, als lidocaïne maar langere werking), oxybuprocaïne & tetracaïne: mucosa-anesthesie (oog).

#### Inhalatie anesthetica

- slaap (hypnose), analgesie, onderdrukking spinale reflexen, spierrelaxerend. Reversiebele depressie corticale & subcorticale gebieden (zonder medullaire centra). Diepte analgesie volgens verdeling van Güdel: analgesie & bewusteloosheid – excitatie – heekundige anesthesie – AHverlamming en VMC collaps. Cocktail-anesthesie: parasympaticolyticum + neurolepticum + spierrelaxans + analgeticum + anestheticum → betere regelbaarheid, lagere dosissen → minder bijwerkingen, selectieve omkeerbaarheid depressie CZS.



- werkingskracht in MAC (minimum alveolaire concentratie).  $\uparrow$ druk  $\rightarrow$   $\uparrow$ concentratie alveolen/bloed/CZS. Lage MAC: hoog analgetisch effect, hoge lipofiliteit  $\rightarrow$  vertraagde werking  $\rightarrow$  onderhoudsanesthesie. Hoge MAC: vnl. inductie-anesthesie. Resorptie door hersenstructuren: vetoplosbaarheid belang. Penetratie hydraatstructuren in cellen: wateroplosbaarheid belang. Vet/water partiticoëfficiënt best tussen 1 en 14: geen overdruk nodig, makkelijk in bloed, lipofiel genoeg voor BHB, makkelijk in neuron  $\rightarrow$  snelle hypnose. Hoge MAC  $\rightarrow$  lage vet-water partiticoëfficiënt e.o.
- Wet van Dalton:  $\uparrow$ [gas]<sub>alveolen</sub>  $\rightarrow$   $\uparrow$ partiële druk<sub>alveolen</sub>. Wet van Henry:  $\uparrow$ partiële druk  $\rightarrow$  makkelijker oplosbaarheid bloed. Diepte anesthesie afh. van partiële druk anestheticum in hersenen  $\rightarrow$  bepaald door partiële druk inhalatiemengsel (longen), longventilatie, diffusie alveolen $\rightarrow$ bloed, overgang bloed $\rightarrow$  hersenweefsel. B/A = oplosbaarheidscoëfficiënt. Z/B = verdelingscoëfficiënt. A/Z. Z/A  $\rightarrow$  onderhoud.
- inductie-anesthesie: lage oplosbaarheidscoëfficiënt (B/A)  $\rightarrow$  onoplosbaar in bloed en weefsels, geeft ook snelle recovery.
- onderhoudsanesthesie: hoge vetoplosbaarheid (hoge verdelingscoëfficiënt), omgekeerde A/Z coëfficiënt (= Z/A). Hoge vetoplosbaarheid geeft echter opstapeling in vetweefsel ( $\rightarrow$  kater), toxische bijwerkingen ( $\uparrow$ metabolisatie).
- BW: depressie AHdiepte  $\rightarrow$  opstapeling CO<sub>2</sub> bloed, vagusprikkeling  $\rightarrow$  tachypnee  $\rightarrow$   $\downarrow$ ademvolume;  $\downarrow$ contractiekracht  $\rightarrow$  hartstilstand,  $\downarrow$ chronotroop (vagusprikkeling  $\rightarrow$  premedicatie atropine),  $\downarrow$ VMC  $\rightarrow$  verlamming vaattonus; toxiciteit lever (door metabolieten,  $\downarrow$ O<sub>2</sub> oxygenatie, evt. rechtstreekse beschadiging);  $\downarrow$ glomerulaire filtratie,  $\uparrow$ ADH; katergevoel ( $\rightarrow$  anti-emetica in premedicatie).
- \* halothaan: half-lange inductie (en trage recovery), onderhoudsanesthesie (hoge Z/A), na barbituraat/ketamine IV, meestal icm. N<sub>2</sub>O, weinig analgesie, zwakke spierrelaxatie, inductieapnee, weinig hypoxie tijdens anesthesie (muv. Eq), myocarddepressie ( $\downarrow$ Ca<sup>2+</sup> beschikbaarheid), bradycardie, hartaritmieën ( $\uparrow$ gevoeligheid catecholamines), laryngospasmen & bronchiaalsecretie, leverbeschadiging (onrechtstreeks door onvoldoende oxygenatie), maligne hyperthermie (door  $\uparrow$ vrije Ca<sup>2+</sup>, antidoot Dantrolene  $\rightarrow$   $\downarrow$ vrije Ca<sup>2+</sup> myoplasma).
- \* isofluraan: enige DGK, minder anesthesie dan halothaan, meer spierrelaxatie, snellere recovery, gelijke cardiovasculaire depressie. Eq (MRL), Ca, Fe, siervogel, reptiel, kleine zoogdieren (niet Cun).
- \* (methoxyfluraan (lange inductie), enfluraan, cyclopropan (ontploffbaar, korte inductie): niet meer in DGK gebruikt).
- \* sevoflurane, desflurane: nieuw, snelle inductie en ook als onderhoudsanesthesie,  $\downarrow$ toxiciteit,  $\uparrow$ veiligheid,  $\uparrow$ recovery, goed bruikbaar icm. N<sub>2</sub>O. Ho  $\rightarrow$  duur.
- \* N<sub>2</sub>O (lachgas): korte inductie & recovery (lage B/A), lage Z/A (>80% nodig in mengsel)  $\rightarrow$  niet onderhoud. Niet ontploffbaar, ook als dragergas. Reductie gehalte inhalatie-anesthetica. Matige analgesie (Ho, laag bij dieren), onvoldoende diepe anesthesie, gevaar hersenanoxemie (best 65% N<sub>2</sub>O icm. 35% O<sub>2</sub>), myocarddepressie, makkelijk door placenta,  $\uparrow$ gevoeligheid catecholamines (?), nooit als enig anestheticum gebruiken (MAC 200%).

#### Anti-epileptica

- epilepsie: af en toe optredende abnormale ontlading groep neuronen in CZS, partieel – gegeneraliseerd (Grand Mal/Petit Mal) – status epilepticus.
- versterking GABA effect, blokkage voltage-afh Na<sup>+</sup> kanalen, inhibitie effect glutamaat.
- \* barbituraten (fenobarbital): potentialisatie GABA effect  $\rightarrow$  hyperpolarisatie, inhibitie excitatorische neurotransmissie door  $\downarrow$ vrijstelling glutamaat, drug-of-choice Ca Fe. BW: inductie Mixed Function Oxidase (cytP450, zelfinductie  $\rightarrow$  dosis verhogen). Verbeterde werking door icm. kaliumbromide. Te traag voor status epilepticus.
- \* primidone: prodrug, verwant aan fenobarbital  $\rightarrow$  synergisten.
- \* fenytoïne: als voorgaande niet werken, blokkade Na<sup>+</sup> kanalen, lage orale beschikbaarheid, snelle eliminatie (2-3u), hepatotoxisch. Slow release capsules. Ook zelf-inductie  $\rightarrow$  rare resultaten als icm. fenobarbital.

\* benzodiazepines (diazepam (Valium®), clonazepam (Rivotril®)): potentialisatie effect GABA via binding GABA receptor. Vnl. bij status epilepticus (diazepam) en petit mal (clonazepam), niet voor lange termijn.

#### Centraal werkzame spierrelaxantia

- werken in op polysynaptische banen (niet rechtstreeks op motoneuronen), grotere gevoeligheid als meer synapsen, ↓spiertonus en relaxatie.

- bij: orthopedische tx, tetanus & strychninevergiftiging, spierspanningen van nerveuze oorsprong (ataractica).

\* diazepam: via GABA systeem, vnl. bij spierspasmen.

\* tetrazepam: nieuw benzodiazepine, enkel bij spiercontracties, niet sedatief.

\* gajacolglycerine-ether (guaifenesine, Myorelax): sedatief, weinig analgetisch, anti-pyretisch, potentialiseert barbituraten, geen gevaar AHparalyse door verlamming IC- en diafragmasp, max. 5% oplossing (bij 10% kans hemolyse), strikt IV, zeer geschikt voor castratie hengst op wei.

\* (baclofen: GABA mimeticum, niet sedatief).

\* (dantrolene: perifeer spierrelaxans, bij maligne hyperthermie).

#### Stimulerende middelen

##### Centrale analeptica

- verbeteren AH en circulatie (bv. neonati, antidoot). Nadeel: weinig selectief → BW: convulsies, hyperthermie, spasmen, hypertoniciteit, activatie.

\* (strychnine: ↑reflexen RM, antagonistisch met glycine, niet meer gebruikt).

\* doxapram: specifiek ↑AHC, indirect via chemoreceptoren, zeer korte werking, maakt hypoxie ongedaan (bv. na overdosis N<sub>2</sub>O). Hoge therapeutische breedte. Nadeel: geen AHC stimulatie bij Eq onder halothaan-anesthesie. Ook bij kalveren BWB (te kleine longen).

\* (cardiazol, niketamide: niet gebruiken, niet-specifiek).

\* methylxanthines (caffeine, theofylline, theobromine): vnl. Eq Ca. Inhibitie fosfodiësterase → ↓afbraak cAMP → glycogenolyse gestimuleerd, catecholamine potentialisatie (synergisme), ↑Ca<sup>2+</sup> in myoplasma → ↑spiercontractie, ↑hartritme. Betere gedachtengang, ↑alertheid, ↓vermoeidheid & slaperigheid, ↑spierprestatievermogen; prikkeling VMC & vagus & AHC; ↑inotroop & chronotroop, ↑vagus kern → soms bradycardie; perifere VD → ↓BD, prikkeling VMC → VC → ↑BD (steeds VC in hersenen); BrD, ↑mucociliaire klaring, ↓activatie inflammatoire cellen bronchen; matig diuretisch (vnl. theofylline), ↓herresorptie Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>. BW: soms overprikkeling cortex, pijngevoeligheid, ↑motorische activiteit, klonische convulsies bij hoge dosis (lagere motorische centra RM geactiveerd), tachycardie bij hoge dosis.

##### Anti-depressiva

###### tricyclische antidepressiva

- bij: abnormaal gedrag, likgranuloma, staartbijten, verlatingsangst.

- ↓NA (psychosomatische stimulatie) en serotonine uptake (↑gevoedsgesteldheid). Secundair antimuscarine effect (obstipatie, ↓speeksel, mictiostoornissen).

\* clomipramine

###### dopamine agonisten

- remt mono-amino-oxydase (MAO) type B → ↑fenylethylamine en ↓afbraak dopamine, ↓heropname dopamine (en NA).

- bij: Parkinson (Ho, icm. L-dopa), gedragsstoornissen (agressie, boulemie, anorexie, emotionele mictio, likgranuloom).

\* selegiline

\* ook: apomorfine, GM voor nerveuze lactatie (zie eerder).

#### Andere centraal werkzame farmaca

##### Ontstekingsremmers (NSAID's)

- onderdrukken synthese thromboxanen (vnl. vasculaire fase ontsteking), prostaglandines en prostacyclines. Antipyretisch (koorts), analgetisch (sommige ook visceraal), antiflogistisch (ontsteking). Verschil tussen DS qua werkzaamheid en toxiciteit.

- mediators: rol initiatie en controle ontsteking. Histamine: uit mastcellen, ↑VD, ↑permeabiliteit, contractie glsp (via H1 rec), ↑maagzuursecretie, hartstimulatie (via H2 rec). Brady-

kinine: activatie fosfolipase A<sub>2</sub> → PG synthese (→ ↑werking bradykinine) → ↑VD, ↑permeabiliteit, contractie glsp (bronchen, uterus, GIT), pijnstimulatie. Cytokines (IL1-8, IFN, TNF, chemokines): ↑proliferatie & differentiatie & activiteit leucocyten (lymfocyten, macrofagen, neutrofielen, eosinofielen), effect kankerregulatie & auto-immuunziekten. Eicosanoïden: prostanoiden (prostaglandines, tromboxanen, prostacyclines) & leukotriënen, rol als mediator en modulator. Prostanoiden gesynthetiseerd door oxygenatie en cyclisatie arachidonzuur → cyclische endoperoxiden → tromboxanen (in BP), prostacyclinen ((PGI<sub>2</sub>) in endotheel), prostaglandinen (in maagwand, macrofagen, bronchen, uterus, GIT, mastocyten). Prostaglandinen 20 C-atomen, cyclopentaaanring, OH op C15, C13-14 dubbel; sensibiliseren afferente nociceptieve zenuwuiteinden voor serotonine & bradykinine, thv. RM & hersenen directe rol pijnsensatie; verstoren thermostaat → koorts; VD in inflammatoir gebied.

- blokkeren cyclo-oxygenase in reactie 1 (arachidonzuur→endoperoxide) en 2 (ander endoperoxide→PG). Ook 2 types COX: 1 (constructief aanwezig in PB, nier, maag, betrokken in cel-cel-signalen en homeostase; BW bij remming) en 2 (geïnduceerd door cytokines, endokines, radicalen, vnl. in ontstekingscellen; bij remming anti-ontstekings-effect). Inhibitie COX op verschillende manieren: irreversiebele inactivatie (acetylactie COX met vorming covalente binding), reversiebele competitieve (competitie met arachidonzuur), reversiebele snelle niet-competitieve (zwak).

- ontstaan van pijn: release mediators (serotonine, histamine, cytokines, vrije O<sub>2</sub>radicalen), activatie PG synthese (eigen pijn-effect & intensifiëren werking specifieke mediators). Pijn farmacologisch beïnvloed door algemene anesthetica, lokale anesthetica, α<sub>2</sub> agonisten, narcotische analgetica (opiaten), antipyretische analgetica (NSAID's). NSAID's remmen COX centraal (→ ↑thalamische pijndrempel) en perifeer (→ ↓sensibilisatie noci-receptoren); viscerale pijn moeilijk/niet uitgeschakeld.

- bacteriële infectie AHS: NSAID's icm. AB beste resultaten.

- Ontstekingsremmend: carprofen = indomethacine, piroxicam, diclofenac > fenylbutazone > ibuprofen > acetylsalicylzuur.

#### Para-aminofenolderivaten

\* paracetamol, (fenacetine (van de markt)): reversiebele snelle niet-competitieve inactivatie, alleen centraal bedongen analgetisch en antipyretisch effect. Niet antiflogistisch, anti-reuma of urinezuurafdrijvend. BW: methemoglobinemie (vnl. Fe), papillaire necrose (nierbeschadiging), levernecrose (door reactieve metabolieten). Geen AHdepressie, geen acidose of maagirritatie. Nooit bij kat!

#### Salicylaten

- met carboxylgroep → remt cyclo-oxygenase op niveau 1, centraal en perifeer analgetisch (geen cortexbeïnvloeding via spinothalamische baan, geen uitschakeling viscerale pijn), antipyretisch (centrale remming Cox → ↓PG), perifeer antiflogistisch (irreversiebele inactivatie Cox), anti-reumatisch.

- BW: ↓endogene PG synthese → maagerosies, ulcera, perforaties (vnl. via PGE<sub>2</sub>, pH gradiënt maaginhoud en -wand), maagbloeding (↓proconvertine, ↓thromboxane A<sub>2</sub> → ↓BP-aggregatie), verstoord zuur-base evenwicht (↑CO<sub>2</sub> productie → ↑diepte AH, direct effect AHC → hyperventilatie → ↓pCO<sub>2</sub> → respiratoire alkalose; bij toxische dosis ↓medulla/AHC/VMC → ↑pCO<sub>2</sub> → metabole acidose), salicylisme (Ho, oorsuizing, duizeligheid, hoofdpijn).

- niet bij kat (glucuronyltransferase deficiënt). Geen combinatietx met andere NSAID's vanwege mogelijke interacties.

\* salicylzuur: te irriterend voor inwendig gebruik, werkzame stof; als keratolyticum (wegbranden wrat).

