

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie**

**Sava Nicolai, Corina Scutar,
Ivan Cekman, Valentin Cârlig**

FARMACOLOGIE



Chișinău 2004

615.015
F24

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Sava Nicolai, Corina Scutar,
Ivan Cekman, Valentin Cârlig

FARMACOLOGIE

Redactor științific *Vasile PROCOPÎȘIN*,
membru corespondent al AȘ din Republica Moldova,
doctor habilitat în științe farmaceutice,
profesor universitar



Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2003

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF

Nicolae Testemițanu cu nr. 7 din 27 mai 2003

Autori:

- Sava Nicolai* – profesor universitar, șef catedră Farmacologie a USMF “Nicolae Testemițanu”
Corina Scutar – conferențiar universitar
Ivan Cekman – profesor universitar, șef catedră Farmacologie a Universității Naționale de Medicină „A. A. Богомольц” din Ucraina, membru-corespondent al Academiei Naționale de Științe și Academiei de Științe Medicale din Ucraina
Valentin Cârlig – profesor universitar, șeful disciplinei Farmacologie la Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Recenzenți:

- Victor Ghicavâi* – Om emerit în științe, doctor habilitat în științe medicale, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, profesor universitar, șef catedră Farmacologie și Farmacologie clinică a USMF “Nicolae Testemițanu”
Mihai Nechișor – profesor universitar, șeful catedrei Farmacologie și Farmacologie clinică UMF „Gr. T. Popa” Iași, România

Redactor: Silvia Vulpe

Machetare computerizată: Elena Curmei

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții
Nicolai S.

Farmacologie / S. Nicolai, C. Scutar, I. Cekman, V. Cârlig; Min. Sănătății al Rep. Moldova. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu. – Ch.: Centrul Ed.-Poligr. “Medicina”, 2003. – 398 p.

ISBN 9975-907-55-5

200 ex.

615(075.8)

CUPRINS

<i>Prefață</i>	7
----------------------	---

FARMACOLOGIE GENERALĂ

Capitolul I. FARMACOCINETICA GENERALĂ	11
1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice	11
1.2. Absorbția medicamentelor	13
1.3. Căile de administrare	14
1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor	26
1.5. Transportul și distribuția medicamentelor	26
1.6. Interacțiunea medicamentelor cu nutrimentele și procesele digestive	28
1.7. Biotransformarea medicamentelor	31
1.8. Epurarea medicamentelor din organism	36
1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism	38
Capitolul II. FARMACODINAMIA GENERALĂ	41
2.1. Posologie	41
2.2. Farmacoreceptorii și interacțiunea medicament-receptor	42
2.3. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor	43
2.4. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor	47
2.5. Mecanismele interne de acțiune ale preparatelor farmacologice	49
2.6. Aspecte ale acțiunilor adverse ale medicamentelor	50
2.7. Interacțiunea medicamentelor	51
2.8. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor	55
2.9. Elemente de cronofarmacologie	57
2.10. Principiile de bază ale farmacogeneticii	58
2.11. Controlul biologic al calității substanțelor medicamentoase	59

FARMACOLOGIE SPECIALĂ

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Capitolul III. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA INERVAȚIEI AFERENTE	61
3.1. Anestezicele locale	61
3.2. Astringentele	64
3.3. Mucilaginoasele	65
3.4. Adsorbantele	65
3.5. Iritantele	66

Capitolul IV. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA INERVAȚIEI EFERENTE.....	69
--	-----------

FARMACOLOGIA SISTEMULUI COLINERGIC

4.1. Colinomimeticele	71
4.2. Anticolinesterazicele	72
4.3. Colinoblocantele	75

FARMACOLOGIA SISTEMULUI ADRENERGIC

4.4. Adrenomimeticele	87
4.5. Adrenoblocantele	92
4.6. Simpatoliticele	95

Capitolul V. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.....	98
---	-----------

INHIBITORII FUNCȚIILOR SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

5.1. Anestezicele generale	99
5.2. Alcoolul etilic	103
5.3. Hipnoticele	105
5.4. Antiepilepticele	109
5.5. Antiparkinsonienele	113
5.6. Analgezicele	117
5.6.1. Analgezicele stupefiante și antagoniștii lor.....	117
5.6.2. Analgezicele nestupefiante	124

PSIHOTROPELE

A. Psiholepticele

5.7. Neurolepticele	133
5.8. Tranchilizantele (anxioliticele).....	136
5.9. Sărurile de litiu	138
5.10. Sedativele	139

B. Psihoanalepticele

5.11. Stimulatoarele psihomotorii	142
5.12. Substanțe nootrope	146
5.13. Antidepresivele	148
5.14. Adaptogenele (tonifiantele)	152

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA FUNCȚIEI ORGANELOR ȘI SISTEMELOR EFECTOARE

Capitolul VI. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI RESPIRATOR	154
---	------------

6.1. Analepticele respiratorii	154
6.2. Antitusivele	157
6.3. Expectorantele și mucoliticele	158
6.4. Medicația antiastmatică	160
6.5. Preparate medicamentoase utilizate în tratamentul edemului pulmonar	163

Capitolul VII. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA**APARATULUI CARDIOVASCULAR 165**

7.1. Tonicardicele	165
7.2. Antiaritmicele	172
7.3. Antianginoasele	178
7.4. Antihipertensivele	186
7.5. Antihipotensivele	195
7.6. Preparate medicamentoase cu acțiune asupra circulației sanguine cerebrale	197
7.7. Hipolipemiantele	200

Capitolul VIII. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA**APARATULUI DIGESTIV..... 203**

8.1. Preparate cu acțiune asupra apetitului	203
8.2. Preparatele ce influențează secreția gastrică	204
8.3. Gastroprotectoarele	209
8.4. Antiemeticele și emeticele	212
8.5. Colereticele și colecistokineticele	215
8.6. Hepatoprotectoarele	217
8.7. Preparatele utilizate în dereglarea funcției excretorii a pancreasului	218
8.8. Laxativele și purgativele	220
8.9. Antidiareicele	222

Capitolul IX. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA**APARATULUI EXCRETOR 225**

9.1. Diureticele	225
9.2. Medicamente cu acțiune asupra metabolismului acidului uric	232

Capitolul X. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA MIOMETRULUI 236**Capitolul XI. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SÂNGELUI 240**

11.1. Medicația antianemică	240
11.2. Anticoagulantele	244
11.3. Antiagregantele plachetare	246
11.4. Fibrinoliticele	247
11.5. Hemostaticele	248

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA PROCESELOR METABOLICE**Capitolul XII. HORMONII 252**

12.1. Generalități	252
12.2. Hormonii hipotalamusului și hipofizei	254
12.3. Hormonii tiroidieni și preparatele antitiroidiene	256
12.4. Hormonii pancreatici și antidiabeticele orale	258
12.5. Hormonii stratului cortical al suprarenalelor	263
12.6. Hormonii sexuali	270
12.7. Contraceptivele	274
12.8. Anabolizantele steroidiene	276

Capitolul XIII. VITAMINELE	280
13.1. Preparatele vitaminelor hidrosolubile	281
13.2. Preparatele vitaminelor liposolubile	285
Capitolul XIV. ENZIMELE ȘI ANTENZIMELE	291
Capitolul XV. ANTIINFLAMATOARELE	295
15.1. Antiinflamatoarele steroidiene	295
15.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene	297
Capitolul XVI. IMUNOFARMACOLOGIA	302
16.1. Antialergicele	302
16.2. Imunotropele	306
 SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE, ANTIMICOTICE, ANTIVIRALE ȘI ANTIPARAZITARE	
Capitolul XVII. ANTISEPTICELE ȘI DEZINFECTANTELE	310
Capitolul XVIII. ANTIBIOTICELE	321
18.1. Particularitățile generale și clasificarea antibioticelor	321
18.2. Penicilinele	322
18.3. Cefalosporinele	326
18.4. Alte antibiotice beta-lactamice (carbapenemele, monobactamele și inhibitoarele de beta-lactamază)	329
18.5. Aminoglicozidele	330
18.6. Glicopeptidele	332
18.7. Tetraciclinele	332
18.8. Macrolidele și azalidele	333
18.9. Polimixinele	334
18.10. Chinolonele și fluorchinolonele	335
18.11. Lincosamidele	336
18.12. Cloramfenicolul (levomicetina)	337
18.13. Antibiotice din diverse grupe	338
Capitolul XIX. SULFANILAMIDELE	341
Capitolul XX. SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE CU STRUCTURĂ	
CHIMICĂ DIVERSĂ	344
Capitolul XXI. ANTITUBERCULOASELE	346
Capitolul XXII. ANTIMICOTICELE	350
Capitolul XXIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIVIROTICE	353
Capitolul XXIV. CHIMIOTERAPICELE UTILIZATE ÎN INFECȚII PROVOCATE	
DE PROTOZOARE	361
Capitolul XXV. ANTIHELMINTICELE	366
Capitolul XXVI. COMPLICAȚIILE TERAPIEI MEDICAMENTOASE	370
ABREVIERILE	374
Bibliografie selectivă	375
Indice alfabetic	377