\* natriumsalicylaat: bij Su en pluimvee, wateroplosbaar, minder antipyretisch en analgetisch, antiflogistisch, gebruikt om wit vlees te krijgen maar werkt niet.

\* methylsalicylaat: alleen uitwendig gebruikt als vesicans (VD), bij pijnlijke spieren en gewrichten, niet anti-pyretisch noch analgetisch.

\* acetylsalicylzuur (Aspirine): vnl. Cox1, minder Cox2, antipyretisch, analgetisch (centraal & perifeer), antiflogistisch (licht), anti-reumatisch (lichte gevallen), urinezuurafdrijvend.

#### Pyrazolonen

- met enolgroep → remt cyclo-oxygenase op niveau 1 en 2, irreversiebele inactivatie (→ bijwerkingen), centraal analgetisch & antipyretisch, perifeer antiflogistisch, (anti-reumatisch).

- BW: maagdarimirritatie, periflebitis, levernecrose, beenmergsuppressie (Ho), retentie water+Na<sup>+</sup> → oedeem, inductie levermicrosomen, interactie andere GM (sterke plasma-eiwitbinding; bv. coumarine).
- niet voor consumptiedieren.
- \* antipyretische-analgetische: (antipyrine), isopyrine (icm. butylscopolamine), amino-pyramidon, noramidopyrine/metamizol (vnl. analgetisch, ook visceraal); niet urinezuurafdrijvend.
- \* antiflogistische: sterke remming PG synthese, stabilisatie lysosoom-membranen, bijkomend ↑eliminatie O<sub>2</sub> radicalen, ↓binding bacteriële chemotoxinen, bij traumatische aandoeningen locomotorisch systeem; monofenylbutazone (minder werkzaam, minder toxisch), difenylbutazone (gemetaboliseerd tot oxyphenbutazone (ontstekingsremmend) en γ-OH-fenylbutazone (urinezuuruitdrijvend)).

#### Fenamaten

- met carboxylgroep → remt cyclo-oxygenase op niveau 1.
- \* flunixin meglumine: analgeticum en antiflogisticum, ook viscerale pijnen onderdrukt (koliek Eq), zwak antipyretisch (vnl. Su), niet bij KHD, po/IV/IM.
- \* tolfenamzuur: KHD, vnl. Fe voor antipyretisch, risico Gfst.
- \* (meclofenaminezuur: vnl. Eq antiflogisticum, enkel VS.)

#### Indolazijnzuurderivaten

- met carboxylgroep → remt cyclo-oxygenase op niveau 1.
- \* indomethacine: vnl. Cox1, minder Cox2, Eq locomotorische toepassing, antiflogisticum bij hypersecretoire diarree (*E. coli*, *Salmonella*), icm. anti-ulcer tx (bv. omeprazole, synthetische PGE<sub>2</sub> derivaten, Mg<sup>2+</sup> derivaten). BW: vnl. bij pony's en veulens → tragere uitscheiding want lipofiel, minder biotransformatie → opstapeling. Nooit bij Ca/Fe: erge Gfst.

#### Propionzuurderivaten

- met carboxylgroep → remt cyclo-oxygenase op niveau 1.
- \* ketoprofen: zwak antiflogistisch, vaak Gfst Ca/Fe, niet geven icm. fenylbutazone.
- \* ibuprofen: reversiebele competitieve inactivatie, vnl. Ho, bij Ca enge Therapeutische breedte → ontstaan nierinsufficiëntie (braken, PGE<sub>2</sub> synthese thv. nier geblokkeerd).
- \* (naproxen (Equiproxen): Cox1 en Cox2, sterke remming leucocytenmigratie, bij Ca erge maagirritatie, vroeger bij Eq gebruikt).
- \* carprofen (Rimadyl): matige remming vnl. Cox2, geringe remming fosfolipase A<sub>2</sub>, ↓vrijzetting prostanoïden, ↓synthese reumafactoren, ↓leucocytenmigratie, ↓aanmaak osteoclast-activerende factor → ↓voortschrijdende KB-degeneratie bij osteoarthritis, ↑synthese glycosaminoglycanen en KBmatrix. Vnl. voor lange termijn tx, veiligste voor Ca (zeer toxisch voor Ho).

#### Oxicams

- met enolgroep → remt cyclo-oxygenase op niveau 1 en 2, zowel centraal als perifeer, analgesie, antipyrese, antiflogistisch.
- \* piroxicam: sterk analgetisch en antiflogistisch, bij Ca voor postoperatieve pijnbestrijding, gevaar GI BW. Kan groei bepaalde blaastumoren reduceren. ↓osteoclastactiviteit (vnl. Ho), ↓spierstijfheid sporters.
- \* meloxicam: minder neveneffecten (selectiever Cox2), Ca Bo Eq (Ho).

#### Pyrrazolones

- \* tepoxalin: Cox en 5-lipoxygenase (vnl. van polymorfonucleaire leucocyten, verantwoordelijk voor afwezigheid GI BW) inhibitor, krachtig antiflogistisch (vnl. Cox2), geen nadelige GI invloed tgv. selectieve inhibitie PG synthese (vnl. in weefsels met inflammatie).
- \* **firocoxib** (Previcox®, Cox2-remmer): enkel KHD (Ca), lange termijn gebruik, tx osteo-arthritis. Selectiviteit doordat Cox1-kanaal smaller dan Cox2.

#### Narcotische analgetica of morfine-analgetica

- opioïde receptoren: μ-receptor voor centrale analgesie, AHdepressie, euforie, afhankelijkheid (in CZS); δ-receptor voor euforie, perifere analgesie, afhankelijkheid (ook lokaal thv. gewrichten → soms lokaal opioïden toegediend); κ-receptor voor

spinale analgesie, sedatie (CZS), geen afhankelijkheid (thv. dorsale hoorn RM);  $\sigma$ -receptor voor dysforie.

- volle agonisten (hoge affiniteit  $\mu$ -rec., wisselende act.  $\delta$  en  $\kappa$ -rec., meeste analgesie), partiële agonisten, antagonisten.

- perifere beïnvloeding pijngevoeligheid thv. C-vezel via dalende inhiberende baan  $\rightarrow$  serotonine, NA  $\rightarrow$   $\downarrow$ excitatie transmissie neuron (ook rechtstreeks).

- centrale beïnvloeding: stimulatie opioïd-receptoren pijnregulatie  $\rightarrow$   $\downarrow$ transmissie pijnprikkels in dorsale hoorn & activatie dalende inhiberende baan via periaqueductal grey (PAG), nucleus raphe magnus (NRM) en nucleus reticularis paragigantocellularis (NRPG).

#### Opioïde agonisten

- vnl. op  $\mu$ , minder  $\kappa$  en  $\delta$ .

- centraal dempende werking: analgesie (ook visceraal, via  $\mu$  en  $\delta$  (supra-)spinaal,  $\kappa$  spinaal, vnl. in overdracht bij polysynaptische baan), sedatie (via  $\mu$  in locus ceruleus),  $\downarrow$ hoestcentrum (vnl. codeïne, andere rec?),  $\downarrow$ AHC (vnl.  $\mu$  en  $\delta$ , minder  $\kappa$ ),  $\downarrow$ thermoregulatie (Fe juist  $\uparrow$ ),  $\downarrow$ braakcentrum (in 1<sup>e</sup> instantie  $\uparrow$ ),  $\downarrow$ sympathische centra, centrale  $\downarrow$ GI motiliteit (via  $\mu$  en  $\delta$ , eerst urineren/defeceren, later obstipatie), spierrigiditeit (nigrostriataal systeem), tolerantie, afhankelijkheid (via  $\mu$  en  $\delta$ , fysisch & psychisch).

- centraal stimulerende werking:  $\uparrow$ CRTZ (bv. apomorfine), centrale vagus-prikkeling ( $\rightarrow$  miosis, bradycardie, BrC, hypothermie,  $\uparrow$ GI tonus), paradoxale excitatie (Fe Bo Ov), euforie (via  $\mu$  en  $\delta$ ).

- perifere werking:  $\uparrow$ speekselvloeï, spastische obstipatie ( $\uparrow$ tonus,  $\downarrow$ peristaltiek,  $\downarrow$ secreties; kenmerkend voor chronische gebruiker), urineretentie ( $\uparrow$ tonus,  $\uparrow$ ADH), BrC & VD door histaminevrijzetting ( $\downarrow$ sympaticusprikkeling), maaghypermotiliteit ( $\uparrow$ defaecatie).

- DS verschillen in gevoeligheid: dieren hogere dosis voor analgesie dan Ho; Ca aap Cun Ho sedatie  $\rightarrow$  mogelijk excitatie, Bo Su Fe Eq snel excitatie; braken bij Fe Ca centraal en perifeer, Su en kip alleen perifeer, Eq en Ru geen van beide; hypothermie bij Ca aap, hyperthermie Fe Eq Ru.

- bij: narcose-premedicatie (analgesie en sedatie), neuroleptanalgesie (icm. butyrofenonen), sedatie (vnl. Ca). Niet: algemeen anestheticum, want eerst verlengde merg onderdrukt en pas later RM  $\rightarrow$  al  $\downarrow$ VMC en AH voor spinale reflexen uitgeschakeld.

\* (morfine en half-synthetische opiaten (hydromorfine, oxycodon, hydrocodon, heroïne): volle agonist, niet meer gebruikt in DGK).

\* fentanyl (en alfentanil, sufentanil, carfentanil (wilde dieren)): volle agonist, krachtiger dan morfine qua analgesie maar minder AHst, ook sedatief  $\rightarrow$  premedicatie, neuroleptanalgesie, gevaar AHdepressie foetus. Eq mogelijk dwangbewegingen.

\* meperidine: zeer korte t<sub>1/2</sub>, zwak, sedativum en analgeticum, loperamide belangrijk derivaat (Imodium, anti-diarree; ook: difenoxylaat (icm. atropine), constiperend: stimulatie opioïdrec. op cholinerge nn  $\rightarrow$   $\downarrow$ ACh ( $\downarrow$ motiliteit en peristaltiek) en  $\downarrow$ GI secreties).

\* methadone: volle agonist, premedicatie anesthesie, L-methadone analgesie, D-methadone anti-tussivum (beter dan codeïne), geen AHdepressie.

\* pentazocine: antagonist op  $\mu$ -rec., partiële agonist op  $\delta$  en  $\kappa$ -rec., ook op  $\sigma$ -rec., analgesie minder dan morfine,  $\downarrow$ AHdepressie,  $\downarrow$ afhankelijkheid, wel dysforie (via  $\sigma$ ), bij erge pijn (bv. contractuur), premedicatie anesthesie (barbituraten) en koliek.

\* etorfine (Immobilon®): 10.000x sterker dan morfine ( $\rightarrow$  zeer toxisch), neuroleptanalgesie icm. acetylpromazine, in zoo/wilde dieren. Antidoot: diprenorfine (altijd meegeleverd).

\* buprenorfine: partiële agonist  $\mu$ -rec., 30x krachtiger analgetisch dan morfine, lange werkingsduur, wel AH depressie (minder dan morfine), bij premedicatie en koliekbestrijding Eq.

\* butorfanol: partiële agonist, 20x krachtiger dan pentazocine. Torbugesic®: analgesie en sedatie Eq, bij rechtstaande chirurgie en koliek, vaak icm.  $\alpha$ 2-agonist. Torbutol®: anti-tussivum Ca, Fe uitsluitend pre-operatieve analgesie.

#### Morfine antagonisten

- meestal structuur als morfine, grotere affiniteit opioïdreceptoren.
- \* nalorfine, diprenorfine (alleen etorfine intoxicatie): partiële agonisten, gedeeltelijke intrinsieke act., BW AHdepressie.
- \* naloxone: echte (competitieve) antagonist, bindt op  $\mu$ ,  $\delta$  en  $\kappa$ -rec., maar geen intrinsieke act., geen invloed op pijndrempel, inhibeert ook analgesie door acupunctuur, antagoniseert volle & partiële agonisten.

#### Anti-tussiva

- onderdrukken hoestreflex,  $\downarrow$ werking ciliair apparaat ( $\rightarrow$  niet bij productieve hoest), bij: chronische droge prikkelhoest, nachtelijke hoest.
- \* codeïne: zwakke AHdepressie, nagenoeg geen afhankelijkheid, bv. bij kennelhoest.
- \* dextromethorfan en noscapine: geen analgesie, geen afhankelijkheid, humane preparaten gebruikt bij Ca.

## Autacoiden

#### Histamine antagonisten

- histamine receptoren: wijziging membraanpermeabiliteit voor  $Ca^{2+}$ / $\uparrow$ vrijzetting  $Ca^{2+}$  uit opslag  $\rightarrow$  histamine vrij uit mastcellen.
- $H_1$  receptor:  $\uparrow$ IP3 en DAG  $\rightarrow$  BrC (niet Fe!, geantagoniseerd door  $\beta$ -mimetica en methylxanthines), weeën (glsp uterus), contractie glsp MDT  $\rightarrow$  diarree, braken.
- $H_2$  receptor:  $\uparrow$ synthese cAMP  $\rightarrow$   $\uparrow$ maagzuursecretie (onrechtstreeks via cholinerge invloed),  $\uparrow$ secretie speekselkleur & pancreas, tachycardie.
- $H_3$  receptor: vnl. CZS  $\rightarrow$  geen farmacologisch belang.
- $H_1$  en  $H_2$  receptoren  $\rightarrow$  arteriolaire VD (capillairen) en VC grote aa en vv  $\rightarrow$  urticaria,  $\downarrow$ BD (geantagoniseerd via baroreceptoren, A; bij hoge dosis geen compensatie  $\rightarrow$  shock), secundair effecten hart via baroreceptoren, A,  $H_2$ rec. thv. hart.

#### $H_1$ antihistaminica

- beletten niet uitstorting/synthese histamine, binden aan doelrec.
- effect: BrD,  $\downarrow$ darmcontractie, wisselvallig effect BV,  $\downarrow$ capillaire permeabiliteit ( $\rightarrow$   $\downarrow$ jeuk en oedeem), algemeen anti-allergisch, bijkomend centrale sedatie, anti-emetisch (blokkade cholinerge synapsen nucleii vestibulares), anti-cholinerg (atropinewerking  $\rightarrow$  droge mond, mictiost, pupildilatatie), anti-adrenerg ( $\alpha$ -blokkering als fenothiazinen,  $\downarrow$ BD), lokaal anesthesie (synergetisch, gedeeltelijk blokkering  $Na^+$ -kanalen).
- \* humaan: loratidine, terfenadine, cetirizine, astemizole; soms ook bij Eq.
- \* DGK: hydroxyzine (icm. dexamethazone (meer tegen jeuk)), (tripelenamine, verdwenen), bij: jeuk Ca.

(Histaminevrijzetting blokkeerders)

#### $H_2$ antihistaminica

- competitief antagonisme op pariëtale cellen maag  $\rightarrow$   $\downarrow$ maagzuursecretie (ook deze bevorderd door gastrine en ACh: werken indirect door vrijstelling histamine en potentialiseren intracellulaire pathway histamine).
- effect:  $\downarrow$ basale en histamine-gestimuleerde zuursecretie, ook  $\downarrow$ pepsinesecretie, ook effect andere  $H_2$ rec (hart, BV), beïnvloedt niet/nauwelijks secretie intrinsieke factor, pancreas en maaglediging.
- bij: ulcera maag/dd, refluxoesofagitis, gastro-duodenale bloedingen, stressulcera.
- BW: cimetidine x cytP450 lever  $\rightarrow$  enzyminhibitie  $\rightarrow$   $\downarrow$ afbraak andere GM  $\rightarrow$  accumulatie,  $\downarrow$ libido Ho.
- \* cimetidine (Ho, Eq, snelle afbraak), ranitidine, famotidine, nizatidine.

#### Serotonine

- o.a. in GIT, BP, NT CZS, precursor is tryptofaan.
- effect:  $\uparrow$ motiliteit & contractie GIT, VC/VD, BP aggregatie, stimulatie nociceptieve nn, slaap, pijn, braken, migraine.

#### (Agonisten)

#### Antagonisten

- \* ketanserin: bij Eq voor wondheling, effect door betere microcirculatie en  $\downarrow$ fibroblasten  $\rightarrow$   $\downarrow$ granulatieweefsel, ook  $\alpha$ -lytisch effect?, betere resultaten met vitA/ZnO-zalf.

### Prostaglandines & analogen (misoprostol (Cytotec®))

- activatie adenylaacyclase → ↑cAMP. Invloed contractiliteit glsp MDT (indirect via cholinerg systeem, ↑peristaltiek, ↑secreties → mogelijk fatale diarree KHD), longen, geslachtsapparaat, vasculair gebied; regulerende invloed bep. hormonen; invloed bloedcomponenten. Voortplanting: ↑eileidermotiliteit, ↑uterusmotiliteit en eitransport (in gang zetten partus), spermatransport. GIT: ↑peristaltiek → diarree, ↓maagzuursecretie (PGE). Long: BrD (PGE)/BrC (PGF). BV: VD (PGE)/VC(PGF). PGE remt NA vrijzetting. Invloed koorts, ontsteking, pijn. PGF<sub>2α</sub> = luteolytisch hormoon → regressie CL bij Ov Cap Bo Eq (niet bij Ca Fe Ho), PGF<sub>2α</sub> uterus → ovarium → VC BV CL → regressie → follikels kunnen ontwikkelen → ↑oestrogeen, icm. ↓progesteron.
- bij: voortplantingsst (GHD), oestrussynchronisatie Ru (Su ongevoelig), verlengde dioestrus Eq, suboestrus Ru, partusinductie (Ov Eq: oxytocine werking, geen CL op einde dracht; Bo Su Cap: luteolytisch effect, wel CL), maagulcera (Ho). Bo: ongewenste/juvenile dracht (onderbreking tussen 7<sup>e</sup> en 100<sup>e</sup> dag), pathologische dracht (hydro-allantois, mummificatie, pyometra, graviditas prolongata (hypofunctie hypothalamus foetus → ↓ACTH, ↓hydrocortison → ↓PGF<sub>2α</sub>), normale graviditeit (va. 270d). Su: normale dracht, icm. oxytocine. Eq: vroegtijdige abortus (tot 5w), einde dracht icm. oxytocine.
- \* misoprostol: derivaat PG, bescherming maagwand door ↓HCl, ↑slijm.
- \* cloprostenol, luprestiol: oestrussynchronisatie.

## Hormonen

### ACTH = corticotropine

- actief op bijnier → synthese bijnierschorshormonen = glucocorticoïden (zona fasciculata), androgenen (zona reticularis), mineralocorticoïden (zona glomerulosa).
- ↑adenylaacyclase → ↑cAMP → ↑proteïne kinase → ↑eiwitsynthese → ↑synthese pregnenolon uit cholesterol en acetaat, ↑[acetaat en cholesterol], ↑permeabiliteit voor cholesterol, ↑[NADPH<sub>2</sub>-cofactor], ↑afgifte cortisol.
- onderhoudssecretie: via feedback, [circulerende cortico's] bepaalt afgifte corticotropine.
- reflexsecretie: oiv. stimuli (bv. stress) → CRF hypothalamus → ↑ACTH hypofyse → ↑cortisol → ↓PGF<sub>2α</sub> → ulcera maag/dd.
- cyclus: ACTH hoogst voor ontwaken, laagst 1<sup>e</sup>u slaap → exogeen ACTH/cortison vroeg in voormiddag als piek hoogst.
- t<sub>1/2</sub> 10-15min, verlengd door zinkfosfaat of ↑viscositeit dmv. carboxymethylcellulose.
- toxiciteit: overgevoeligheidsreacties (As tegen bijproducten), niet bij tetra-/octa-cosactide.
- therapeutisch weinig gebruikt (voordeel: geen atrofie bijnier), Thorn-test om bijnierfunctie na te gaan.

### Corticosteroïden

- uit cholesterol en acetaat in ER en mitochondriën.

#### Mineralocorticoïden

- effect Na<sup>+</sup>- en waterhuishouding. Aldosteron vernietigt chromatine repressor in kern tubuluscel → ↑productie aldosteron induced protein (AIP) → inbouw in celmembraan → ↑binnendringen Na<sup>+</sup>, transcellulaire Na<sup>+</sup>-transport vergemakkelijkt → ↓Na<sup>+</sup>-excretie, bij hoge dosis hypokaliemie (↑K<sup>+</sup>-secretie → atriale ritmest), metabole acidose, waterretentie.
- regulering secretie via renine-angiotensine-systeem, [K<sup>+</sup> en Na<sup>+</sup>], [ACTH]. Renine vrijzetting: neuraal via sympaticusprikkeling, uitrekking vasa afferentia, Na<sup>+</sup>-tekort.
- \* 9-α-fluorocortisol of 11-desoxycorticosteron (= deoxycorton, synthetisch, bij insufficiëntie bijnierschors), aldosteron.

#### Glucocorticoïden

- ontstekingsremmend: ↓fosfolipase A<sub>2</sub> → ↓vrijkomen arachidonzuur en synthese PG en LT, ↑productie anti-ontstekingsmediatoren (via lipocortine → inhibeert indirect fosfolipase A<sub>2</sub> door oiv. Ca<sup>2+</sup> te binden met fosfolipiden), ↓inductie COX. Bijkomend stabilisatie lysosoommembraan (↓cellulair verval), ↓proliferatie cellen, ↓synthese collageen en glycosaminoglycanen (↓wondgenezing en littekenvorming), ↓osteoblasten, indirect ↑osteoclasten → osteoporose, ↓histamine, ↓Ag-As-reacties, ↓synthese cytokinen (IL-1,6,8), koortsverlagend (↓PG hypothalamus), ↓accumulatie bloedleucocyten beenmerg), ↓macrofagen, ↓VD en oedeemvorming bij acute ontsteking.

- beïnvloeding KH- en eiwitmetabolisme: ↓insulinegevoeligheid → ↓perifere glucoseverbranding; ↓spiermassa & hypoK<sup>+</sup> → spierzwakte.
- vetmetabolisme: ↑lipolytische act glucagon → ↑FFA → ↑cholesterol, ↑ketonen, terugopname vet nek & aangezicht (volle maan gezicht, buffalohump), verlies vet in ledematen.
- elektrolietenevenwicht: Na<sup>+</sup>-retentie → oedeem & hypertensie.
- hematopoïese: ↓eosinofielen en lymfocyten, involutie Inn/thymus/milt, ↓globuline, granulocytose neutrofielen.
- ↑BD, anti-shock?, risico hoefbevangenheid Eq.
- CZS: euforie, ↑prikkelbaarheid, psychosen.
- langwerkende preparaten met mate gebruiken, beter dagelijks predniso(lo)ne → stoppen als problemen.
- transport dmv. transcortine = corticosteroïd bindend globuline (CGB) en albumine.
- biotransformatie: reductie → glucuronidatie & sulfatering (lever, nier) → entero-hepatische kringloop.
- bij: acute aandoeningen, anti-inflammatoir, immunosuppressief, proliferatie-remmend. Ontsteking, lokaal bij allergische aandoeningen (liever anti-histaminica), mastitis, lokale huidaandoeningen, reumatische artritis (hyperacute fase), orthopedische aandoeningen Eq, bronchiaal astma (β-agonist/theofylline beter), oogaandoeningen (lokaal, niet bij beschadiging cornea), hersenoedeem (dexamethasone, icm. osmotische diuretica), lymfoom, acute lymfatische leukemie, shock.
- voorzorgsmaatregelen: zo kort en laag mogelijke dosis, nooit plots stoppen bij chronische tx (↓bijnierproductie), 1x 's ochtends, om de dag, niet bij elke aandoening.
- anti-astmatisch: rechtstreekse inhibitie ontstekingsmediatoren, uitschakelen polynucleairen, beïnvloeding β-adrenerge receptoren → ↓oedeem en congestie, ↓bronchiale hypersecretie, icm. β2-mimetica.
- partusinductie: vnl. Ru, dmv. flumethasone en dexamethasone, actieve foetale hypofyse nodig. Beter PGF<sub>2α</sub> want onmiddellijk effect op CL.
- BW: ↓afweermechanismen, ↓endogene corticosteroïdsynthese, groeiremming, myopathie, steroïddiabetes, osteoporose & Kberosie, ↓wondheling, Na<sup>+</sup>-retentie & hypoK<sup>+</sup> → hypertensie, psychotische veranderingen, risico trombose (↑proteïnesynthese lever incl. stollingsfactoren), opwekken abortus, peptische ulcera, GMinteractie (sensibilisering hartglycosiden bv. digoxine, ↑K<sup>+</sup> uitdrijvende werking diuretica, invloed CZS), oog (druk, cataract, ulcus).
- \* natuurlijke verbindingen: corticosterone, hydrocortisone (cortisol, lost minder op in lokale weefselvocht → ↓algemene effecten), cortisone.
- \* synthetische verbindingen: prednisone, prednisolone, fluoroprednisolone, methylprednisolone (tragere resorptie, lagere bloedspiegel, langer effect), flumethasone, dexamethasone, betamethasone.

#### Hormonen met een invloed op de geslachtsorganen

##### Releasing hormonen

- prod. in CZS beïnvloed door neg. feedback en uitwendige prikkels, zeer korte t1/2.
- \* gonadotropineRH (GnRH): activator LH en FSH, inductie ovulatie, ↑folliculogenese, bij Bo luteïnisatie cysteuze ovariële follikels, ↑testosteron productie Leydigcellen.
- \* synthetische preparaten: busereline, gonadoreline, (Ovalyse).

##### Gonadotropinen

- \* FSH: in hypofyse, ↑spermatogenese, ↑follikelgroei zonder ovulatie.
- \* LH/ICSH: in hypofyse, ↑testosteron, follikelrijping en ovulatie, luteïnisatie.
- \* PMSG: in chorionweefsel, vnl. FSH werking → Eq follikelgroei en secundaire ovulaties, Bo inductie multi-pele ovulaties, Su anoestrus tx icm. HCG.
- \* HCG: in chorionweefsel, zuiver eiwit, vnl. LH werking → Eq ovulatie, Bot x cysteuze ovariële follikels en ovulatie inductie, Ca veulen cryptorchidie, Su anoestrus tx.

##### Geslachtshormonen

##### Oestrogenen

- fysiologisch: groei geboortekanaal & geslachtsorganen & melkklier, ↑oxytocinegevoeligheid uterus, ↑Ca<sup>2+</sup><sub>bloed</sub> vogels.
- farmacologisch: ovariële cyclus, proliferatie epitheel uterus & melkklier, ↑Ca<sup>2+</sup> inbouw skelet, ↑retentie H<sub>2</sub>O, ↑uterustonus → ↑motiliteit (niet Eq), Bo ↑eiwit-anabole werking.



- BW: cysteuze ontaarding ovariële follikels, abortus (bij KHD gebruikt, op d3 na dekking), aplastische anemie Ca, feminisatie, ↑synthese stollingsfactoren → ↑kans thrombo-embolie (Ho), cardiovasculaire complicaties (Ho), waterretentie tgv. ↑renine, epigenetisch (bevorderen groei mammatumoren).
- bij: Eq opwekking bront & relaxatie cervix; Ca Fe incontinentie (↑ $\alpha$ 1-rec. urethra + ↓heropname NA), anaal adenoom, dermatitis, inductie vroegtijdige abortus; Bo icm. progesteron tx ware anoestrus, cysteuze ovariële follikels, oestrussynchronisatie.
- \* natuurlijke: oestrone, oestriol, oestradiol, equiline, equilenine, hippuline, ginesteïne, zeranol.
- \* synthetische: diethylstilboestrol (DES), hexoestrol, dienooestrol. Geen steroïde structuur, wel sterkere activiteit. Oestradiol-esters (17- $\alpha$ -ethinyl-oestradiol, mestranol) vertonen retard effect.

#### (Anti-oestrogenen)

##### Gestagenen

- onderhoud dracht (↓uterusmotoriek), ↑acini melkklier, ↓FSH & LH hypofyse, Bo ↑eiwitsynthese & voederconversie.
- BW: vnl. bij synthetische, androgene effecten, ↑gewicht.
- bij: Eq tx anoestrus, polyfolliculaire ovaria, ↓oestrus; Bo icm. oestrogenen tx ware anoestrus, cysteuze ovariële follikels, oestrussynchronisatie; Su oestrussynchronisatie; Ca Fe anticonceptie, uitstellen oestrus; Ov bronstinductie, synchronisatie via vaginaal spiraal.
- \* progesteron: gevormd in CL tijdens luteale fase, voorbereiden endometrium op implantatie, beperkte metabole effecten. Niet farmacologisch gebruikt.
- \* synthetische: medroxyprogesteronacetaat (MAP, vaginale sponzen Ov), megestrolacetaat (MGA), chloormadinonacetaat (CAP), (norethistosteron/17-ethinyl-19-nortestosteron (Ho anticonceptie)), levonorgestrel (Ho Ca), proligeston

##### Androgenen en anabole steroïden

- ontwikkeling geslachtsorganen & secundaire geslachtskenmerken, spermatogenese, anabool effect, ↑productie erythropoetine.
- in geslachtsorganen testosteron → dihydrotestosteron dmv. 5 $\alpha$ -reductase, niet in spierweefsel → anabolica vnl. op spiereceptoren omdat deze niet door 5 $\alpha$ -reductase worden beïnvloed, ↑spiereiwit, vermannelijking.
- epitestosteron = precursor, bestaat niet als farmacon → als verhouding testosteron/epitestosteron te hoog → doping.
- effect: viriliserend (vnl. dihydrotestosteron) → groei secundaire geslachtsorganen, ↑sec. geslachtskenmerken, ↑agressiviteit; anabool effect → spiertoename (↑N, K<sup>+</sup> en P retentie) door ↑N-retentie → ↑eiwitsynthese (↓desaminatie AZ tot ureum, vet & KH leveren E hiervoor, prikkeling eetlust?); oestrogenen direct invloed via cytoplasmarec. en indirect via hypothalamus → ↑GH, ↑insuline (door KH afbraak), ↓thyroxine → ↑GH/thyroxine-verhouding faciliteert werking anabolica thv. spiercellen; androgenen/anabolica werken via cytoplasmarec. en indirect door anti-katabool effect door competitie met cortico's, ↓thyroxine; snelle daling N-uitscheiding, na enkele weken terug naar uitgangswaarde (= wearing-off), bij gezonde individuen rebound effect; stimulatie erythropoetine productie nier → ↑RBC beenmerg.
- bij: gewichtsverlies na ziekte, katabolisme na corticoïdtx (KHD).
- \* androgenen: testosteron (propionzuurester, cyclopentyl-propionaat = retard preparaten), 17- $\alpha$ -methyltestosteron (oraal actief, langer werkzaam).
- \* anabolica: nortestosteron.

Preparaten gebruikt in illegale vetmesting: oestradiol, ethinylloestradiol, testosteron, methyltestosteron, trenbolone, progesteron, medroxyprogesteron, zeranol

##### Groeihormonen

Groeihormoon (somatotropine)-secretie oiv. GHRH (somatoreline) en somatostatine (SIF). (Somatostatine = somatotropine inhibitory factor, inhibeert vrijstelling insuline en glucagon.) Somatotropine = groeihormoon

- deel effect door in lever gevormde somatomedines. Via IGF ↑proteïnesynthese en ↓eiwitmetabolisme door mobilisatie vet → groei & ontwikkeling.