PREFAȚĂ

Actualmente este unanim acceptată de către medicii și farmaciștii practicieni ideea că o farmacoterapie rațională și eficientă este imposibilă fără cunoașterea profundă a farmacologiei. Drept argumente servesc numărul impunător de medicamente puse la dispoziția medicilor. Multe din ele, pe lângă faptul că sunt foarte active, posedă și un șir de efecte inddezirabile. Aceste circumstanțe impun necesitatea cunoașterii efectelor farmacologice ale medicamentelor, mecanismelor lor de acțiune, reacțiilor secundare, concretizarea posologiei în conformitate cu diverse condiții fiziologice și patologice.

Prezentul manual intenționează să furnizeze studenților facultății de farmacie și farmaciștilor practicieni informația necesară privind cele mai importante grupe clinico-farmacologice de preparate medicamentoase, ținând cont de realizările contemporane ale farmacologiei, actele legislative și normative ale Parlamentului și Guvernului Republicii Moldova în domeniul activității farmaceutice și asigurării populației cu medicamente.

În compartimentele de farmacologie generală și specială este descrisă metodologia obținerii informației despre farmacodinamia și farmacocinetica medicamentelor. Suplimentar studenții și farmaciștii practicieni pot consulta Nomenclatorul de Stat al medicamentelor autorizate în Republica Moldova "Compendium medicamentorum", autori: C. Matcovschi, V. Procopișin, B. Parii (2001); Farmacopeea Română, manuale și îndreptare editate în România, Rusia, Ucraina și alte țări; Raportul consfătuirii consultative a III-a a grupului O.M.S. consacrată rolului farmacistului (Vancouver, Canada, 1997).

Farmacistul contemporan trebuie să posede un bogat bagaj de cunoștințe profesionale, să dea dovadă de responsabilitate înaltă, deprinderi și conduită, întrunite în noțiunea „șapte stele ale farmacistului”.

La finele studierii farmacologiei studentul trebuie să dispună de cunoștințe despre clasificarea substanțelor medicamentoase, denumirile internaționale și comerciale ale preparatelor farmacologice, mecanismele lor de acțiune, indicațiile pentru administrare, reacțiile adverse și contraindicațiile, forma de prezentare și posologia lor.

În activitatea practică ulterioară farmacistul, în baza cunoștințelor din domeniul farmacologiei, va necesita deprinderi practice vizând determinarea apartenenței preparatului către grupa farmacologică respectivă, locul preparatului în clasificarea substanțelor medicamentoase, substituirea unui medicament cu altul analog după acțiune, denumirile comerciale în baza celor internaționale, acordarea ajutorului consultativ pacienților despre utilizarea rațională a medicamentelor și reacțiilor adverse, indicând totodată măsurile de prevenire.

Autorii

FARMACOLOGIE GENERALĂ

INTRODUCERE

Farmacologia, în sens etimologic, prezintă știința despre acțiunea medicamentelor asupra materiei vii. În aspect aplicativ, fiind disciplină medicală, farmacologia descrie efectele principale ale substanțelor medicamentoase, mecanismul manifestării lor, principiile clasificării, indicațiile și contraindicațiile pentru administrare, reacțiile adverse etc.

A. N. Cudrin (1991) a propus ca farmacologia studiată la facultățile farmaceutice să fie numită “farmacologie farmaceutică”. Pe lângă compartimentele de bază ale farmacologiei medicale, cea farmaceutică mai include: controlul biologic (farmacologic) al calității și inofensivității substanțelor medicamentoase, instruirea farmaciștilor în calitate de consultanți ai medicilor și populației în problemele utilizării raționale a preparatelor farmacologice, însușirea metodologiei de corecție a rețetelor prescrise de către medici și validității remediilor curative.

Convențional farmacologia poate fi divizată în trei compartimente: farmacografia, farmacocinetica și farmacodinamia.

Farmacografia (receptura generală) descrie modalitățile de prescriere a medicamentelor în scopul folosirii lor raționale.

Farmacocinetica studiază legitățile absorbției, distribuției, metabolizării și epurării medicamentelor. Secvențele fundamentale ale farmacocineticii sunt prezentate în figura 1.

Farmacodinamia vizează efectele medicamentelor, locul și mecanismele acțiunii lor.

Scopul și sarcinile de bază ale farmacografiei nu sunt tratate în acest manual, întrucât au fost expuse în “Manual de receptură”, ediția a III-a, autori C. Matcovschi și al., Chișinău, 2000.