- bij: groeibevorderaar, ↑melkproductie, verbetering vleeskwaliteit (↔ geslachtshormonen), bij Ca GHdeficiëntie (BW: diabetes mellitus).

\* runder-groeihormoon (BST), varken-GH (PST), long-acting: methionyl-BST

#### Schildklierhormoon

- TRF hypothalamus → TSH hypofyse → T4>T3 schildklier.
- accumulatie I<sup>-</sup> uit bloed in schildklier → oxidatie tot I<sub>2</sub> → iodinatie/organificatie (I x tyrosine thv. apicale membraan → monojodotyrosine (MIT) en diiodotyrosine (DIT)) → koppeling 2xDIT→T4, MIT+DIT→T3, binding aan thyroglobuline → secretie.
- penetratie in cel T4→T3 (3-10x actiever) → x nucleaire receptor → ↑transcriptie → proteïnesynthese.
- effect: normale groei, ontwikkeling CZS, ↑metabolisme & O<sub>2</sub>verbruik, ↑chronotroop & inotroop, ↑prikkelbaarheid, ↑motiliteit GIT.
- bij: hypothyreoïdie (substitutie, vnl. T4 levothyroxine-natrium).
- \* T3, T4, levothyroxine-natrium

(Thyreostatica: geen farmacologische toepassing)

andere GM met remmende werking op schildklier: NSAID, glucocorticoïden, β-antagonisten

#### \* Oxytocine

- interactie oxytocinerec. myometrium en myo-epitheliale cellen rond alveolaire kanalen melkklie → ↑melkproductie. Densiteit receptoren ↑tijdens dracht.
- effect: ↑frequentie & amplitude uteriene contracties, ejectie melk.
- bij: inductie weeën op einde dracht, postpartum bloedingen (VC), promotie lactatie (niet in latere fase), partusinductie Eq Su (icm. PG), bij Bo PGF<sub>2α</sub> meer invloed).

## Cardiovasculaire geneesmiddelen

### Cardiotonica

- Frank-Starling mechanisme: auto-regulatie om pompactiviteit af te stemmen op de linkse ventriculaire eind-diastolische druk (spiervezellengte). Gemiddelde spanning myocardwand resultaat voorbelasting (eind-diastolische druk) en nabelasting (einde isovolumetrische contractie).
- rol Ca<sup>2+</sup>: electrogene weg (openen voltage afh. kanalen oiv. AP) en niet-electrogene weg (2 Na<sup>+</sup> tegen 1 Ca<sup>2+</sup>). Tijdens systole bindt Ca<sup>2+</sup> zich aan troponine → actieve myosine bruggen → spiercontractie.

#### Digitalis glycosiden

- enorme individuele variatie, smalle toxische-therapeutische breedte. Beïnvloeding en inhibitie van Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ase → ↑Ca<sup>2+</sup> intracellulair. Rechtstreekse bevordering Ca<sup>2+</sup> via electrogene weg (kanaal verwijdt). Prikkeling sarcoplasmatisch reticulum → ↑vrijzetting vrije Ca<sup>2+</sup>.
- effect: ↑contractiekracht bij lagere einddiastolische druk (linksverschuiving curve) → ↓veneuze stuwing, ↓hartdilatatie, ↑nuteffect (↔ adrenerg systeem) → ↓congestieve sn. Bij te hoge dosis relaxatie bemoeilijkt.
- secundair effect: ↓prikkelbaarheid (door remming ATP-ase), automatie (↓ bij normale dosis/↑ bij toxische dosis), ↑refractaire periode (→ AVblok), ↑geleidings-snelheid.
- bijkomend effect: diuretische werking (bij cardiaal oedeem, ↓BD capillairen, ↑renale circulatie & glomerulaire filtratie → ↑excretie Na<sup>+</sup> en H<sub>2</sub>O, ↑arteriële druk → ↓renine) → ↓aldosteron → ↓Na<sup>+</sup> reabsorptie.
- BW: irritatie GIT (vnl. Fe), indirect prikkeling CRTZ en braakcentrum.
- interacties: hyperkaliëmie (↓Ca<sup>2+</sup> influx → ↓digoxine werking), hypokaliëmie (tgv. cortico's/diuretica → ↑digoxinewerking via ATP-ase pomp en hartautomatie), hypercalcemie (↑werking), hypocalcemie (↓werking doordat Ca<sup>2+</sup> spiegel nooit hoog genoeg), Mg<sup>2+</sup> (antagonisme met Ca<sup>2+</sup> → ↑werking).
- \* digoxine: enkel KHD, bij te hoge diastolische hypertensie. Enge toxisch-therapeutische marge, ↑kans intoxicatie icm. diuretica (→ hypokaliëmie) → anorexie en/of braken → 1-2d tx stoppen, nadien dosis reduceren.
- \* (digitoxine), (ouabaine, (β-methyl)digoxine))

\* Pimobendan (Vetmedin®): bij chronische congestieve hartinsufficiëntie, mitralis- en tricuspedalisklep stenose, cardiomyopathie. ↑bindingsaffiniteit Ca<sup>2+</sup> voor troponine C (conc. blijft gelijk) → ↑inotroop, ↓fosfodiesterase III (vasculair effect) → cAMP blijft vrij hoog → VD → ↓voor- & nabelasting → ↑cardiale functie (hypertensie onderdrukt), myocardiale contractiliteit

vergt niet meer E (↔ digoxine), ↓renale weerstand → ↑renale bloedvloeï (↔ andere GM op lange termijn nierinsufficiëntie) → ↓renine zonder totale uitschakeling → ↓hypotensieve werking dan ACE-inhibitoren, indirect ↓[catecholamines, renine, angiotensine II]. Combinatie tx met diuretica, anti-aritmica, ACE-inhibitoren.

#### Calcium antagonisten

- inhibitie  $Ca^{2+}$  door electrogeen afhankelijke  $Ca^{2+}$ -kanalen =  $Ca^{2+}$  entry blokkers, geen echte fysische blokkade maar ↓kans op opening bij depolarisatie.
- effect: ↓sinusknoopactiviteit, ↓AV-geleiding, coronaire dilatatie, arteriolaire dilatatie.
- bij: atriale ritmest, angina pectoris, hypertensie, Ca atriumfibrillatie, Fe hypertrofische cardiomyopathie (Nifedipine) en hypertensie (Amlodipine).
- \* verapamil (fenylalkylaminen), diltiazem (benzothiazepines), nifedipine, amlodipine (dihydropyridines)

#### ACE-inhibitoren

- inhibitoren angiotensine-conversie-enzyme. 1<sup>o</sup> keus bij fase 2 hartfalen.
- effect: dilatatie arteriolen & venen → ↓voor- & nabelasting → ↓perifere weerstand → ↓BD. Ook bij patiënten zonder ↑reninestatus: blokkade ACE en angiotensine II-octapeptiden in weefsels, invloed hersenen waar angiotensine II sympatisch systeem activeert, ↓act noradrenerge zenuwuiteinden waar angiotensine II vrijstelling NA stimuleert, ↓afbraak vasodilaterende bradykinine. ↑coronaire doorbloeding, diurese, anti-aritmie, ↓cardiale myopathie, ↓sympaticus.
- bij: hypertensie, hartinsufficiëntie.
- \* captopril, enalapril, benazepril (Fortekor®), ramipril (Vasotop®), imidapril (prodrugs)
- \* Sartanen: competitie met angiotensine II ipv. ↓vorming, duur.

#### Anti-aritmica

- blokkade  $Na^+$ -kanalen (lokaal anesthetisch), vertraging terugkeer uit geïnactiveerde toestand naar rusttoestand → langere refractaire periode.
- \* procainamide, kinidine: vnl. blokkade  $Na^+$ -kanalen, minder van  $K^+$ -kanalen, meer effectief als tx ventriculaire dan atriale aritmieën.
- \* lidocaine: blokkade  $Na^+$ -kanalen, blokkade background  $Na^+$ -uitstroom tijdens repolarisatie → ↓pacemakeractiviteit, ↓geleiding, ↓exciteerbaarheid. BW: G1st en *Salmonella* bij Eq. Bij: ventriculaire en atriale ritmest. ECG maken om op te volgen → voorkomen dat je in een stadium van blokkage terechtkomt.

## Geneesmiddelen welke het bloed en de bloedelementen beïnvloeden

### Bloedstolling

#### Algemene hemostatica

- \* vitamine K: K1=fytonadione, K2=menaquinone, K3=menadione, bij coumarinevergiftiging, sulfonamide therapie pluimvee, leveraantasting, tekort protrombine.
- \* protamine: antidoot heparine → vormt stabiel inactief zout.

#### Lokale hemostatica

- \* thrombine (poeder, dentale/laryngeale/nasale ingrepen), microkristallijn collageen (lever, milt), gelatine spons (Gelfoam, capillaire & veneuze bloedingen), geoxideerde cellulose (Oxycel, coagulatie Hb en cellulose)

#### Anti-coagulancia

- \* natrium-oxalaat, natrium-citraat,  $Na_2EDTA$ , natrium-heparine: voor afname & bewaring ongestold bloed. Heparine: anionische gesulfateerde mucopolysacchariden, anti-stolling via binding antitrombine III → conformatieverandering → inactivatie AT III, IIa, Xa.
- \* coumarinederivaten: bishydroxycoumarine (Dicoumarol), 3-4-hydroxycoumarine (Warfarine); vitK antagonisten, hoge albuminebinding → kans interacties (NSAID's). Bij: veneuze trombose, podotrochleitis? Inhibitie hepatische synthese vitK-afstollingsfactoren (protrombine, VII, IX, X) door depletie actieve vitK → latentietijd. Nauwe therapeutische breedte.

### Hemoglobinevorming

#### IJzer

- voor vorming Hb, myoglobine, enzymen. Gebrek → ferriprive anemie, door te weinig in voeding, verliezen (bloeding, lactatie, dracht), gestoorde resorptie.

- resorptie als  $Fe^{2+}$  of heem-Fe → gebonden aan rec. op mucosacelmembraan, mogelijk chelaten mucosacel binnen, bij overmatige toevoer mucosal Block (ovv. apoferritine). Transferrine: transporteiwit bloed. Ferritine: opslageiwit mucosacellen.
  - bij: hypochrome anemie (tgv. Fe-tekort).
  - \* ferro-zouten (ferrochloride,  $Fe^{2+}$ -ascorbinezuurcomplex): po.  $Fe^{3+}$  (ferrizouten) etsend en adstringerend.
  - \* ijzerdextraan: pe, juist  $Fe^{3+}$  onder complexe vorm → ↑absorptie en ↓toxiciteit.
- Resorptie via lymfe → duurt lang → langzaam vrijgezet. Icm. met vitE/selenium ivm. necrose spieren door oxidatie. Vnl. bij biggen. Nooit Eq.

#### Koper

- voor mobilisatie  $Fe^{2+}$  uit weefsels en incorporatie in Hb. Depot bloed als ceruloplasmine. Ov: koperintoxicatie! Supplementatie niet nodig.

#### Foliumzuur

- essentieel voor vorming nucleoproteïnen voor synthese RBC. Sn: tekort RBC, granulocyten, trombocyten. Meestal icm. vitB12 toegediend. Deficiëntie weinig (muv. renpaard tgv. te weinig vers gras).

#### Vitamine B12 = cyanocobalamine

- co-enzym vorming ringpyrimidines (DNA synthese). Tekort: ↓kernontwikkeling en celdeling. Voor absorptie intrinsieke factor noodzakelijk bij Su en Ho, niet Ca en Fe. Tx pe>po. Beenmerg gevoelig aan deficiëntie → anemie, leucopenie, trombopenie. Bo: vorming endogeen vitB12 in pens door flora (cobalt nodig).

## Farmaca met een invloed op het renaal systeem

### Diuretica

- proximale tubulus actieve  $Na^+$  herresorptie via  $Na^+/K^+$ -pomp (70%); dalende buis Henle  $H_2O$  diffusie; medullair Henle  $Na^+$  en  $Cl^-$  herresorptie via pomp; corticaal Henle  $Na^+/Cl^-/K^+$  herresorptie icm.  $H_2O$  (20%); distale tubulus (7-8%) & ductus colligens (3-4%)  $H_2O$  reabsorptie oiv. ADH.

#### Koolzuuranhydraseremmers

- 3<sup>e</sup>. Blokkade koolzuuranhydrase (CA) thv. proximale tubulus. CAR → ↓vorming  $H_2CO_3$  in cel → ↓ $H^+$  → minder  $Na^+$  uitgewisseld → ↑ $Na^+$  urine +  $H_2O$ .
- sulfonamide-structuur.
- effect: ↓resorptie  $HCO_3^-$  ( $CO_2+H_2O$ ) → ↓secretie  $H^+$  → ↓resorptie  $Na^+$  en  $H_2O$ -verlies (iso-osmotische urine), alkalinisatie urine (via  $H_2CO_3$ ) → metabole acidose (door ↓ $HCO_3^-$ , zelflimiterend), ↓productie oogvocht (↓CA in corpus ciliare).
- bij: glaucoom.
- BW:  $Na^+$  uitgewisseld voor  $K^+$  ipv.  $H^+$  → hypokaliëmie (toxiciteit digoxine), ↓uitscheiding  $NH_4^+$  → mogelijk encephalopathie &  $H^+$  afgesplitst → ↓diuretisch effect, zelflimiterend effect door ↑ $H^+$  door metabole acidose.
- \* acetazolamide.

#### Thiaziden

- 2<sup>e</sup>. In proximale deel distale tubulus. Blokkeren electroneutrale  $Na^+/Cl^-$  cotransport-carrier vanuit lumen.
- effect: matig diuretisch want 90%  $Na^+$  al geresorbeerd,  $Na^+/Cl^-/K^+/HCO_3^-$  verlies → ↓ $Na^+$  en  $H_2O$  resorptie; ↑ $K^+$  verlies (↑ $Na^+$  thv. distale tubulus en verzamelbuizen → ↑ $Na^+$  resorptie thv. ductus colligens → depolarisatie tubulaire cellen → gecompenseerd door  $K^+$  uitscheiding); matig ↑ $Ca^{2+}$  resorptie.
- BW: hypokaliëmie, hyperuricemie (competitie voor secretie urinezuur → jicht), hyperglycemie (insulinesecretie geremd), metabole alkalose (door  $Cl^-$  tekort, bindt  $H^+$ , productie  $HCO_3^-$  gestimuleerd), overgevoeligheidsreacties (urticaria). Niet 1<sup>e</sup> keus.
- \* hydrochlorothiazide.

#### Lisdiuretica

- 1<sup>e</sup>. Blokkade  $Na^+/K^+/2Cl^-$  cotransportsysteem vanuit lumen stijgende buis Henle.
- effect: krachtig diuretisch, ↑uitscheiding  $Na^+/K^+/Cl^-/H^+$ , ↓passieve reabsorptie  $H_2O$ , hoge zoutconcentratie ( $K^+/Cl^-$ ) thv. distale tubulus en verzamelbuizen remt  $Na^+$  herresorptie → ↑diurese, ↓urinezuuruitscheiding (cfr. thiaziden), mogelijk hypokaliëmie en metabole alkalose ( $Cl^-/H^+$ ), ↑nierdoorbloeding (→ voorkeur bij oligo-/anurie).
- bij: hypertensie, hartinsufficiëntie, longoedeem, intoxicaties, renpaarden om longbloedingen te voorkomen.

\* furosemide: voor patiënt met nierinsufficiëntie, bv. na intoxicatie die nierbeschadiging geeft.

#### Kaliumsparende diuretica

- 4<sup>e</sup>. Thv. ductus colligens. Subklasse 1: blokkade aldosteron-gevoelige Na<sup>+</sup> kanalen apicale zijde vanuit lumen. Subklasse 2: blokkade intracellulaire cytoplasmatische aldosteron-rec. (competitieve aldosteronreceptor antagonist) → geen vernietiging chromatine repressor → ↓AIP → ↓passieve Na<sup>+</sup> opname en ↓Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. Bij hyperkaliëmie reflectorische ↑aldosteronproductie → ↑K<sup>+</sup> excretie.

- effect: zwak diuretisch, ↓H<sup>+</sup> excretie (→ neiging acidose), matig K<sup>+</sup> sparend (door basolateraal membraanmechanisme, indirect door Na<sup>+</sup> kanaal blokkade).

- niet icm. andere diuretica. Wel combi's met β-blokkers ed.

\* triamterene, amiloride: subklasse 1.

\* spironolacton: subklasse 2.

#### Osmotische diuretica

- 5<sup>e</sup>. ↑osmolariteit tubulaire lumen (zelf inert).

- effect: thv. delen die vrij permeabel voor H<sub>2</sub>O zijn (prox tub, dalend Henle, d. colligens), progressief ↑osmolariteit naarmate H<sub>2</sub>O geresorbeerd → ↓passieve water-resorptie → lichte ↓Na<sup>+</sup> resorptie. ↑H<sub>2</sub>O excretie.

- bij: acute nierinsufficiëntie met oligo-/anurie, hersenoedeem (icm. dexamethasone, als furosemide geen resultaat meer geeft).

\* mannitol, glycerine.

## Farmaca met een invloed op de ademhaling

### (Sympaticomimetica

BrD. α en β mimetica (A, efedrine), β2-mimetica (clenbuterol).

### Methylxanthines

↑cAMP, ↑catecholamines, BrD. Aminofylline, theofylline.

### Parasympaticolytica

Muscarine-antagonisten, ↓secretie. Atropine, ipratropiumbromide, oxitropiumbromide.

### Inhibitoren mediatoenvrijstelling

Stabilisatie mastcellen. Natriumchromoglicaat, ketotifen, oxatomide.

### Corticosteroiden

↓inflammatie, ↓bronchiale hyperreactie. Prednisolone, beclomethasone, dexamethasone.

### Antitussiva

Narcotische: codeïne. Niet-narcotisch: noscapine, dextromethorfan.)

### Mucolytica

- sputumvervloeiers (↓consistentie), depolymerisatie mucopolysacchariden?, verbreking di-sulfide-bruggen tss macromoleculen? ↓oppervlaktenspanning, enzymatische afbraak peptiden.

\* acetylcysteïne, 5-carboxymethylcysteïne: depolymeriseren mucoproteïnen, interactie met penicillines & tetracyclines.

\* bromhexine (Bisolvon): ↓viscositeit, ↑[AB] in bronchiaal slijm?

\* expectorantia (Ipeca, eucalyptus): ↑bronchosecretie → verdunning slijm, effect?

### Decongestiva

- bij rhinitis/sinusitis.

- lokale VC, ontzwellend neusslijmvlies.

\* (efedrine, α-adrenerge imidazol-derivaten (nafazoline, oxymetazoline, tramazoline), beclomethason, chromoglicaat)

## Farmaca met een invloed op het oog

- fysico-chemische eigenschappen als traanvocht, steriliteit, vnl. effect conjunctiva, evt. absorptie via cornea, oogzalven dun en vloeibaar, oogdruppels minder invloed zicht, niet-irriterend.

### Miotica

- miosis: parasympatisch via n. oculomotorius en ggl ciliare via m. constrictor pupillae en m. ciliaris → ook effect accommodatie en opening afvloeikanaal → ↓intra-oculaire druk.

\* parasympaticomimetica: acetylcholine (snel geïnactiveerd), pilocarpine (pupilvernauwing → ↑afvloeioogvocht → bij glaucoom, mogelijk braken bij hoge conc.), carbachol, metacholine (in oplossing onstabiel, mogelijk obstructie d. nasolacrimalis).

\* cholinesterase-remmers: fysostigmine, neostigmine (reversiebele remming), demecarine, ecthiopaat, fluostigmine (irreversiebele remming). BW: ↑tranen, ↑pupilvernauwing, allergische reacties, visusst, cataract, braken, diarree, ....

#### Mydriatica

- via n. oculomotorius en m. dilatator pupillae (sympatisch via ggl cervicale craniale).  
\* parasympaticolytica: mydriasis via blokkeren n. oculomotorius; atropine, scopolamine, homatropine, cyclopentolaat, tropicamide. BW: acuut glaucoom, fotofobia door retina-beschadiging, conjunctivitis.  
\* α-sympaticomimetica: via activatie m. dilatator pupillae → actieve mydriasis, VC conjunctivae (↓bloeding bij chirurgie), secundaire reactieve hyperemie, ↓prod. oogkamervocht (↓kans glaucoom); adrenaline, fenylefrine, efedrine (minder effectief).

#### Anti-glaucoom middelen

\* koolzuuranhydraseremmers: ↓oogkamervocht productie; acetazolamide. BW: braken, ataxie, tremor, nierbeschadiging. Nooit thiaziden bij glaucoom (↑intra-oculaire druk).  
\* osmotische diuretica: ↓prod oogkamervocht, ↑eliminatie vocht; mannitol, glycerine. BW: braken, diarree.

#### Diversen

- antibiotica, antiseptica, sulfonamiden: tetracyclines, macroliden, rifampicine, chloramfenicol (treedt goed dieper door), fluoroquinolones (zeer potent, breed spectrum), aminoglycosiden (neomycine, gentamycine, tobramycine), zilvernitraat.  
- anti-flogistica: glucocorticoïden: hydrocortisone, prednisolone, dexamethasone, betamethasone; meestal cornea penetratie. Methylprednisolone: via subconjunctivale injectie. Bij: iritis, iridocyclitis, uveïtis. BW: glaucoom, bijnierschorsinsufficiëntie, cornea ulcus.  
niet-steroidale antiflogistica: fenylbutazone, ubiprofen, naproxen, meclofenamaat; ↓vorming PG. Bij: iridocyclitis, post-chirurgische zwelling.  
- anti-allergica: cyclosporine (imm suppr); ↑tranen, ↓corneale granulatie. BW: renale toxiciteit?, duur → eerder kunsttranen gebruikt.  
- kunsttranen: methylcellulose, carbomeren, polyacrylzuur, hydroxypropylmethylcellulose.  
- varia: vit. A-D oogzalf, natriumhyaluronaat, virostatica (acyclovir, idoxuridine).

## Farmaca met een invloed op het maag-darmstelsel

#### Antacida

- alkalisch → neutralisatie maagzuur → ↓pepsine-activiteit door ↑pH boven optimum voor peptische proteolyse.  
- effect: ↓symptomen veroorzaakt door maagzuur.  
- bij: maag- en ddulcera, refluxoesofagitis, gastritis, irritatie.  
- BW: soms barrière absorptie andere GM.  
\* NaHCO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>: potent, snelwerkend, geresorbeerd (→ alkalose, hypercalcemie), mogelijk rebound effect.  
\* magnesium (MgOH<sub>2</sub>, magnesiumtrisilicaat), aluminiumverbindingen (AlOH<sub>3</sub>): geen retentie Al/Mg tenzij nierinsufficiëntie, Al constiperend, Mg laxatief.

#### Mucosabeschermers

\* bismuthverbindingen (colloïdal bismuthsubcitraat, complex met citroenzuur): niet zuur-neutraliserend, ↑mucussecretie, licht adstingerend, AB tgo. *Helicobacter*, x H<sub>2</sub>S DD, in zuur milieu vorming precipitaat met affiniteit voor ontstekingsproteïnen in basis ulcus, ↑PGsynthese, geen ↓zuursecretie. BW: myoclonische encefalopathie. Niet icm. H<sub>2</sub> antagonisten of antacida.  
\* sucralfaat: in zuur milieu dissociatie Al-ionen en binding negatief sulfaat x positieve eiwitgroepen in ulcus (→ beschermlaag), ↑PGsynthese, geen ↓zuursecretie. Bij: maag- en duodenum ulcus, bepaalde diarreetoestanden.

#### (Spasmolytica)

butylhyoscine bromide (Buscopan Compositum®): relaxatie glsp GIT en UGS. Bij: koliek en spasmen darmen/galwegen/urinewegen (bv. door steenvorming).

#### Anti-emetica

\* anti-cholinergica: scopolamine, atropine; blokkade cholinerge synapsen nucll vestibulares; bij braken bij reisziekte; BW: ↓peristaltiek darmen.  
\* H<sub>1</sub>-antihistaminica: dimenhydrinaat, cinnarizine: gedeeltelijk cholinerg en via niet-selectieve depressie braakcentrum, licht sedatief, weinig BW, ook invloed evenwichtsorgaan.

- \* neuroleptica: fenothiazines, butyrofenonen: anti-dopaminerg met onderdrukking braakcentrum, niet als zuiver anti-braakmiddel gebruiken.
- \* neurokinine-1 antagonisten: maropitant: selectieve nonpeptide NK<sub>1</sub>-rec. antagonist bij Ca; intribeert binding substance P thv. CZS, tegen neurale & hormonale oorzaken, geen sedatie, tegen centraal & perifeer braken, blokkeert cisplatin geïnduceerd braken. BW: braken bij hoge dosis, affiniteit Ca<sup>2+</sup> kanalen (nooit icm. Ca<sup>2+</sup> blokker), niet bij hartaandoeningen.
- \* gastroprokinetica: betanechol (beïnvloeding cholinerge transmissie, gering effect), metoclopramide (Primperan®, ↑GI motiliteit door ↑ACh via 5HT-rec. → ↑peristaltiek) en domperidone (Motilium®) blokkade GI dopamine-rec. → endogeen dopamine geblokkeerd → ↑peristaltiek (blokkade dopaminereceptoren in CRTZ = buiten BHB → ↑tonus slokdarmsfincter, ↑antroduodenale coördinatie, ↑peristaltiek; BW: extrapyramidale st, hyperprolactinemie; bij: nausea, braken, ↓maaglediging), (cisapride (stimulatie darm>>maag, Ho)), 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten (ondansetron; blokkade 5HT-rec. afferenten n darmwand; bij: braken door radiotx en chemotx), H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase inhibitoren (↓maagzuursecretie, specifieke irreversibele inhibitoren protonpomp → de novo synthese vereist → lange werking, prodrug; bij: refluxoesofagitis, ulcera maag/dd; omeprazole, lansoprazole).

#### (Tapides)

#### Purgativa

- ↑darmlediging
- \* osmotisch actieve stoffen: natriumsulfaat, magnesiumsulfaat (meest effectief), lactalose (niet-verteerbaar synthetisch disaccharide → in colon gesplitst door bacteriën → ↑osmolariteit & ↓pH → ↑H<sub>2</sub>O, ↓absorptie ammoniumzouten). Bij: obstipatie, hepatische encephalopathie (intoxicatie NH<sub>3</sub>).
- \* zwelmiddelen: lijnzaad, psylliumzaden, methylcellulose, zemelen.
- \* glijmiddelen: vloeibare paraffine, minerale oliën (bv. maïsolie) → ↓intestinale absorptie water en ionen, verweking faeces.
- \* contactlaxativa: ricinusolie (prikkelend darmwand), anthrachinonderivaten (Sennabladeren, rabarber, aloë); inhibitie intestinale Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ase, ↑secretie water en elektrolyten, ↑motiliteit darm. BW: mogelijk afhankelijkheid.
- \* laxativa voor rectaal gebruik: met natriumzout (Microlax; osmose) en/of natriumdocusaat (Norgine®; verwekingseffect), enkel KHD. Bij: obstipatie thv. rectum.

#### Antidiarreica

- \* absorbantia: actieve kool (Norit®), kaolin (aluminiumsilicaat), pectine (in wortel, bieten); absorptie toxische bestanddelen.
- \* adstringentia: tannine (in rode wijn, thee); precipitatie proteïnen en vorming beschermende laag mucosa, ↑activiteit darm.
- \* (opioïdderivaten: difenoxylaat, loperamide (Imodium®); derivaten narcotische analgetica, stimulatie opioïdrec. cholinerge nn → ↓peristaltiek. Niet DGK.)

#### Darmantiseptica

- \* nitrofuranen: nifuroxazide; enkel KHD (geen MRL), geen systemisch AB effect, ook bij cysteïtis (resorbeerbare vorm).
- \* sulfasalazine = sulfapyridine (BW) + 5-amino-salicylzuur (actief); splitsing in DD door bacteriën, mechanisme onbekend. Bij: colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, malabsorptie-syndroom. BW: immunosuppressief, keratoconjunctivitis sicca Ca.

## Detergenten, antiseptica en desinfectantia

#### (Detergenten

- Anionische detergenten
- Kationische detergenten)

#### Antiseptica en desinfectantia

- bij: pre-operatief, catheterisatie, implants, immundefecten, cytostatische tx, huidbeschadigingen (wonden, brand).
- \* Alcoholen: ethyl- (70%), isopropylalcohol (50%), methanol; lossen lipide celmembranen op en denatureren cellulaire proteïnen, reinigen huid; gram+, gram-, tuberkelbacillen, fungi, (virussen); BW lokale irritatie, ontvlambaar, licht corrosief; geen residuele werking (vluchtig).
- \* Halogenen: AB, fungi, virus, protozoa; langer werkzaam dan alcohol.  
chlor en anorganische verbindingen: Dakin, calciumhypochloriet (Ca(OCl)<sub>2</sub>), natriumhypochloriet (NaOCl (javelwater)); oplossen necrotisch weefsel, neutraliseren geur; irriterend.

organische chloorverbindingen: chlooramines (minder irriterend, minder toxisch, nawerking, niet zeer stabiel; vorming HOCl en vrij Cl<sup>-</sup>), chloorhexidine (inactivering en precipitatie eiwitten, verstoren permeabiliteit membranen; fungi en bacteriën (gram+>gram-), (virussen); hoge residuele act., lage toxiciteit; vnl. als pre-chirurgisch AS, niet als desinfectans).

jodium en derivaten: gram+ en gram-, sporen, schimmels, virussen; diffusie in cel → openbreken proteïnestructuren; BW nierintoxicatie; jodiumtinctuur (instabiel, pijnlijk, irritatie, allergen, corrosie, verkleuring, tast rubber aan; goedkoopste, weinig toxisch, verdampt zonder residuvorming), jodoforen, povidone-jood (Iso-Betadine®) (verlengde werking, niet corrosief, geen irritatie zelfs op mucosa, geen toxiciteit), lugol (endometritis Bo).

(Koolteerderivaten: fenol (rotkreupel Ov), chloroxylenol (Dettol®)).

## Anti-infectieuze chemotherapeutica

- MIC = minimum inhibitorische concentratie ( $[AB]_{\text{plasma}}$ ).
- MBC = minimale bactericide concentratie, niet in vivo.
- MAC = minimale antibacteriële concentratie (subMIC), soms onderschatting ABact bactericied AB, postAB werking, bij aminoglycosiden, penicillines (β-lactams), fluoroquinolones.
- bacteriostatisch: tetracyclines, aminoglycosiden, macroliden; soms bij hoge conc. bactericied (am.gl., macr.); kans op persisters (bij onvoldoende lange tx); langdurig aanhouden effectieve bloed- en weefselspiegels, actief lichaamseigen afweermechanisme nodig.
- bactericied: absoluut (bij vermenigvuldiging en in rustfase; polymyxines, aminoglycosiden) of degeneratief (alleen vermenigvuldiging; penicillines); bij zware en ongunstig gelokaliseerde infecties, als eigen afweer deficiënt/ontbreekt; meestal concentratie-afhankelijk (muv. penicillines).