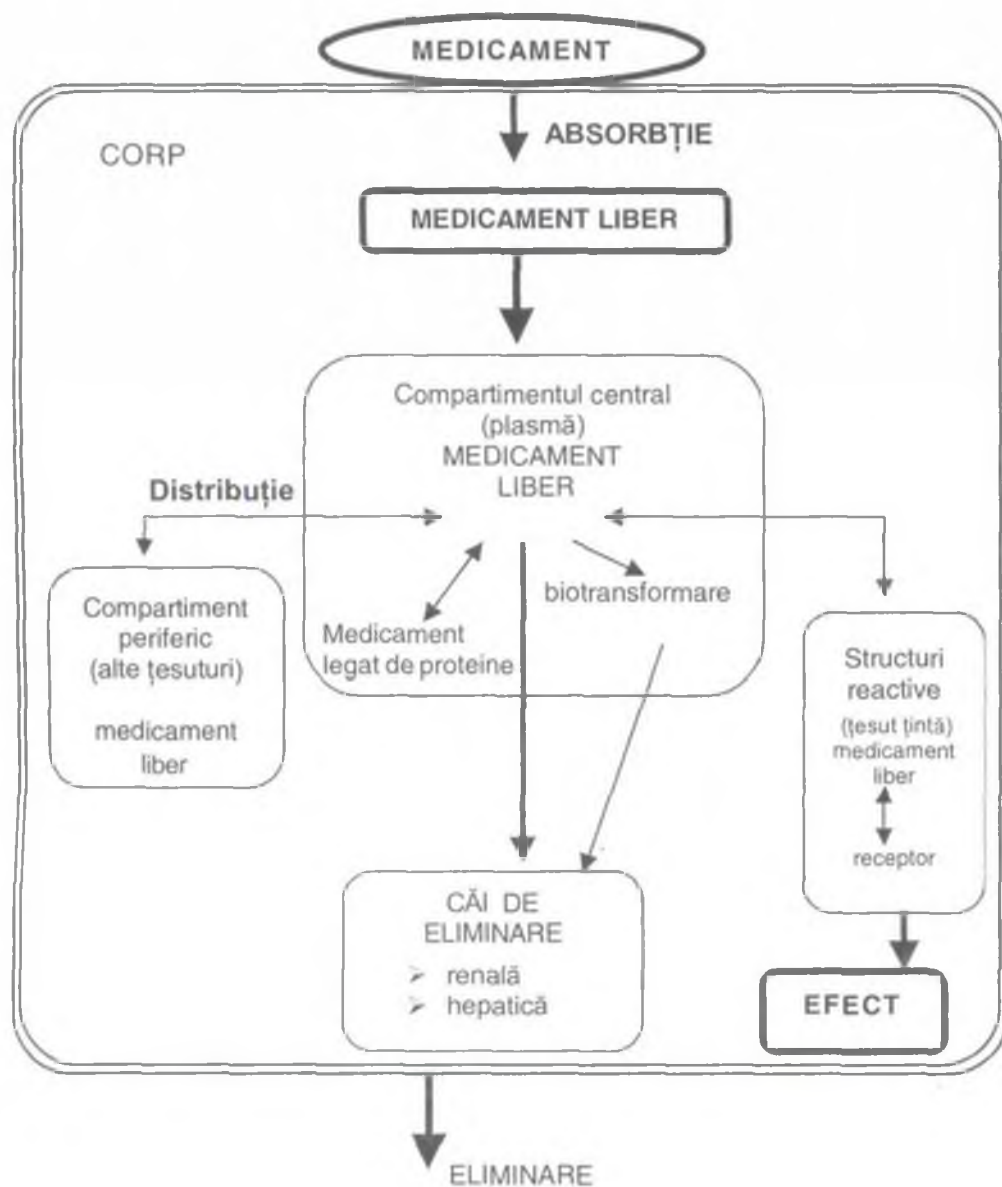


Fig. 1. Reprezentarea schematică a secvențelor farmacocineticii.

Capitolul I. FARMACOCINETICA GENERALĂ

1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice

În dinamica proceselor farmacocinetice, substanțele medicamentoase sunt obligate să penetreze diferite membrane biologice (mucoasa tubului digestiv, peretele capilarelor, bariera hematoencefalică, placenta, epiteliul glandelor mamare, pielea etc.).

Membrana celulară, bariera biologică comună în calea tuturor medicamentelor, este alcătuită dintr-un strat bimolecular de fosfolipide. Lanțurile de carbon ale acestora sunt orientate spre interior, iar capătul polar – către cele două suprafețe. În stratul fosfolipidic sunt înglobate proteine care pot servi drept transportatori. Membranele celulare sunt traversate de pori umpluți cu apă (canalele apoase) care permit trecerea numai a moleculelor hidrosolubile mici. Stratul bimolecular fosfolipidic împreună cu proteinele globulare și glicoproteidele mărginesc canalele apoase prin care trece apa și preparatele medicamentoase hidrosolubile.

Suprafețele membranelor, pereții canalelor apoase poartă încărcătură electrică care împiedică filtrarea moleculelor ionizate.

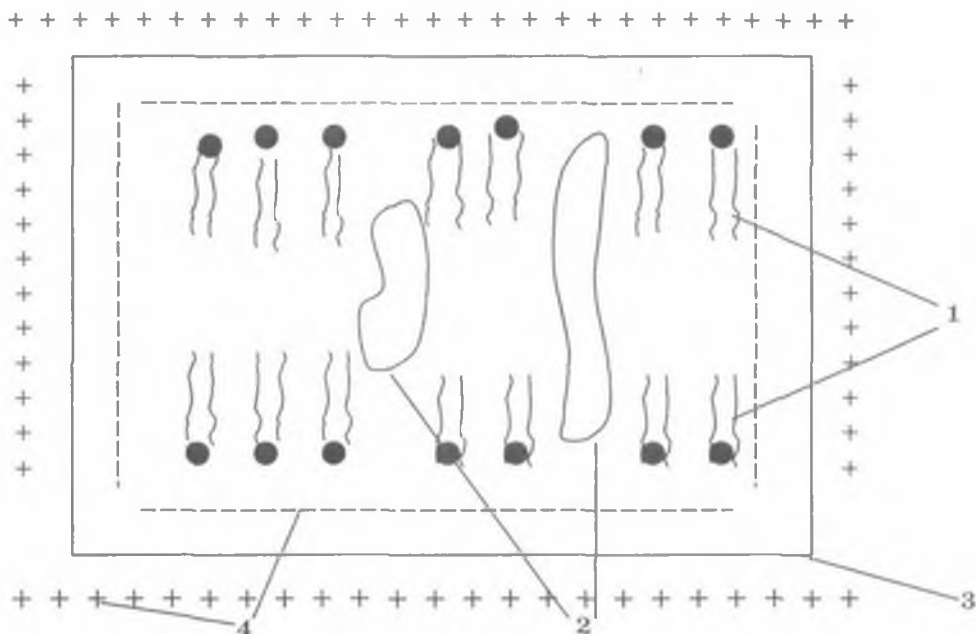


Fig. 2. Reprezentarea schematică a structurii membranei biologice:

1 – stratul bimolecular fosfolipidic; 2 – proteine globulare și glicoproteide; 3 – canale apoase; 4 – sarcină electrică.

Factorii ce intervin la transferul substanțelor medicamentoase prin membranele biologice

Liposolubilitatea. Trec mai ușor prin membrane substanțele medicamentoase liposolubile. Cele hidrosolubile și neutre se filtrează prin porii (canalele apoase) membranei conform gradientului de concentrație până la nivelarea concentrației pe ambele suprafețe ale acesteea.

Gradul de disociere electrolitică. Penetreează ușor membranele biologice substanțele neutre nedisociate, în timp ce moleculele ionizate practic nu traversează barierele biologice.

Valoarea pH-lui mediului. Alcalinizarea mediului în cazul preparatelor cu caracter acid, sau acidificarea lui pentru cele alcaline duce la creșterea conținutului formelor ionizate, care străbat cu mult mai greu membranele fosfolipidice.

Tipurile de transfer prin membranele biologice

• Penetrarea barierelor biologice de către substanțele medicamentoase se desfășoară prin trei modalități:

1. Difuziune pasivă;
2. Pasaj prin intermediul unui sistem transportator;
3. Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza.

Difuziune pasivă

Se cunosc două tipuri de difuziune pasivă: filtrare și transfer simplu. *Filtrarea* se efectuează la nivelul porilor membranei pentru preparatele hidrosolubile în sensul gradientului de concentrație și diferenței de presiune hidrostatică și osmotică, până la lichidarea diferenței. *Transferul simplu* se realizează la nivelul structurilor lipoproteice ale membranei pentru agenții farmacologici liposolubili nedisociați și are loc în sensul gradientului de concentrație.

Pasajul prin intermediul unui sistem transportator

Pasajul membranal al medicamentelor prin intermediul unui sistem transportator se realizează pe două căi:

- transport activ;
- difuziune facilitată.

Transportul activ. Unele medicamente sunt transportate prin membranele celulare împotriva gradientului de concentrație sau a potențialului electric, cu participarea unui sistem transportator. Această modalitate de pasaj este definită ca “transport activ”, desfășurarea sa necesitând consum energetic.

Difuziunea facilitată de asemenea se efectuează prin intermediul sistemelor de transport, însă nu împotriva, dar în sensul gradientului de concentrație economisindu-se, astfel, energia celulară.

Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza

Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza reprezintă o altă variantă de realizare a pasajului membranar. Prin *endocitoză* sunt introduse în celulă particule care, din cauza dimensiunii lor mari, nu au altă posibilitate de a străbate membrana celulară. Astfel de particule sunt cantonate (vremelnic instalate) într-o invaginație membranară, transformată ulterior în veziculă, organit care eliberează conținutul în citosol.

Procesul invers, *exocitoza*, reprezintă modalitatea de secreție a unor structuri sintetizate în celulă și depozitate în vezicule. În anumite condiții, veziculele fuzionează cu membranele celulare și evacuează conținutul în spațiul extracelular. Este cazul eliberării unor biomediatori, hormoni, secreții ale glandelor exocrine.