### Sulfonamiden

- bacteriostatisch (afh. van hoe negatief geladen de SO<sub>2</sub>-groep is), structurele analogen para-aminobenzoëzuur, competitief antagonisme op dihydropteroaatsynthetase in foliumzuur-synthese, soms incorporatie in enzym (letale synthese).
- spectrum: gram+ en gram- (stafylococcon, streptococcon, Pasteurella, Proteus, Hemophilus), protozoa (coccidia). Veel in massamedicatie, 1<sup>e</sup> lijn, vnl. coccidiose tx pluimvee bij particulieren.
- stootdosis voor verdringing PABA (AB minder affiniteit voor enzym), latentietijd want foliumzuur moet eerst uitgeput worden → niet voor acute fase, ongevoelige kiemen als geen foliumzuur nodig of in staat op te nemen uit milieu, enkel remming in volle groeifase, interactie met procaïne (PABA-ester → ↑sulfonamiden nodig).
- resistentie: veelvuldig, chromosomaal en R-plasmide, kruisresistentie.
- rel. grote plasma-eiwit binding. Vd 0,2-0,5 l/kg (vrij laag) → vnl. in plasma.
- BW: bij snelle IV infusie alkalose (hoge pH oplossing), anorexie bij hoge doses po (↓opname sulfonamiden), nierkristallisatie (vnl. acetylmethylolieten, vnl. Car), overgevoeligheidsreacties (Ho, Eq), bloedbeeldveranderingen (bloedstollingsdefecten tgv. ↓vitK pluimvee). Interacties: ↓enzymen (intoxicatie), bv. pyrazolonen tgv. albumine-binding, antacida (↓resorptie), Ca<sup>2+</sup> oplossing als pe, α2-antagonisten (→ hartstoornissen, fataal).
- \* topicaal gebruik: sulfanilamide, sulfathiazol; in zalven en strooipoeders; kans op sensibilisatie en allergische reacties, nu minder gebruikt.
- \* niet-resorbeerbare sulfa's: sulfaguandine, sulfathiazol en derivaten (succinylsulfathiazol), sulfasalazine (bij malabsorptie); vnl. darmantiseptica, veel resistentie MDT-bacteriën.
- \* (kortwerkende sulfa's: bij urineweginfecties (onveranderd uitgescheiden via UGT), nu eerder fluoroquinolones, penicilline, cefalosporines).
- \* middellangwerkende sulfa's: pyrimidinesulfonamiden, sulfachlorpyrazine (coccidiose), sulfamethoxazole (vnl. Ho), sulfadimethoxine; bij urineweg- en systemische inf.
- \* (langwerkende sulfa's: zeer lange wachttijden ivm. residuen → niet meer gebruikt).
- \* anti-coccidiale sulfa's: sulfadimethoxine, sulfadimidine en sulfamerazine, sulfachlorpyrazine, sulfaclozine; laatste 2 enkel bij coccidiose-tx; resistentie bij *Eimeria* → rotatiesysteem met ionoforen; BW kip vitK tekort (door bacteriën in colon geproduceerd).

### Pyrimidinen

- werkt in op synthese foliumzuur thv. dihydrofolaat reductase (= stap verder dan sulfonamides → sequentiële block, combinatie in verhouding 1/5 (Vd trimethoprim 1,5 l/kg, Vd sulfonamide 0,3 l/kg), hierdoor bactericied effect, spectrum verbreding door ↓MIC, ↓kans op resistentie).
- resistentie: ook voor combi, vnl. R-plasmiden, kruisresistentie met sulfonamiden.



- spectrum: gram+ en gram- (stafylococcon, streptococcon, Listeria, Pasteurella, Actinobacillus, Salmonella, E. coli, Haemophilus, Bordetella, pneumococcon).
- \* trimethoprim (vnl. optimale penetratie nier/lever/long/prostaat, t<sub>1/2</sub> gelijk aan sulfamethoxazole), (aditoprim), baquiloprim (niet afgebroken in pens, lange t<sub>1/2</sub>), (ormethoprim, pyrimethamine, diaveridine)

#### Nitrofuranen

- waterstofionenacceptoren?, splitsing DNAketens, bacteriostatisch.
- spectrum: gram+ < gram- (Salmonella, Klebsiella), niet Pseudomonas en Proteus, coccidia.
- resistentie: weinig, geen kruisresistentie.
- bij: urineweg- en MDT infecties KHD, resorberen nauwelijk. Geen MRL.
- nauwe therapeutische breedte. BW: hematologische st, Glst, neurotoxische verschijnselen (cerebrocorticale necrose kalveren).
- \* nitrofurantoin: vnl. Ca, ook Fe, goede resorptie po, snelle eliminatie, zure urine → ↓herresorptie → ↑concentratie in urine.
- \* hydroxymethylnitrofurantoin: minder toxisch.

#### Quinolones

- 4-quinolone ringstructuur. Concentratie afhankelijk.
- \* nalidixinezuur en oxolinezuur: vnl. gram-, snel uitscheiding in urine, veel resistentie (nu minder gebruikt), geen kruisresistentie met nieuwere soorten, hoge plasma-eiwitbinding, laag Vd, BW Glst en CZSst bij overdosering.
- \* fluoroquinolones: interfereren met nucleïnezuursynthese door ↓DNA-gyrase → ↓supercoiling; F-atoom geeft ↑activiteit tegen gram- en deels gram+ en ↑Vd, R<sub>2</sub>-groep geeft activiteit tegen *Pseudomonas*, R<sub>1</sub>-groep geeft ↑t<sub>1/2</sub> en 100% biologische beschikbaarheid; bactericid (synergisme aminoglycosiden, β-lactams, novobiocine); spectrum gram- (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella), gram+ (stafylococcon, Haemophilus, Campylobacter, streptococcon, mycoplasmen), anaeroben natuurlijk resistent; post-AB effect (8-10u); resistentie vnl. chromosomaal, multi-step, gedeeltelijke kruisresistentie (cefalosporinen, tetracyclines, chloramfenicol); BW mogelijk groeiplaatbeschadiging, hypersensitiviteit (Fe, braken, diarree), Glst, nerveuze bijwerkingen (flumequine kalf); enrofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, perfloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, difloxacin, sparfloxacin, themafloxacin.

## Antibiotica

### Antibiotica met hoofdzakelijk Gram+ spectrum

#### β-lactam antibiotica

- interferentie synthese peptidoglycaan door ↓transpeptidatie → aantasting celwand → opname water met zwellling & barsten kiem (bactericid).

#### Penicillines

- smal werkingsspectrum: β-lactamase gevoelig, weinig toxisch, lage MIC, post-AB effect tov gram+ coccon, ester-vorm/icm. procaïne voor ↑werking;.
- \* penicilline G (benzylpenicilline): gram+ (strepto, stafylo), sommige gram- (Corynebacterium, Listeria, Pasteurella, Haemophilus), sommige anaeroben; niet tegen gram- coccon, Pseudomonas, enterobacteriacea, β-lactamase prod stafylococcon; zuurlabel.
- \* penicilline V (phenoxymethyl penicilline): als G maar zuurvast.
- penicillinase-resistente: vnl. tegen β-lactamase prod. stafylococcon e.a. (E. coli, Haemophilus, Klebsiella, Pasteurella, Proteus, Pseudomona, Salmonella).
- \* methicilline: <G, β-lact resistent, zuurlabel.
- \* oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline: als methicil, maar zuurvast.
- \* nafcilline: als oxac, stafylococcus β-lactamase resistent.
- breed-spectrum: ook tegen gram- coccon, β-lactamase gevoelig.
- \* ampicilline: zuurstabiel.
- \* amoxicilline: zuurvast.
- \* pivampicilline (pro-drug).
- uitgebreid breedspectrum = carboxypenicillines, ook tegen Pseudomonas, Proteus e.a. gram-, zuurlabel, β-lactamase gevoelig; alleen KHD (duur).
- \* carbenicilline, ticarcilline, piperacilline.

### Cefalosporines

- werking als penicilline, bactericied.
  - resistentie door ↓ penetratiekracht, verandere bindingsplaats (mutatie); gedeeltelijke kruisresistentie met penicillines.
  - BW: braken en diarree (als po), nierbeschadiging als icm. aminoglycosiden.
- Groep 1: gram+, β-lactamase resistent; cephalotin, cefazolin (intramammaire tx mastitis).
- Groep 2: gram+>-, resistent aan sommige β-lactamase; cefovecin (KHD), cefamandole, ceftiofur (GHD), cefquinome (GHD), cefalexine (urineweg-infecties, huidaandoeningen KHD), cefachlor.
- Groep 3: ook Pseudomonas, minder β-lactamase resistent, "uitgebreid breed-spectrum"; cefoperazone, cefpirone.
- Groep 4: cephamycins, resistent aan alle β-lactamase, ook actief tegen Bacteroides (anaeroben); moxalactam (Ho, KHD, duur).

### β-lactamase inhibitoren

- \* clavulaanzuur: vormt stabiel complex met β-lactamase → AB beschermd. Renale excretie geïnhibeerd door probenicid. BW: overgevoeligheidsreacties (pruritis, laryngospasmen, braken, anafylactische shock), leveraantasting, kruisallergie met cefalosporines, ↑ gisten in MDT. Synulox® (amoxicilline x clavulaanzuur, DGK).
- \* (sulbactam, tazobactam: nieuwer, niet DGK).

### Carbapenems

- β-lactamase resistent (andere stereochemische configuratie), 4<sup>e</sup> lijns (zeer resistente *Pseudomonas* → vnl. Ho).
- \* imipenem (icm. cilastatine → voorkomt afbraak in nier): gram- aeroben & anaeroben
- \* meropenem: meer oplosbaar.

### (Monobactams)

### Macroliden

- inhibitie bacteriële proteïnesynthese thv. 50S ribosoom door remming translocatie.
- spectrum: vnl. gram+.
- pKa 8,4 → iontrapping intracellulair (bij mastitis in uierweefsel en melk).
- \* erythromycine: bacteriostatisch & bactericied, gram+ incl. Mycoplasma, Chlamydo-fila, Pasteurella; esters en zouten voor toediening po; hoog Vd (3-6 l/kg); kruisresistentie met andere macroliden & lincosamides.
- \* oleandomycine
- \* spiramycine: minder actief dan erythromycine, zeer hoge & langdurige weefsel-spiegels (hoog Vd), sterke weefselbinding; bij toxoplasma, luchtweginfecties, mastitis, stomatitis (KHD, icm. metronidazole); Bo Su pluimvee KHD; kruisresistentie met andere macroliden.
- \* tylosine (GHD): vnl. tegen mycoplasmata, minder resistentie, volledige orale resorptie, hoog Vd; bij luchtweginfecties (mycoplasmen), varkensdysenterie (Brachyspira), pleuropneumonie (Haemophilus), mastitis (gram+); Bo Su pluimvee (Ca Fe), nooit bij Eq!
- \* tilmicosine: chemisch gemodificeerd; vnl. Pasteurella, mycoplasmen, gram+; Bo (niet melkvee) Su (gespeende biggen); nooit IV (cardiotoxiciteit), nooit pe Su Eq (toxiciteit).
- \* (clarithromycine, azithromycine, roxithromycine (Ho): steeds meer ook KHD, luchtweginfecties, Chlamydo-fila, Rhodococcus; langzamere eliminatie dan erythromycine; 1<sup>e</sup> keus.
- \* tulathromycine: gemodificeerd, klasse triamilides (gram+ en -); Bo (Mannheimia, Pasteurella, Haemophilus) Su (Actinobacillus, Pasteurella, Mycoplasma); SC/IM; zeer hoog Vd, vnl. in longweefsel; lange wachttijd.

### Pleuromutilins

- \* Tiamulin: ↓ eiwitsynthese; mycoplasmata, anaeroben, leptospiren; bij Brachyspira, Mycoplasma; gedeeltelijke kruisresistentie met tylosine, evt. met spectinomycine en chloramfenicol; toxiciteit door interactie ionofore AB thv. microsomale enzymen (↓ afbraak ionoforen → ↑ influx Ca<sup>2+</sup> → barsten spiervezel myocard); Su pluimvee (nooit IV); tiamulinbase (pe), tiamulinhydrofumaraat (po).
- \* Valnemulin: duurder, vnl. actiever tegen mycoplasmata, geringe act. tegen Pasteurella en Actinobacillus; hogere hepatotoxiciteit Zweedse/Deense varkens.

### Lincosamides

- alternatief penicillines KHD, 1<sup>e</sup> keus bij huidaandoeningen.

\* lincomycine: ↓eiwitsynthese (cfr. erythromycine) door blokkade peptidyltransferase, bacteriostatisch; gram+; combinatiex met spectinomycine (gram-); snelle gedeeltelijke resorptie, hoog Vd, goede penetratie lever/nier/skelet, lage conc. CZS; niet Eq (dysbacteriose), niet te lang bij Bo.

\* clindamycin: Cl-derivaat → ↑werking, ↑Vd; hogere activiteit anaeroben; enkel Ca Fe; 90-100% absorptie, long/weke delen/prostaat/gewrichten/skelet/neutro's en macrofagen; vnl. eliminatie via gal; minder resistentie.

\* pirlimycine: semi-synthetisch; binding 50S (translocatie); gram+, anaeroben, mycoplasmen (gram- intrinsiek resistent); uitsluitend intramammair, voor subklinische mastitis lacterende Bo.

\* Rifampicine: inhibitie RNA/DNA polymerase → bactericid; zeer hoog Vd; 3<sup>e</sup> keus bij huidinfecties door zeer resistente stafylokokken; Mycobacterium tuberculosis, gram+ coccen, gram- coccen, Chlamydia, β-lactamase producerende stafylococci (gram- bacillen ondoordringbaar); synergisme met erythromycine (↓cytP450), β-lactam AB, aminoglycosiden; bij mastitis (S. aureus), Rhodococcus, pyodermitis Ca; BW teratogeen (niet drachtige dieren), hepatotoxisch, dysbacteriose Eq, inductor cytP450 → ↑afbraak andere GM.

\* Bacitracine: blokkering peptidoglycaansynthese door inhibitie pyrofosfaattransport, bactericid, enkel gram+; niet po/pe (niertoxiciteit); groeipromotor Su pluimvee (nu niet meer), topicaal icm. gram- AB; zeer toxisch na pe; nog geen resistentie.

### Antibiotica met hoofdzakelijk Gram- spectrum

#### Aminoglycosiden

- polaire basen en vrij groot → nauwelijks orale beschikbaar, wateroplosbaar, behoorlijk stabiel.

- spectrum: vnl. gram-, beperkt gram+ coccen, soms Mycobacteriën, β-lactamase resistent.

- bactericid bij 3x MIC, concentratie-afh. AB; penetratie in kiemen O<sub>2</sub>-afh. (→ niet tegen anaeroben); veranderen codon → verkeerd aflezen mRNA → defecte eiwitten (verwacht bacteriostatisch).

- resistentie: 1 traps, chromosomaal, vnl. streptomycine, ook R-plasmide, partiële & totale kruisresistentie. Wijzigingen structuur celmembranen, eiwitstructuur receptor ribosomen, facultatief anaeroob worden, enzymatische afbraak → geen ribosomale binding mogelijk (gentamicine > tobramycine > amikacine, netelmicine).

- eliminatie via 3-compartimenteel model, γ-eliminatie tgv. renale corticale accumulatie (residuen probleem wachttijd).

- nefrotoxiciteit: binding op basolaterale membraan en brush-border (rijk aan fosfatidylinositol) → membraanbeschadiging → ↑oppervlaktenspanning, afsterven cel; vermijden door max. 5d tx, creatinine & ureum bloed controleren, hoge piekconc. nastreven en 1x p.d. doseren. Ototoxiciteit: beschadiging n. acousticus en n. vestibularis (ook rijk aan fosfatidylinositol) → doofheid, evenwichtsst. ↓Ca<sup>2+</sup> opname axon welke verantwoordelijk is voor vrijstelling ACh → ↓prikkelgeleiding → neuromusculaire blokkade en verlamming → paralyse IC & diafragma sp (→ niet tegelijk succinylcholine-types). Beïnvloed door: leeftijd, anurie, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> tekort, renale insufficiëntie, dosis (cumulatief), duur tx, lisdiuretica (↑nierdoorbloeding → ↑filtratie → ↑accumulatie), inhalatie-anesthesie, cefalosporinen (kan wel intramammair, kan wel met penicilline), GM met nefrotoxische werking.

\* streptomycine, dihydrostreptomycine: meestal icm. peni G, enkel pe, toxisch voor n. vestibularis (vnl. Fe), eliminatie via glomerulaire filtratie, lange wachttijd, vaak chromosomale resistentie; dihydro- stabiel in oplossing.

\* neomycine: po/pe/lokaal/IM/SC (vaak icm. β-lactam AB), doeltreffender dan streptomycine, minder resistentie, hoge kans nefrotoxiciteit (langdurig bij kalf); bij GI infecties gram-, mastitis, wond- & huidinfecties, oor- & oogdruppels, huidzalfen; soms overgevoeligheid; niet tegen Pseudomonas en Proteus.

\* kanamycine: ook tegen gram+ (stafylococci), niet tegen Pseudomonas aeruginosa, ook intra-articulair, vaak in oor- & mastitispreparaten, ook γ-fase eliminatie, resistentie door enzymatische afbraak.

\* paromomycine: als neomycine, lage orale resorptie → darmantisepticum, nefrotoxiciteit als pe; tegen streptococci, Listeria, E. coli; bacteriostatisch, bactericid bij hoge conc.; antiprotozoaire activiteit (Trichomonas, Giardia, Entamoeba, Cryptosporidium).

\* spectinomycine (aminocyclitol): minder toxisch, hoog Vd → ook voor prostatitis, oraal geresorbeerd; Bo Su pluimvee KHD; vnl. icm. lincomycine → breedspectrum; bij AHst diverse DS, Brachyspira Su (tiamulin beter).

\* gentamicine (KHD+GHD): bevat netilmicin, goed tegen gram- (enterobacteriaceae), Pseudomonas & S. aureus vaak gevoelig, uitgesproken bactericid; pe/lokaal; klaring afh. van renale functie; single daily dosing ivm. nefrotoxiciteit.

\* apramycine: Su Bo, pe/po, bactericid, gram- en + (coccen); bij Brachyspira, Mycoplasma, GI infecties, E. coli kuikens; nooit Fe!, weinig resistentie, geen kruisresistentie.

\* amikacine: Pseudomonas en Klebsiella, Ca Fe Eq, IM, minder toxisch dan gentamicine, weinig resistentie; bij Eq intra-uterien bij Pseudomonas.

\* tobramycine: als gentamicine, beter tegen P. aeruginosa (ongevoelig aan degraderende enzymen), minder nefrotoxiciteit; Ca Fe; lokaal (oog).

\* netilmicine (Ho, uitzonderlijk DGK)).

#### Polymyxines

- kationische detergenten die inwerken op membraanstructuren → aantasting celwand (vnl. gram- ivm. fosfolipiden) → lyse → bactericid, vrijgekomen endotoxinen geneutraliseerd; geremd door bivalente kationen, onverzadigde VZ, exsudaat, ammoniumzouten; nagenoeg geen resistentie (soms Pseudomonas).

- spectrum: enkel gram- (E. coli, Shigella, Campylobacter, Aerobacter, Klebsiella, Salmonella, Pseudomonas).

- nefrotoxiciteit door accumulatie in nier (cfr. aminoglycosiden), aantasting zenuwmembranen, hierom pmB enkel lokaal, pmE minder toxisch (wel pe). Neurotoxisch.

- lokaal (pmB; huid, oor, oog; vnl. Pseudomonas); oraal (pmE; bowel sterilisatie, infectie GIT → bescherming tegen endotoxinen); parenteraal (pmE; enterobacteriaceae); mastitis (pmB; E. coli). Vnl. Su en pluimvee.

- synergisme met sulfonamide/trimethoprim combi, amoxicilline, neomycine & bacitracine.

\* polymyxine B, polymyxine E (colistine)

#### Antibiotica met een breedspectrum activiteit

\* Chloramfenicol: apolair sterk lipofiel → CZS, oog via systemische toediening; base-vorm (meest actief, pe), palmitaat-vorm (po); breedspectrum (gra->gram+), bacteriostatisch; inhibitie eiwitsynthese door blokkering peptidyltransferase enzym; antagonisme met macroliden, lincosamiden en β-lactam AB; toxisch op beenmerg (reversibele onderdrukking rijping RBC, irreversibele aplastische anemie (Ho, via residuen)), G1st (Candida-ontwikkeling), interactie andere GM (↓cytP450), grey-syndroom neonati Ho, mutageen & cancerogeen (in vitro); geen MRL. Bij bepaalde meningitis bij kinderen, frequent bij huidaandoeningen door streptococci.

\* Florfenicol: als chloramfenicol, uitgebreider spectrum, soms bactericid; minder resistentie bij enterobacteriaceae; voor AHst Su Bo, icm NSAID (flumixine).

#### Tetracyclines

- goedkoop, 1<sup>e</sup> keus AHst, Chlamydia. Stabiliteit soms probleem, vnl. in oplossing. ↑liposolubiliteit → ↑activiteit.

- inhibitie eiwitsynthese door competitie met tRNA voor A-plaats → ↓opbouw peptideketen. Strikt bacteriostatisch (nooit bactericid), tijdsafhankelijk.

- spectrum: breedspectrum (mycoplasma, rickettsia, chlamydia, sommige protozoa), minder tegen gram+; niet tegen Mycobacterium, Proteus, Pseudomonas, Serratia; post-AB effect. Synergisme met tylosine.

- resistentie: vaak (afh. van kiem), meestal R-plasmide, vnl. enterobacteriaceae (tgv. verhinderen penetratie & ↑eliminatie uit kiem).

- lage orale beschikbaarheid (maar lage MIC), afh. van voeding, complexatie met o.a. Ca<sup>2+</sup>, ook ↓bij alkalische pH; nooit po Ru Eq (dysbacteriose).

- toxiciteit: interferentie ontw. tanden & skelet, fototoxicosis, nierbeschadiging (1<sup>e</sup> generatie), dysbacteriose (Eq), ↑Candida-ontw., IV mogelijk collaps en dood (Eq en kalveren), IM spier necrose en irritatie door long-acting preparaten, leververvetting (interferentie met intracellulaire lipiden-transport).

- bij: luchtweginfectie, Chlamydia, Rickettsia, Pasteurella, Brucella (KHD), acné.

- totale kruisresistentie.

\* tetracycline

\* (chloortetracycline: bv. bij retentio secundarum om endometritis te voorkomen.)

- \* oxytetracycline: hoge conc. long en nier, specifiek bij *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Actinobacillus*; natuurlijke/verworven resistentie *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*; pe.
- \* doxycycline: 10x lipofiel dan 1<sup>e</sup> generatie, hoge eiwitbinding, hoog Vd; eliminatie vnl. onveranderd via gal, lange t<sub>1/2</sub>; betere orale beschikbaarheid (afh. van Fe<sup>2+</sup> in voeder); weinig GI beïnvloeding, ook bij nierinsufficiëntie; langdurig gebruik/ overdosering kalf cardiale myopathie met sterfte; necrose na IM bij papegaai e.a. siervogels, sportduiven; minder interferentie ontw. tanden & skelet.
- \* Ho: metacycline, (minocycline), clomocycline, lymecycline

## Anti-protozoaire middelen

### Nitro-imidazolverbindingen

- mogelijk carcinogeen → niet bij voedselprod. dieren.
- \* metronidazole: bij *Trichomonas gallinae* (duif)/foetus, Eq *Bacteroides* (anaeroben, 1<sup>e</sup> keus), preventief bij colonchirurgie Eq.
- \* dimetridazole: bij *Trichomonose* (duif), histomoniasis (kalkoen), dysenterie Su.
- \* carnidazole: uitsluitend duif, trochomonose.
- \* ronidazole: trichomonose duiven.

### Coccidiostatica

- meeste enkel tijdens 1<sup>e</sup> (curatief) of 2<sup>e</sup> (preventief) asexuele cyclus. Preventief: coccidiostatisch, lange tx, lage dosis, lage toxiciteit, imm. opbouw mogelijk, ↑resistentie → zal verdwijnen. Curatief: coccidiocied, toxiciteit (hoge dosis), ↓imm. opbouw, ↑klinische uitbraak bij stoppen tx.
- mestkuikens: resistentieprobleem → rotatie systeem, coccidiostatica volledige mestperiode.
- leghennen: natuurlijke imm. opbouw door preventief coccidiostaticum/geen preventie/vaccin.

### Sulfonamiden

- tegen 2<sup>e</sup> cyclus (foliumzuursynthese van belang) → imm. opbouw mogelijk; alleen intestinale coccidia (niet caecale); soms nog in rotatiesysteem toegepast (curatief).
- toxiciteit: ↓endogene vitK synthese door darmflora, allergische reacties, leverbeschadiging.
- ook als AB icm. trimethoprim.
- \* sulfamezathine: intermitterend schema (3-2-3 pluimvee).
- \* sulfaquinoxaline: ook tegen 1<sup>e</sup> cyclus → enkel coccidiostaticum, makkelijk intoxicatie.
- \* sulfamethoxine: minder toxisch.
- \* sulfachlorpyrazine: via drinkwater; sportduif, vinken, kanaries.
- \* Amprolium: vitB1 antagonist, tegen 1<sup>e</sup> cyclus → curatief, ook caecale coccidia; geen orale resorptie (→ geen residuen), goed wateroplosbaar, geen interferentie met imm.; BW ↓vruchtbaarheid & uitkipping pluimvee, ↓voederconversie, thiaminetekort GH; enkel bij pluimvee icm. sulfaquinoxaline (ook 2<sup>e</sup> cyclus); resistentie bij kip & kalkoen voor *Eimeria*.
- \* Nicarbazine (DNC en HDP): enkel pluimvee; interferentie 2<sup>e</sup> cyclus, enkel profylactisch (in toekomst ook curatief), niet aan leghennen (↓eileg, onkleuring schaal, eidooier-veranderingen), enkel startperiode vetmesting (mogelijk groeivertraging); aanleiding tot verslepings-effect.
- \* Halofuginone (hydrobromide): werking onbekend, vnl. tegen *Eimeria tenella/brunetti/necatrix*, *Cryptosporidium* kalf; tijdens asexuele cyclus, alleen profylactisch (steeds meer curatief); geen BW leghennen, wel residuen in eieren; toxisch voor vissen; mogelijk huid- en oogirritatie Ho.

### Polyether ionofore antibiotica

- sterke affiniteit kationen, preventief→curatief; weinig resistentie (wel kruisresistentie), makkelijk opgenomen in rotatiemechanisme, kunnen frequent gebruikt worden.
- vormen lipofiele complexen met alkali ionen → transport doorheen membraan → ↑intracellulaire [Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>], secundair stimulatie Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ase → ↑influx Na<sup>+</sup> & secundair Ca<sup>2+</sup> → zwellen & barsten parasiet.
- tegen extracellulaire sporozieten en merozoieten en gametocyten.
- BW: toxisch voor Eq(achtigen) & Cun (blokkering cytP450), ↑kans interactie met tiamulin bij pluimvee (blokkering cytP450 → accumulatie ionoforen → zelfde effect in myocard GH → myocarddegeneratie, sterfte). Opletten voor versleping.
- \* monensin: specifieke Na<sup>+</sup>-ionofoor, tegen trofozoieten en 1<sup>e</sup> generatie schizonten; niet leghennen & kalveren; ↑propionaatvorming voormagen → ↑Erendement (werd gebruikt als groeibevorderaar Bo).

- \* lasalocid: divalent polyether ionofoor, tegen sporozoieten (vroeg & laat asexueel); affiniteit monovalente & bivalente ionen; minder toxisch, soms ↑waterexcretie.
- \* narasin/salinomycine/maduramycine: als vorige 2.

#### Benzeen-acetonitriles

- werking onbekend, brede veiligheidsmarge. "Echte therapeutica".
- \* clazuril: bij coccidiose duif; coccidiocid, tegen 2<sup>e</sup> generatie schizonten & inhibitie sporulatie oocysten (preventief).
- \* diclazuril: vnl. profylactisch (pluimvee), tegen 2<sup>e</sup> generatie schizonten & inhibitie sporulatie; geen interferentie imm. opbouw; snelle resistentieontw., max. 6m in rotatie-programma, daarna 6m niet; preventie coccidiose lammeren; kruisresistentie met toltrazuril.
- \* Toltrazuril (Baycox ®): breedspectrum, pluimvee en biggen, enkel therapeutisch, tegen beide asexuele stadia; 30-40d wachttijd, 1d tx volstaat bij acute coccidiosis; relatief weinig resistentie; off-label bij lammeren (nooit volwassen Ov); ecotoxisch → max. 3x/jaar op zelfde bedrijf.

## Antimycotica

### Systemische antimycotica

- \* Amfotericine B: binding ergosterol → ↑celpermeabiliteit → K<sup>+</sup> en H<sup>+</sup> verlies, fungicid; immunomodulerend effect bij GH; bij gistachtigen en diepere mycosen (histoplasmose, blastomycose, cryptomycose, candidiasis, sporotrichose, aspergillose); IV (gevaar periflebitis)/po (lage beschikbaarheid); synergisme met rifampicine en 5-fluorocytosine; goede weefsel-diffusie; nefrotoxisch (max. 7d tx), na lange tx mogelijk binding cholesterol GH (→ hemolyse, nierblokkage), penetratie naar meningen en CSV (voor tx CZS), passeert ook placenta; zeer trage renale excretie; geen MRL.
- \* Fluorocytosine: prodrug → 5-fluoruracil, pyrimidine antagonist → letale synthese; voor cryptococose meningitis; BW anemie, leukopenie, trombocytopenie; voor specialist.

### Azolderivaten

- spectrum: breed (dermatofyten, gistachtigen, Candida, cryptococcon, actinomyceten, gram+ coccon en anaeroben).
- inhibitie schimmelspecifiek cytP450-afhankelijke lanosterol-C14-demethylase dat lanosterol omzet tot ergosterol → ↓ergosterol → defecte opbouw cytoplasmatische membraan.
- toxiciteit doordat P450 van schimmels redelijk op dat van zoogdieren lijkt.
- BW: ↓cholesterolgehalte → ↓cortisol e.a. hormonen; soms auto-inductie eigen biotransformatie of inhibitie cytP450 → complex beeld.
- \* imidazoles: lokale tx; redelijk toxisch, BW door ↓hormonen; ketoconazol (goede orale absorptie; tegen Candida en dermatofyten, weinig tegen C. neoformans en Aspergillus; auto-inductie biotransformatie; wateroplosbaar in zuur milieu; po/IV; hoge mate eiwitbinding; hoog Vd → huidpenetratie en hoge conc. subcutaan weefsel; bij nasale cryptococose, gegeneraliseerde dermatofytosis (vnl. Fe, maar ook gevoeligst aan BW)), miconazol (lage beschikbaarheid; topicaal (mogelijk overgevoeligheid)/pe (hoge toxiciteit); vnl. tegen Candida, dermatofyten, gram+ coccon; snel geëlimineerd; als huidzalf en oorpreparaat).
- \* triazoles: lagere toxiciteit; systemisch; itraconazol (actiever dan ketoconazole; tegen Microsporum, Trichofyton, Candida, Microsporum, Histoplasma, Pityrosporum, Aspergillus, meningiale cryptococose; niet tegen nase aspergillose; beschikbaarheid afh. v. voedingstoestand; hoge plasma-eiwitbinding; hoge metabolisatie; minder BW (hogere selectiviteit), minder kans interacties andere GM; enkel KHD), fluconazol (vgl. met vorige, enkel voor nasale aspergillose Ca).
- \* Griseofulvine: enkel bij dermatomycosis (ringworm), oppervlakkige infecties door dermatofyten (gisten, diepe mycosen en bacteriën ongevoelig) (smalspectrum); interactie cytoplasmatische microtubules → geen opbouw chitine celwand myceliumdraden, ↓RNA synthese → stoppen mitose metafase → geen kerndeling → fungistatisch (lange tx, duurt lang voor buitenste lagen str. corneum bereikt), opstapeling in keratine; enkel po, beschikbaarheid varieert (afh. v. partikelgrootte en vetten dieet); toxiciteit vnl. bij Fe, leukopenie/anemie/neurotoxicosis, teratogeen effect.