1.2. Absorbția medicamentelor

Totalitatea proceselor prin care substanțele medicamentoase sunt deplasate de la nivelul căii de administrare în sânge se includ în noțiunea de **absorbție**. Amplitudinea absorbției depinde de următorii factori:

- a) caracteristicile formei farmaceutice;
- b) proprietățile fizico-chimice ale preparatului (solubilitatea, mărimea particulelor, valența, gradul de disociere);
- c) circumstanțe dependente de organism (permeabilitatea membranelor biologice și suprafața lor, timpul de contact, variațiile pH-ului, vascularizația locală etc.);
- d) starea funcțională a organismului:
 - fiziologică (vârsta, nutriția, sarcina, lactația, activitatea fizică, bioritmurile);
 - patologică (afecțiuni gastrointestinale, cardiovasculare, hepatice, metabolice, genetice etc.);
- e) asocierea cu alte substanțe medicamentoase (interacțiuni directe și indirecte).

Absorbția substanțelor medicamentoase se realizează diferit în funcție de calea de administrare a acestora.

1.3. Căile de administrare

Varietatea căilor de administrare a medicamentelor este dată în tabelul 1.

Tabelul 1

**Formele farmaceutice și căile corespunzătoare
de administrare ale medicamentelor**

Calea de administrare		Structura traversată	Forma de prezentare
Enteră	orală	membrana mucoasă a tractului gastro-intestinal	preparate lichide (soluții și suspensii), preparate solide (pulberi, pilule, casete, comprimate, capsule)
	sublinguală	membrana mucoasă	comprimate
	bucală	membrana mucoasă	comprimate bucale
	rectală	membrana mucoasă	supozitoare, unguente
Externă	nazală	membrana mucoasă	picături, suspensii
	inhalatorie	membrana mucoasă a tractului respirator, epiteliul alveolar	aerosoli inhalatori, fumuri, gaze, vapori
	conjunctivală	conjunctiva și epiteliul cornean	picături, unguente, lamele
	cutanată	epiteliul cheratinizat	unguente, loțiuni, creme, paste, linimente, pulberi, coloranți
	vaginală	membrana mucoasă	supozitoare vaginale
	uretrală	membrana mucoasă	bujiuri
	colonică	membrana mucoasă	clisme
Parenterală	injectabil subcutanat	endoteliul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	injectabil intramuscular	endoteliul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	injectabil intravenos	—	soluții
	injectabil intraarterial	—	soluții
	injectabil intratecal	—	soluții

1.3.1. Căile enterale de administrare

Calea orală

Administrarea medicamentelor pe cale orală reprezintă modalitatea cea mai frecvent utilizată datorită comodității și posibilității de autoadministrare. Absorbția medicamentelor după administrarea orală poate avea loc la nivelul stomacului, intestinului subțire și intestinului gros.

Participarea stomacului la procesul de absorbție a medicamentelor este modestă și se realizează prin difuziune simplă (rareori prin transport activ) pentru medicamentele slab acide. Aciditatea gastrică poate altera structura chimică a unor medicamente, acestea devenind ineficiente după administrarea orală (unele peniciline, medicamente cu structură polipeptidică etc.).

Un rol deosebit în absorbția digestivă a medicamentelor revine intestinului subțire, mucoasa căruia este adaptată pentru realizarea acestei funcții. Datorită prezenței vililor, microvililor și vilozităților submucoasei, suprafața epiteliului intestinal este mult mărită, atingând aproximativ 200 m². Pe măsura înaintării de la flexura duodeno-jejunală spre valva ileo-cecală suprafața mucoasei descrește progresiv. În segmentul intestinal se absorb, de regulă, medicamentele cu structură bazică, deoarece la pH-ul alcalin al mediului ele se mențin în formă nedisociată. Absorbția intestinală rămâne semnificativă chiar dacă numai 0,01% din doza administrată rămâne nedisociată.

Mucoasa intestinului gros (colon, sigmoid și rect) oferă o suprafață de absorbție mult mai redusă, ea reprezentând o zonă de rezervă pentru captarea medicamentelor. La acest nivel se absorb apa, substanțele hidro-sau liposolubile și alte substanțe neabsorbite la nivelul intestinului subțire.

Pentru administrarea medicamentelor pe cale orală sunt caracteristice unele avantaje, precum și dezavantaje (Aurelia Nicoleta Cristea, 1999).

Avantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- Reprezintă cale naturală, fiziologică de aport cu o autoadministrare comodă a medicamentelor.
- Poate fi utilă mai ales pentru administrări repetate și tratament de întreținere, precum și pentru medicamente cu efect retard.
- Poate fi locul activizării unor substanțe medicamentoase, de exemplu: uleiul de ricin inactiv este transformat prin intermediul lipazei pancreatice în acid ricinoleic, activ pe chemoreceptorii intestinali, exercitând astfel acțiune purgativă.

- Substanțele cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice se pot administra “pe stomacul plin” (după masă), asociate cu mucilagii sau în forme farmaceutice enterosolubile.
- Substanțele cu gust sau miros neplăcut se pot incorpora în forme farmaceutice orale sau pot fi transformate în esteri.

Dezavantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- ❑ Latența (debitul acțiunii) este relativ mare și, deci, nu reprezintă o cale pentru urgențele medicale.
- ❑ Biodisponibilitatea este mai mică decât la administrarea parenterală pentru că absorbția depinde de foarte mulți factori și poate fi uneori incompletă și variabilă. De aceea uneori dozele administrate per os sunt cu mult mai mari decât cele injectabile.
- ❑ Biodisponibilitatea este în mod particular influențată negativ de efectele primului pasaj intestinal (biotransformarea de către enzimele peretelui intestinal și bacteriile intestinale) și hepatic (biotransformarea de către sistemele enzimactice hepatice).
- ❑ Viteza absorbției intestinale este influențată și limitată de timpul de golire a stomacului.
- ❑ Absorbția este dependentă de funcționalitatea tractului gastrointestinal.
- ❑ Este inutilizabilă la bolnavii inconștienți (în comă), cu stare de vomă, în crize convulsive și la sugari.
- ❑ Calea orală nu este utilizabilă pentru substanțele medicamentoase:
 - care nu se absorb digestiv (de exemplu: streptomicină);
 - inactive în mediu acid (de exemplu: penicilina G);
 - inactivate de enzimele proteolitice (medicamente cu structură polipeptidică, așa ca: heparina, insulina, hormonul adrenocorticotrop);
 - inactivate în ficat mai mult de 50-70% prin efectul primului pasaj hepatic (de exemplu: hormonii steroizi).

Administrarea sublinguală

Calea sublinguală reprezintă modalitatea optimală de administrare pentru medicamentele cu liposolubilitate mare și active în doze mici. Mucoasa sublinguală este bine vascularizată și drenează sângele în sistemul venos cefalic, iar apoi în vena cavă superioară, ocolind filtrul hepatic și efectul primului pasaj hepatic. Această cale de administrare este frecvent abordată în crizele de angină pectorală,

astm bronșic, hipertensiune arterială paroxistică etc. Pe calea sublinguală pot fi administrate nitroglicerina, izoprenalina, metil-testosteronul, progesteronul, pregnina, aldosteronul, oxitocina, nifedipina.

Pentru administrarea sublinguală sunt caracteristice următoarele avantaje:

- absorbția rapidă și latența scurtă, datorită cărui fapt este considerată o cale de urgență de administrare a medicamentelor;
- evită degradarea medicamentelor sub influența sucurilor digestive;
- ocolește bariera hepatică și, deci, consecințele primului pasaj hepatic.

Administrarea pe cale bucală

În acest caz medicamentele sunt așezate între gingie și buze sau gingie și peretele interior al obrazului. Calea bucală poate fi utilă pentru acțiune generală sau locală. Pentru acțiunea generală se întrebuițează comprimate bucale cu dizolvare lentă până la 4 ore, iar în scopul acțiunii locale – tablete cu dizolvare până la 1 oră.

Administrarea rectală

Administrarea rectală a medicamentelor poate avea drept scop obținerea unor efecte locale sau sistemice. Pentru acțiune generală se folosește la copii, la bolnavii inconștienți sau cu vărsături, cu leziuni buco-faringo-esofagiene, la bolnavii cu intoleranță gastrică față de unele medicamente (antipiretice, analgezice, antispasmatice, antiinflamatoare, antivomitice ș.a.).

Fluxul sanguin rectal este drenat prin vena hemoroidală inferioară și medie în vena cavă inferioară și nu în sistemul portal. Astfel se face că medicamentele administrate pe această cale ocolesc bariera hepatică.

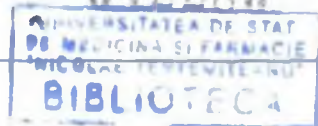
În scopul obținerii efectului local se utilizează antihemoroidale, antiseptice, purgative.

Avantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- ocolirea primului pasaj hepatic și a celui intestinal;
- posibilitatea utilizării la copii, bolnavi cu vărsături, inconștienți.

Dezavantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- ☐ absorbția incompletă și inegală;
- ☐ apariția eventuală a reflexului de respingere a medicamentului, ceea ce micșorează perioada de retenție a acestuia în rect, adică a timpului de contact. De aceea este necesar ca substanța activă și substanțele auxiliare ale medicamentului să nu fie iritante pentru a asigura o bună toleranță locală.



1.3.2. Căile parenterale de administrare

Administrarea prin injectare a medicamentelor poate avea următoarele motivații:

- medicamentul nu se absoarbe convenabil prin alte căi;
- medicamentul este inactivat la nivelul tractului gastrointestinal sau constituie substratul efectului de prima trecere hepatică (în unele cazuri există alternativa administrării sublinguale, rectale sau intranazale);
- necesitatea obținerii unui răspuns rapid;
- imposibilitatea administrării medicamentului pe cale orală;
- asigurarea adaptării la regimul de tratament (pacienți necooperanți, psihopați etc.).

Administrarea prin injectare permite obținerea unor efecte sistemice (calea intravenoasă, subcutanată, intramusculară, intraperitoneală etc.) sau locale (infuzii, calea intraarterială, intratecală, intraarticulară).

Căile parenterale (artificiale, prin injectare) pot fi divizate în trei grupe:

intravasculare: intravenoasă (i.v.), intraarterială (i.a.), intracardiacă;

extravasculare: intramusculară (i.m.), subcutanată (s.c.), intraosoasă;

intraseroase: intraperitoneală, intrapleurală, intrapericardiacă, intraarticulară, subarahnoidiană.

Formele farmaceutice injectabile trebuie să fie sterile și apirogene, izotone sau slab hipertone, iar pH 7,4.

Avantajele căilor parenterale de administrare ale medicamentelor:

- Manifestarea rapidă a efectului farmacologic.
- Respectarea strictă a dozării.
- Posibilitatea administrării medicamentelor degradate la administrarea pe cale orală.
- Accesibilitatea în cazul bolnavilor inconștienți.

Dezavantajele căilor parenterale de administrare ale medicamentelor:

- ☐ Obligatorietatea respectării unor standarde: sterilitate, apirogenitate.
- ☐ Necesitatea unui personal medical calificat și a instrumentarului (aparaturii speciale).
- ☐ Pericolul introducerii infecției.
- ☐ Dureri pe locul injectării.

Calea intravenoasă

Prin injectare în venele periferice, substanța medicamentoasă este introdusă direct în circulația sistemică, timpul de absorbție reducându-se la zero.

Administrarea intravenoasă este indicată în următoarele cazuri:

- a) necesitatea instalării unui răspuns rapid: criză astmatică, criză epileptică, hiper- sau hipotensiune arterială; aritmii care periclitează viața;
- b) introducerea substituenților de sânge în hemoragii acute; antidoturilor în intoxicații; cardi tonicelor în edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută, etc.;
- c) administrarea unor volume mari de soluții, până la 500 ml (în perfuzii, timp de ore).

Injectarea intravenoasă se va face în minim 1 minut, timp în care are loc un circuit complet al sângelui. Administrarea rapidă a soluțiilor poate determina precipitarea substanței medicamentoase, tromboflebită, efecte brutale la nivelul chemo- și baroreceptorilor din glomerusul și sinusul carotidian și reflexe vegetative periculoase.

Pe cale intravenoasă se pot administra exclusiv medicamente hidrosolubile. Se pot injecta preparate iritante pentru țesuturi, soluții iritante ca urmare a pH-ului, ce se abate de la valoarea 7,4, caracteristică pentru sânge și lichidul interstițial, sau/și a unei presiuni osmotice mai mari de 0,9%. Se interzice administrarea substanțelor care produc hemoliză sau precipită proteinele plasmatic.

Calea intramusculară de administrare a medicamentelor

Administrarea medicamentelor pe cale intramusculară asigură o dozare bine controlată, absorbția însă se caracterizează printr-o largă variabilitate. Această cale este indicată pentru obținerea efectelor generale și administrarea preparatelor farmaceutice cu efect retard (de exemplu, procain- și benzatinpenicilina).

Absorbția la injectarea intramusculară este mai rapidă și mai puțin dureroasă comparativ cu cea subcutanată. Intramuscular se permite administrarea substanțelor lipo- și hidrosolubile și se interzice administrarea celor iritante pentru țesuturi.

Pentru injectarea intramusculară sunt admise următoarele forme farmaceutice: soluții și suspensii apoase, uleioase sau dizolvate în alți solvenți miscibili sau nemiscibili cu mediul interstițial. Soluțiile trebuie să fie izotone sau ușor hipertone și cu pH-ul ~ 7,4, iar volumul lor nu trebuie să depășească 20 ml.

Administrarea intramusculară a medicamentelor poate genera următoarele complicații: durată locală, durere persistentă, eritem, abcese.

Calea subcutanată de administrare a medicamentelor

Subcutanat se injectează forme farmaceutice specifice:

- soluții apoase izotone cu pH=7,4 în volum de 0,5-2 ml. Se pot administra și volume mari (100-1000 ml) sub formă de perfuzii, timp de 1 oră;
- suspensii foarte fine de substanțe greu solubile ce se dizolvă lent (protamin Zn – insulină);

- implantate subcutanate de formă plată sau sferică. Implantul plat are o absorbție mai rapidă decât cel sferic;
- micropompe osmotice reîncarcabile (micropompe cu insulină);

Calea subcutanată poate fi folosită și pentru nutriția parenterală și prevenirea deshidratării organismului. Este contraindicată administrarea subcutanată a substanțelor iritante pentru țesuturi.

Caracteristica comparativă a căilor intravenoasă, intramusculară și subcutanată de administrare a medicamentelor este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Caracteristica unor căi parenterale de administrare a medicamentelor

(După B. M. Виноградов și coaut., 1972)

Indicii	Calea de administrare a medicamentului		
	Subcutanată	Intramusculară	Intravenoasă
Latența efectului	Pentru majoritatea medicamentelor hidrosolubile 10-15min		Maximal scurtă. Instantaneu
Durata acțiunii	Mai mică comparativ cu calea orală		Mai mică în raport cu căile subcutanată și intramusculară
Gradul acțiunii	În mediu de 2-3 ori mai mare decât pe calea orală în aceeași doză		În mediu de 5-10 ori mai mare comparativ cu administrarea orală
Sterilitatea preparatului	Obligatorie		Strict obligatorie
Solvenți	Apa, rareori uleurile neutre		Exclusiv apa; în cazuri excepționale – ultra-emulsii oficinale
Solubilitatea medicamentului	Obligatorie	Parțială. Pot fi injectate suspensii apoase, uleioase	Strict obligatorie
Lipsa de proprietăți iritante	Obligatorie (e posibilă necroza țesuturilor)	Obligatorie	E de dorit; uneori se administrează substanțe sau soluții iritante. După injectarea lor se "spală" vena cu ser fiziologic cald
Tonicitatea soluției (izoosmoticitatea)	Obligatorie; soluțiile marcat izo- sau hipertonică provoacă necroza țesuturilor		Nu este obligatorie în administrarea volumelor mici de soluții (până la 20-40 ml)

Calea intraarterială de administrare a medicamentelor

Administrarea intraarterială permite obținerea unei concentrații mai mari de medicament la nivelul organului vizat, comparativ cu administrarea intravenoasă. În practică, intraarterial se administrează și substanțele utilizate în diagnosticul radiologic.