### Antimycotica voor lokaal gebruik

- \* (Pimaricine of natamycine: werking cfr. amfotericine B, geen orale resorptie; vnl. voor Aspergillus, Trichofyton, Candida; bij KHD Eq Bo; ook als aerosol voor AHmycosen; soms als conservering levensmiddelen en ontsmetting stal. Van de markt.)
- \* Nystatine: maakt defecten in ergosterolwand → fungistatisch & fungicied; vnl. Candida, minder dermatofyten; te toxisch voor GH als pe; normaal niet oraal geresorbeerd; lokale applicatie huid, mucosa, GIT, vaginaal, bij Fusarium keratitis, kropinfecties; lange tx, geen resistentie.
- \* Enilconazole: bij dermatofyten, zwak antibacterieel, fungicied, enkel lokaal, lage orale beschikbaarheid, veel biotransformatie; blokkering ergosterolsynthese (azolderivaat); ook bij nasale aspergillose; Ca Eq Bo (schadelijk voor Fe); soms voor ontsmetting ruimten mbv. rookkaars; 3-4d tussenpauze.
- \* Clotrimazole: azolderivaat, vnl. huid-, oor- en vaginale candidiasis; Candida, Aspergillus; remt biosynthese ergosterol, veroorzaakt inductie cytP450 → ↑leverenzymen; enkel KHD.
- \* Monosulfiram: enkel lokaal (oordruppels), vnl. Malassezia dermatitis, ook tegen oorschurfft.

## Anthelmctica

### Wormmiddelen tegen nematoden

- \* Piperazine: anticholinerge werking thv. myoneurale verbinding dmv. ↑GABA-rec. (→ paralyse), niet specifieke blokkering ACh-rec. (→ versterking effect) → paralyse, worm afgedreven; enkel tegen ascariden en oxyuren, enkel adulten, niet tegen longwormen; bij ascaridiose Eq Su Car, Ascaridia galli pluimvee.

#### Imidazolthiazolen

- verlammingseffect nematoden, interactie cholinerge rec. (ggl-stimulerend → ACh effect) → depolarisatie → spastische paralyse (neuromusculaire blokkering), Muscarine & nicotine effect; ook ↓succinaatdehydrogenase (→ ↓Krebs) → ↓ATP-productie.
- spectrum: breed (L+A), maagdarm- & longnematoden, minder tegen Capillaria en Trichuris, niet tegen cestoden+trematoden.
- resistentie: behoorlijk laag, vnl. Ov (Haemonchus, Trichostrongylus).
- toxiciteit: vnl. Ca Eq tgv. muscarine-act. thv. motorische eindplaat → speekselen, defaectatie, AHst, braken (vnl. doordat eenmalige hoge dosis); bij Su via drinkwater → toxisch op warme dagen als dieren meer drinkgen.
- ook als stimulator immunologisch systeem Eq, overdosering echter imm. suppr.
- \* levamisole (tetramisole racemisch mengsel): eenmalig toegediend, snel hoge piekconc.

#### Tetrahydropyrimidinen

- blijvende blokkering cholinerge rec. in ggl → blijvende depolarisatie door bezetting ACh rec. (cfr. levamisole).
- resistentie: weinig, soms kruisresistentie met levamisole.
- \* pyrantel, (morantel): trans-isomeer actieve substantie, zouten (tartraat wateroplosbaar, embonaat, pamaaat); vnl. maagdarm (strongyliden, oxyuren, ascariden), niet longwormen en larven, ook lintwormen maar minder; bij meeste DS lage toxiciteit, bij duiven kleinere therapeutische breedte.

#### Benzimidazolen

- breedspectrum (L+A en nem+trem+cest), hoge efficaciteit, brede veiligheidsmarge, nauwelijks toxiciteit, niet wateroplosbaar (zelfs oraal lage beschikbaarheid), bij iedere DS te gebruiken (ook resistentie bij iedere DS, vnl. Bo).
- binden tubuline (nematoden>zoogdier) → ↓opbouw microtubuli → ↓intracellulair transport → celdegeneratie tgv. ATP-tekort → biocied; secundair ↓fumaraatreductase mitochondriën → ↓Eprod.; sommige ook L+O.
- nagenoeg uitsluitend oraal want tijdsafhankelijk (best lang lage conc.), beperkte absorptie (slecht wateropl.; muv. albendazole), lage weefselspiegels, geringe residu-vorming.
- bij: nematoden MDT/luchtwegen.
- BW: teratogeen (Ov 2<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> week dracht → gebrekkige lidmaatonwikkeling), thiabendazole ↓uitkipping pluimvee, fenbendazole vederbeschadiging duif.
- \* (thiabendazole)
- \* (mebendazole: gedeeltelijk tegen cest., geen teratogene effecten)
- \* flubendazole: gedeeltelijk tegen cest., geen teratogene effecten (zelfs niet bij Ov); bij Su (MD/long) pluimvee (MD/gaapworm/lintworm) KHD (spoel-/haak-/zweep-/lintworm).

\* fenbendazole: ook tegen L in weefsels, gedeeltelijk tegen cest., geen teratogene effecten; MD/longworm; Ru Su Eq KHD; biotransformatie tot fenbendazolesulfoxide (actief).

\* oxfendazole (fenbendazolesulfoxide): ook tegen L in weefsels, gedeeltelijk tegen cest.; Bo Ov (niet tijdens dracht ivm. teratogeen); ook L+O; ook tegen Moniezia; bolus enkel bij 1<sup>e</sup> jaars Bo (6m wachttijd).

\* albendazole: ook tegen L in weefsels+O, ook tegen trem.+cest. (zeer breed spectrum); metabolisatie tot albendazole sulfoxide; vnl. Ru (bolus/suspensie).

\* (triclabendazole: ook tegen trem.)

#### Pro-benzimidazolen

\* febantel: Eq Bo KRu Su wilde dieren Ca Fe duif; MD/longworm, gedeeltelijk cest; snel gemetaboliseerd (→fenbendazole→oxfendazole) → ↓toxiciteit; werking als fenbendazole; geen vederafwijkingen duiven.

\* netobimime (nitrofenylguanidines): gemetaboliseerd tot albendazolesulfoxide; wateroplosbaar; tegen A+L<sub>4</sub>+O; nem+cest+trem; Bo Ov; huidovergevoeligheid en contact-dermatitis bij gebruiker, embryotoxisch bij Ov.

#### (Organofosfaten)

##### Endectociden of macrolytische lactonen

- ↑presynaptische uitstorting GABA & glutamaat → storingen zenuwceltransmissiekanalen → permanente opening Cl<sup>-</sup> kanalen → ↑rustpotentiaal → verlamming farynx → alle sp. Ook invloed reproductieproces.

- spectrum: MDnematoden, longwormen, L+O, microfilaria (hartworm), horzellarven, bloedzuigende luizen/teken/mijten.

- resistentie: o.a. Haemonchus, Nematodirus, Ostertagia, Trichostrongylus, multiple resistentie (ook tov. BZD), partiële kruisresistentie.

- lage orale beschikbaarheid, zeer lipofiel, Vd 2-3 l/kg → vet/lever/gal/beenmerg/nier/pancreas/long, langzame vrijstelling; persisterende werking (2-6w); eliminatie vnl. via gal, weinig renaal, ook via melk (muv. eprinomectine).

- toxiciteit: hoge therapeutische index muv. sommige Ca, ↑gevoeligheid sommige vogels, schildpadden, vissen, daphnia, mestkevers.

\* avermectinen: ivermectine (Su Bo Ov Eq KHD, SC/po/pour-on; niet pe Eq; 28d wachttijd), (abamectine), doramectine (Bo, pe/pour-on, lange remanente werking → 45d wachttijd), eprinomectine (als ivermectine, veilig, korte wachttijd, wel lacterende dieren), selamectine (Stronghold®, Ca Fe, spot-on; vlooien, schurft, spoel-/haak-/hartworm; om 4-6w tx).

\* milbemycinen: moxidectine (pe/po/pour-on, Bo Eq, niet lacterende dieren, 35d wachttijd; waterige opl. → minder irritatie; minder invloed weidefauna), milbemycine-oxime (Ca Fe, combi met praziquantel → breedspectrum, ook hartworm; combi met imidacloprid = Advocate®), emodepside (rondwormen; werking thv. secretinerec. v/d neuromusc. eindplaat → verlamming & afsterven parasiet; topicaal; geringe BW Fe; combi met praziquantel (spot-on)).

#### Wormmiddelen tegen cestoden

\* Niclosamide: onoplosbaar in water, salicylaniliden (cfr. trem); interactie fosforyleringsprocessen → ↓ATP, melkzuuropstapeling, secundair blokkering Krebscyclus → ↓glucose-opname; vertering scolex, halsstreek en proglottiden; cesticied (adult), niet O; voor Taenia, Hymenolepis, Moniezia, Anoplocephala, Railletina; weinig actief tegen Dipylidium en Echinococcus. Geen MRL.

\* (Nitroscanaat: van de markt wegens toxiciteit).

\* Praziquantel: interactie tegument & vacuolisatie → ↑Ca<sup>2+</sup> permeabiliteit → ↑contracties somatische sp, ↑penetratie neutro's & eosino's in lintworm, contractie→paralyse, cesticied (A+L); ook voor Echinococcus (Ho); brede therapeutische index; combi's met BZD/ML; bij Taenia, Dipylidium, Echinococcus.

\* benzimidazolen: febendazole, oxfendazole, albendazole, pyrantel, mebendazole

#### Wormmiddelen tegen trematoden

##### Salicylanilides

- ontkoppeling oxydatieve fosforylatie → ↓ATP-vorming → uitputting reserves → fataal, ook bij GH aangetast.

\* oxyclozanide: vnl. A leverbot, t<sub>1/2</sub> 16d; KRu Bo (ook tijdens lactatie); enkel po; wachttijd 14d.



\* closantel: tegen trem+nem+artr; Bo Ov; enkel SC; minder actief tegen jongere vormen; ook bij BZDresistente nem Ov; t1/2 15d; wachttijd 28d; toxiciteit valt mee.

#### Dinitrofenolen

\* nitroxylinil: Bo Ov, enkel pe (SC), enkel adulten (F. hepatica & gigantica), ook Haemonchus, 8w tss tx; niet lacterende dieren!; nauwe therapeutische index → hyperthermie; icm. BZD.

#### Benzimidazolen

\* albendazole, luxabendazole: volw, minder dan tegen nem.

\* triclabendazole: nooit bij nem; relatief smal spectrum; A+L F. hepatica & gigantica, acute distomatose Ov Cap; Bo Ov Cap (Eq off-label); niet tegen Dicrocoelium; evt. icm. BZD; ↑spectrum icm. levamisole.

\* netobimime: alleen tegen volw., wateroplosbaar, afleiding albendazole.

#### Benzeensulfonamiden

\* clorsulon: suspensie, enkel pe; interferentie Eprod. (glycolyse); weinig toxisch, geen teratogene effecten; 100% A F. hepatica, weinig tegen Paramphistomum; snelle absorptie & eliminatie; icm. ivermectine; rel. weinig resistentie.

## Anti-ectoparasitica

### Cholinesterase-remmers

- insecticide+acaride (+anthelminetisch), vaak gebruikt, vrij acuut toxisch, lage wateroplosbaarheid, rel. weinig stabiel (→ snel uit milieu), volledige & snelle resorptie, snelle metabolisatie, vlugge eliminatie, weinig accumulatie.

- toxiciteit: acuut: afh. v. preparaat & doorgankelijkheid BHB, meer bij neonati, jonge dieren, Av, Fe → sn als ACh intoxicatie; chronisch: doordat metaboliet op myeline zenuwen achterhand → ataxie.

- contra-indicatie: combi fosfaat-carbamaat-ester. Bij intoxicatie atropine tot mydriasis, evt. pralidoxime bij fosfaatesters.

#### Fosfaatesters

- remmen cholinesterasen in plasma & weefsels irreversieel → ACh intoxicatie, blijvende deplarisatie → excitatie → paralyse.

\* cythioaat, diazinon, crotoxyphos, dichloorvos, dimethoaat, fenithroton, trichloorfon, fenthion, temefos, fosmet, foxim, chloorfenvinfos, tetrachloorvinfos.

#### Carbamaatesters

- snelle metabolisatie → ↓t1/2, eerder reversieel.

- sterk giftig voor bijen & waterorganismen, ook pluimvee gevoelig.

\* carbaryl, propoxur, methomyl.

### Ionkanaalbeïnvloeders

#### Pyrethrines

- natuurlijke, zeer instabiel (stabiel in olieopl.), geen residueel effect & snel uit milieu, maar ook korte werking, repellent.

- contactgift, modulatie Na<sup>+</sup> kanalen in zenuwen → negatieve potentiaal langer aangehouden → paralyse, ook invloed GABA en glutamaat rec. → repetitieve ontlading → letale blokkering prikkelgeleiding → knock down effect.

- verlengde werking icm. piperonyl-butoxide (ook x cytP450 → mogelijk leverbeschadiging GH) of insect growth regulator (→ +L).

\* pyrethrin I, pyrethrin II, jasmolin I, jasmolin II, cinerine I, cinerine II

#### Pyrethroïden

- synthetische, stabiel, cis-isomeer meest actief (ook meest toxisch).

- werking als pyrethrines, niet zozeer knock-down maar langere residuele werking, geringere toxiciteit, weinig schadelijk voor milieu, geen accumulatie.

\* permethrine, allethrine, cypermethrine, deltamethrine, flumethrine, cyfluthrine.

## Diversen

Endectociden (zie anthelmctica): beïnvloeding GABA en glutaminereceptoren.

### Fenylpyrazolen

\* fipronil (Frontline®), pyropole: blokkering Cl<sup>-</sup> kanaal (↓GABA rec.-complex) → excitatie, insecticide, nauwelijks door intacte huid, Ca Fe, spray/spot-on.

\* Amitraz: insecticide & acaride (teken, luizen, mijten), repellent, zeer toxisch voor Eq Fe; agonistische werking op octopaminerec. → verlamming en dood; bij intoxicatie α<sub>2</sub>-effect; ook voor demodex Ca.

\* Benzylbenzoaat: sarcoptes, demodex en oorschurft Ca, toxiciteit Fe (overgevoeligheidsreacties en excitatie), accumulatie mogelijk; geen resistentie.

\* Imidaclopride (Advantage®): cholinerge agonist, via nicotinerec. insect; spot-on Ca Fe; geen toxiciteit; icm. milbemycine/permethrin.

### Insect Growth Regulators

- agonisten juvenile hormoon, interfereren in hormonale regulatie vervellingsproces, verhinderen verpopping en ontwikkeling tot A. Icm. adulticiden.

- geen resistentie.

- zeer weinig toxisch.

\* methopreen, fenoxycarb (ook ovicied, KHD), cyromazine (myiasis Ov, vliegenlarven Bo).

### Groei-inhibitoren

\* lufenuron: ↓chitine-synthese → geen exoskelet → geen adult; remt bij vlo ook ontwikkeling eieren; Ca Fe, tablet/suspensie/SC; opstapeling in vetweefsel → vertraagde vrijstelling → werkingsduur 3-4m; geen bijwerkingen GH; in hoge dosis neurotoxisch; best eerst vlooiënbestrijding met adulticide middel.