Principalul domeniu de aplicare a acestui mod de administrare a medicamentelor este chemoterapia cancerului. Pe această cale se asigură, pe de o parte, mărirea concentrației de antineoplasic în zona tumorală, iar pe de altă parte, diminuarea concentrației acestuia în circulația sistemică cu reducerea corespunzătoare a efectelor adverse și creșterea indicelui terapeutic.

Calea intraosoasă de administrare a medicamentelor

Această cale prevede introducerea substanțelor în măduva oaselor scurte sau late (stern, osul iliac, femur). Efectul se instalează foarte rapid și se echivalează cu cel înregistrat la administrarea intravenoasă.

Se întrebuintează numai pentru acțiuni generale a medicamentului, îndeosebi în pediatrie, în situații speciale. Intraosos se pot administra soluții fiziologice, plasmă, sânge.

Căile intraseroase de administrare a medicamentelor

Seroasele sunt membrane ce căptușesc cavitățile închise ale organismului și învelesc organele abdominale, focarele și articulațiile. Ele sunt formate din două foițe între care există un spațiu capilar ce conține plasmă transsudată.

Căile intraseroase prevăd introducerea medicamentelor intraperitoneal (în peritoneu), intrapleural (în pleură), intrapericardiac (în pericard) și intraarticular (în capsula articulației).

Substanțele medicamentoase administrate intraperitoneal se absorb în volum deplin. Spre deosebire de cele injectate în cavitățile pleurală, pericardică și la nivelul articulațiilor, căile seroase sunt destinate, de regulă, tratamentului local.

Această cale de administrare a medicamentelor este rar utilizată din cauza durerilor provocate de injecție, riscului mare de introducere a infecției și de formare a aderențelor.

Calea intrarahidiană (intratecală) de administrare a medicamentelor

Substanțele medicamentoase se injectează în lichidul cefalorahidian introducând acul printre vertebrele lombare L_2 - L_5 . Intratecal se administrează anestezice locale în vederea obținerii anesteziei spinale; substanțe de contrast pentru diagnostic; citotoxice în caz de leucemie cu implicarea sistemului nervos central; morfina în dureri acute și cronice.

1.3.3. Căile externe de administrare (locale) a medicamentelor

Substanțele medicamentoase pot fi aplicate pe mucoasele conjunctivală, nazală, orală, faringiană, rectală, uretrală, vaginală, precum și cutanat. Particularitățile absorbției de pe mucoasele bucale și rectale au fost descrise mai sus (vezi: *Căile orale de administrare a medicamentelor*).

Calea nazală de administrare a medicamentelor

Administrarea nazală a medicamentelor permite obținerea unor efecte locale, iar în anumite situații poate fi abordată și în ideea obținerii unor efecte sistemice, deoarece mucoasa nazală este mai permeabilă decât cea intestinală. În scopul manifestării efectului topic, calea nazală este utilă în rinite, inflamații, infecții locale, aplicându-se decongestive: camforul, uleiuri volatile, mentol ș.a.

Pentru obținerea acțiunii generale, se pot folosi intranazal gel de propranolol, concentrația plasmatică a preparatului în acest caz este aproape identică cu cea obținută la administrarea intravenoasă și superioară celei rezultate după administrarea orală; pulbere de hipofiză posterioară (adiurecrin) în caz de diabet insipid; nitroglicerina în vederea reducerii creșterii valorilor presiunii sanguine cu insuficiență ventriculară stângă sau ischemie miocardică acută la efectuarea laringoscopiei și intubației traheale.

Administrării nazale se pretează următoarele forme farmaceutice:

- Soluții apoase (izo- și hipertonic) și uleioase, administrate sub formă de instilații, badijonaj, spălături, spray-uri și inhalații (în cazul substanțelor volatile).
- Pulberi, administrate prin prizare.

Calea inhalatorie (pulmonară) de administrare a medicamentelor

Absorbția medicamentelor la nivelul pulmonar prezintă o eficiență remarcabilă datorită suprafeței mari de interacțiune, permeabilității crescute a epiteliului alveolar și irigației sanguine intense. În astfel de condiții se realizează un schimb bisensual rapid între aerul alveolar și sânge.

Administrarea pe cale inhalatorie a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale și, mai rar, a celor sistemice.

Pentru acțiune generală se pot inhala:

- anestezice generale gazoase sau volatile (protoxidul de azot, halotan, ciclopropan, metoxiluran etc.);
- vaccinuri.

Pentru acțiune locală se pot inhala:

- bronhodilatatoare (salbutamol, aminofilină), administrate în astm bronșic;
- expectorante din grupa mucoliticelor (acetilcisteină, bromhexină, ambroxol etc.);
- antiseptice și antibiotice administrate în bronșite, inflamații, infecții locale.

Pentru administrare pe cale inhalatorie sunt adecvate următoarele forme farmaceutice:

- gaze și lichide volatile administrate în anesteziologie cu ajutorul unei aparaturi speciale;
- soluții apoase sau pulberi inhalate sub formă de aerosoli, administrate cu aparate speciale (nebulizatoare sau inhalatoare). Se disting două tipuri de inhalatoare: a) dozatoare presurizate în care se menține o anumită presiune în elementele ermetic închise ale unui sistem; b) dozatoare cu pulbere uscată.

Aerosolii asigură o dispersie fină de particule lichide sau solide în aer sau în alt gaz inert. Penetrarea particulelor aerosolului în tractul respirator depinde de mărimea particulelor acestuia. Astfel, particulele cu un diametru mai mare de 10 mm sunt reținute în tractul respirator superior, cele cu un diametru de 2-10 mm ajung la nivelul bronhiilor mici și bronhiolelor, iar cele cu un diametru sub 2 mm pătrund în alveole.

Inhalatoriu se administrează aerosoli de diverse tipuri: *lichide, gazoase, solide* (pulberi). Circa 80% din cantitatea de aerosol ajunge în urma deglutiției în stomac, fiind absorbită la acest nivel, fapt ce poate determina apariția efectelor sistemice.

Calea conjunctivală de administrare a medicamentelor

Administrarea conjunctivală a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale în mioză, midriază, reducerea presiunii intraoculare, efect decongestionant, antiinflamator, antimicrobian.

Forme farmaceutice specifice căii oculare de administrare

1. Soluții apoase, soluții și suspensii uleioase. Soluțiile oftalmice trebuie să îndeplinească un șir de exigențe:

- sunt preferabile soluțiile izotone;
- soluțiile hipertone sunt acceptabile, fiind relativ bine tolerate, deși nu modifică favorabil permeabilitatea corneană;
- soluțiile hipotone favorizează permeabilitatea, dar nu sunt bine tolerate, provocând ulceratii corneene;
- pH-ul preferabil este 7,4-8,0. Nu sunt iritante soluțiile cu pH = 7,4 - 9,6.

Un neajuns al instilațiilor oculare este pierderea unei cantități de medicament prin drenaj. Pierderea este proporțională cu volumul de lichid instilat. Uzual, ochiul uman reține aproximativ 1 ml de lichid în timp ce pipetele utilizate pentru instilarea preparatelor oftalmice livrează picături într-un volum 50-75 ml. Crescând concentrația soluțiilor oftalmice și reducând volumul picăturilor până la 5-10 ml, se asigură sporirea eficienței terapeutice și reducerea efectelor adverse ale acestora.

2. Unguente oftalmice cu temperatura de topire în jur de 33°C. Ele prelungește timpul de contact al mucoasei cu medicamentul până la 24 ore.

3. Forme farmaceutice moderne. Este vorba de sistemele terapeutice oftalmice (STO) cu eliberare programată prelungită. De exemplu, sistemul adeziv "Ocusert" cu pilocarpin este un rezervor între două membrane ce controlează difuzia substanțelor active timp de mai multe zile.

4. Implantate terapeutice solubile (ITS). Drept exemplu poate servi lacrisertul care conține lacrimi artificiale și este utilizat în deficitul lacrimal din boala ochiului sec.

5. Lentile simple hidrofile.

De menționat că administrarea locală a medicamentelor permite obținerea unor concentrații intraoculare superioare celor rezultate din administrarea generală. Un studiu experimental cu cloramfenicol a arătat că administrarea acestuia sub formă de unguent de 1% determină o concentrație a acestuia în umoarea apoasă de 20 mg/ml, în timp ce doza intravenoasă de 100 mg/kg realizează o concentrație numai de 2 mg/ml. Pe lângă efecte locale, în anumite circumstanțe pot apărea și efecte sistemice ca urmare a drenării medicamentelor prin canalul lacrimonazal în cavitatea nazală și ulterior, în tractul digestiv. Astfel, au fost semnalate cazuri de anemie aplastică la pacienții tratați cu cloramfenicol în soluție sau unguent oftalmic. Administrarea oculară a fenilefrinei poate determina creșteri însemnate ale presiunii sanguine.

Calea cutanată de administrare a medicamentelor

Tegumentul este alcătuit din trei straturi distincte: epidermul, dermul și țesutul adipos subcutanat. *Epidermul* este o structură nevascularizată, polistratificată. Componenta superioară a acesteia, stratul cornos, alcătuit din celule cheratinizate și impregnate cu sebum, constituie principalul obstacol în calea pătrunderii structurilor chimice hidrofile. *Dermul* este o zonă intens vascularizată de aceea la nivelul lui substanțele au șansa de a pătrunde în circulația sistemică.

Caracteristicile generale ale unei bariere lipidice face ca tegumentele să se opună pasajului moleculelor ionizate. Pierderea integrității tegumentare cu deranjarea stratului epidermic (psoriazis, micoze) sau dispariția lui (arsuri, leziuni, ulceratii) determină amplificarea ratei absorbției moleculelor, inclusiv a celor

ionizate. Substanțele neutre și cu liposolubilitate marcată au șansa de a penetra tegumentele și de a genera efecte sistemice, terapeutice sau toxice.

Pielea, fiind o membrană biologică lipidică, este permeabilă pentru gaze, substanțele volatile (solvenți organici, salicilatul de metil), substanțele organice liposolubile cu greutate moleculară mică (compuși fosfoorganici etc.).

Calea cutanată este utilizată pentru acțiune:

1. **Locală**, în afecțiuni dermatologice (medicamente antipruriginoase, antiinflamatoare, antimicrobiene, antifungice, cheratoplastice și cheratolitice).
2. **Reflexă**, cu efecte generale benefice (salicilatul de metil, sinapismele etc.).
3. **Generală**, în formele moderne TTS (dispozitive terapeutice transdermale), cu eliberare programată și prelungită a substanței active.

Pentru aplicare topică cutanată sunt recomandate următoarele forme farmaceutice: *soluții apoase și uleioase, emulsii, unguente, creme, geluri, emplastre, cataplasme*.

Forme farmaceutice moderne sunt dispozitivele terapeutice transdermice (TTS), care prezintă un rezervor foarte mic cu substanță activă adeziv, care poate fi aplicat pe piele la nivelul brațului, precordial, după ureche etc. Substanța activă este cedată dozat printr-o membrană semipermeabilă TTS conțin substanțe active cu coeficient de partaj lipide-apă favorabil. De exemplu: TTS cu nitroglicerină (antianginos), clonidină (antihipertensiv), scopolamină (antiemetic).

Modul de administrare – badijonări, comprese, frecții, băi. O formă specială de administrare este galvanoionoterapia sau ionoforeza, în care absorbția este favorizată de curentul electric, soluția cu ionul activ fiind plasată la electrodul cu același semn.

Calea vaginală de administrare a medicamentelor

Un mare număr de produse farmaceutice sub formă de tablete, unguente, soluții, ovule etc. se administrează pe cale intravaginală în intenția virtuală de a obține diverse efecte locale: antibacteriene, antifungice, antipruriginoase, redresări ale modificărilor morfologice de la nivelul mucoasei vaginale, prevenirea sarcinii.

Posibilitatea absorbției sistemice a medicamentelor de la nivelul mucoasei vaginale este acceptată. Deocamdată dispunem de puține informații cu privire la posibilitatea administrării medicamentelor pe cale vaginală în scopul obținerii unor efecte sistemice.

1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor

Căile de administrare, particularitățile fizico-chimice ale medicamentelor, caracteristicile formei farmaceutice, precum și starea funcțional-biochimică a organismului determină valoarea biodisponibilității preparatelor farmacologice.

Biodisponibilitatea este parametrul farmacocinetic exprimat prin cantitatea de substanță activă și nemodificată eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică, și viteza acestui proces. Din punct de vedere al metodologiei de determinare, se disting două tipuri de biodisponibilitate – absolută și relativă. În cazul administrării intravenoase, biodisponibilitatea este de 100%, deci este absolută. În alte căi de administrare, biodisponibilitatea medicamentelor se situează sub 100%, deci este relativă. Relativitatea biodisponibilității este determinată de particularitățile absorbției parțiale și a eventualității pasajului hepatic a unei fracții din doza administrată.

Metoda de determinare a biodisponibilității relative este expusă în compartimentul “Parametrii farmacocinetici”.

1.5. Transportul și distribuția medicamentelor

Transportul medicamentelor de la nivelul căii de administrare și distribuția lor diverselor structuri morfofuncționale se realizează prin intermediul fluxului sanguin. Odată absorbite, medicamentele se diluează în volumul sanguin total.

Transportarea substanțelor medicamentoase în plasmă se realizează sub diferite forme:

a) legate de proteinele plasmatic; b) liberă, dizolvate în plasmă; c) prin intermediul elementelor figurate.

a) Transportarea medicamentelor sub formă legată de proteinele plasmatic

Un număr mare de medicamente se leagă nespecific și reversibil cu albuminele din plasma sanguină. Acestea prezintă afinitate marcată pentru substanțele slab acide și neutre. La transportul unor substanțe medicamentoase participă într-o măsură mai limitată și globulinele.

Gradul de legare a medicamentelor de proteinele plasmatic oscilează în limite mari chiar și în cadrul aceleiași grupe de preparate farmacologice. De exemplu, *legarea digitoxinei de proteinele plasmatic* este de circa 95%, iar a strofantinei – numai de 5%. Capacitatea de conjugare a medicamentelor cu proteinele plasmatic poartă repercusiuni practice, și anume:

1. Medicamentele legate de proteinele plasmatic nu pot difuza în țesuturi și manifestă atât acțiune farmacologică, cât și toxică. Mai mult ca atât, prin legarea de proteine, îndeosebi de globuline, medicamentele pot căpăta și proprietăți antigenice, provocând apariția anticorpilor specifici, care la o administrare repetată a medicamentelor pot genera o reacție alergică.

2. Substanțele medicamentoase legate de proteinele plasmatice în procent mare sunt supuse proceselor de biotransformare și eliminare lentă, durata de acțiune fiind mare. De exemplu, digitoxina (forma legată = 95%) se elimină în totalitate în 1-3 săptămâni, iar strofantina (forma legată = 5%) – în 1-3 zile.

3. Medicamentele cu afinitate diferită față de proteinele plasmatice, în cazul administrării lor în asociere, pot manifesta relații competitive pentru legarea cu proteinele. Învingătoare ies de regulă proteinele cu o afinitate mai mare. În consecință crește concentrația fracției libere a acestora, precum și intensitatea efectelor farmacologice și toxice.

4. Legarea de proteinele plasmatice este influențată de stările patologice (tabelul 3).

Tabelul 3

Stările patologice care influențează concentrația albuminelor plasmatice

Stări patologice care produc:	
hipoalbuminemie	hiperalbuminemie
Arsuri Boli hepatice Boli inflamatorii Fracturi Infecții acute Infarct de miocard Intervenții chirurgicale Malnutriție Neoplasmă Sindrom nefrotic și renal	Afecțiuni ginecologice Mialgii Schizofrenie Tumori benigne

b) Transportarea medicamentelor sub forma liberă, dizolvate în plasmă

Substanțele rămase libere în plasmă, difundează din patul sanguin în țesuturi în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de particularitățile țesuturilor. Distribuția medicamentelor în organism este dirijată de afinitatea lor pentru diverși constituenți celulari și de factorii care influențează pasajul prin membranele biologice. Pentru a ajunge la punctul țintă de acțiune, medicamentele trebuie să traverseze două bariere:

- în compartimentul interstițial, prin membrana capilară;
- în compartimentul intracelular, prin membrana celulară.

Distribuția medicamentelor în țesuturi și organe poate fi uniformă și neuniformă. *Distribuția uniformă* reprezintă difuziunea proporțională a medicamentelor în toate țesuturile. Astfel penetrează alcoolul, narcoticele. *Distribuția neuniformă* (selectivă) se caracterizează prin acumularea unor produse farmaceutice în anumite

țesuturi într-o concentrație mai mare decât cea sanguină, în funcție de afinitatea lor față de aceste țesuturi. Drept exemplu poate servi acumularea iodului în tiroidă, fierului în țesutul reticulohistocitar, calciului și fosforului în oase, glicozidelor cardiace în cord, acrichinei și vitaminei B₁₂ în ficat.

c) Transportarea medicamentelor prin intermediul elementelor figurate

Transportul preparatelor farmaceutice pe această cale este limitat, în acest proces fiind implicate eritrocitele. Pasajul substanțelor medicamentoase prin membrana eritrocitară depinde de gradul de liposolubilitate al acestora.

1.6. Interacțiunea medicamentelor cu nutrimentele și procesele digestive

Problema interacțiunii medicamentelor cu alimentele rămâne în permanentă actualitate întrucât administrarea substanțelor medicamentoase fără a ține cont de timpul mesei (pe nemâncate sau după mese) poate genera diverse reacții adverse, diminuând sau înlăturând efectul curativ.

Farmacisții și medicii practicieni trebuie să cunoască, pe de o parte, modificările suportate de preparatele medicamentoase administrate oral la interacțiunea cu alimentele propriu-zise, cu sucurile și procesele digestive, iar, pe de altă parte, rolul componentelor alimentelor în asigurarea absorbției preparatelor farmacologice în sânge.

Interferența medicamentelor la administrarea lor orală cu diverse ingrediente ale alimentelor poate exercita influență marcată asupra manifestării efectului farmacologic, de asemenea poate fi cauza apariției complicațiilor farmacoterapiei. În sfârșit, utilizarea îndelungată a medicamentelor (de exemplu, persoanele în vârstă în cazul maladiilor cronice) poate determina dereglarea digestiei, apetitului și asimilării alimentelor.

Sunt posibile următoarele variante ale interferenței medicamentelor cu nutrimentele:

- Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice.
- Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimentelor din tractul digestiv.
- Influența alimentelor și compușilor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor.

Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice

Modificarea absorbției preparatelor medicamentoase sub influența alimentelor poate fi condiționată de variațiile secreției gastrice și a pH-ului conținutului gastric, precum și de durata aflării alimentelor în stomac. Mediul acid al stomacului și cel alcalin al intestinului exercită influență asupra stabilității preparatelor și vitezei tranzitului intestinal. Deoarece ponderea absorbției gastrice a medicamentelor este redusă, accelerarea evacuării stomacului va amplifica rata absorbției intestinale a medicamentelor. Deprimarea evacuării gastrice poate fi determinată de dieta bogată în lipide și acizi grași, concentrațiile mari de electroliți și viscozitatea crescută a alimentelor ingerate.

Absorbția medicamentelor este influențată și de conținutul calitativ al hranei. Astfel, la utilizarea concomitentă a lactatelor, care de regulă sunt bogate în calciu, și a preparatelor din șirul tetraciclinelor, absorbția ultimelor se reduce considerabil ca urmare a formării complexului cazeinatului de potasiu cu antibioticul. Tetraciclina se conjugă și cu fierul din componența alimentelor.

Absorbția multor substanțe medicamentoase din tractul digestiv este influențată de următoarele ingrediente ale alimentelor: zahărul, aminoacizii, acizii grași, sterinele, fitosterinele, ionii metalelor etc. Prezența acestor substanțe în hrana consumată scade viteza absorbției barbituricelor, izoniazidului, penicilinelor, rifampicinei, salicilaților, glicozidelor cardiace etc. și sporește absorbția amitriptilinei, anaprilinei, grizeofulvinei, difeninei, carbamazepinei, neodicumarinei, sincumarului. Pentru a exclude interacțiunea medicamentelor cu hrana, în lipsa unor indicații speciale, este recomandată administrarea medicamentelor "pe nemâncate", adică între mese. Excepție fac substanțele medicamentoase care irită mucoasele. Acestea se vor administra după mese sau asociate cu lapte.

Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimentelor în tractul digestiv

La administrarea unor medicamente se inhibă din diverse motive absorbția nutrimentelor. Enumerăm principalele dintre ele:

- ❑ inhibiția enzimelor digestive din lumenul tubului digestiv și din mucoasa gastrică și intestinală;
- ❑ lezarea directă a mucoasei intestinului subțire;
- ❑ legarea și precipitarea de către medicamente a componentelor alimentelor;
- ❑ modificarea proprietăților fizico-chimice ale nutrimentelor.

Influență marcată asupra absorbției nutrimenților exercită următoarele grupe farmacologice:

1. Cel mai frecvent este dereglată absorbția vitaminelor. În acest aspect pe prim plan se plasează chimioterapicele. Spre exemplu: antibioticele, anticoagulantele, barbituricele, anticonvulsivantele, contraceptivele perorale, antidiabeticele orale, nicotina, acidul acetilsalicilic ș.a., inhibă absorbția vitaminelor hidro- și liposolubile.

2. Antiacidele (hidroxidul de aluminiu, oxidul de magneziu, carbonații de magneziu și calciu) dereglează absorbția aminoacizilor, glucozei, vitaminelor grupelor A și B, unor substanțe minerale, fosfaților alimentari. Astfel, la administrarea îndelungată a hidroxidului de aluminiu, almagelului se dezvoltă hipofosfemia, se dereglează structura țesutului osos, se inhibă hematopoieza. Adsorbantele (cărbunele activat, amidonul, caolina) dereglează absorbția proteinelor, glucidelor, vitaminelor, alcaloizilor, substanțelor minerale.

3. Purgativele micșorează absorbția tuturor nutrimenților și vitaminelor, accelerând viteza tranzitului intestinal. Utilizarea îndelungată a purgativelor poate provoca hipokaliemie, hipocalciemie, alcaloze și hipoproteinemie. Acțiune inhibantă mai puternică manifestă purgativele saline (sulfatul de sodiu și sulfatul de magneziu). Ele cresc presiunea osmotică în lumenul intestinului reținând atât absorbția apei, cât și eliminarea ei din țesuturi în tubul digestiv.

4. Colinomimeticele și anticolinesterazicele (aceclidina, prozerina, oxazilul) și beta-adrenoblocantele (anaprilina, atenololul, talinololul) stimulează secreția glandelor mucoasei tubului digestiv și măresc activitatea motorie a intestinului, ceea ce contribuie la micșorarea absorbției nutrimenților și grăbirea evacuării lor din organism. Colinoblocantele (atropina, platifilina, pahicarpina, pirilenul) și beta-adrenomimeticele (salbutamolul, fenoterolul), dimpotrivă, inhibă peristaltismul intestinal, măbind astfel durata de contact a bolului alimentar cu mucoasa, contribuind la mărirea absorbției nutrimenților.

5. Tranchilizantele (diazepamul, grandaxina) dereglează absorbția acidului folic, vitaminei B₁₂, acidului glutamic, sărurilor de magneziu, de calciu și de cupru.

Influența alimentelor și a componentilor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor

Unele alimente conțin substanțe farmacologic active care pot influența farmacodinamia medicamentelor utilizate concomitent. De exemplu, brânzele, ficatul de pasăre, scrumbia marinată și afumată, drojdiile, berea, vinurile (risling, heres) conțin tiramina, care manifestă efect vasoconstrictor și este predecesorul aminelor biogene active (serotonina). Administrarea inhibitorilor

monoaminoxidazei (nialamid, iprazid) după consumarea unora din produsele enumerate conduce la potențarea efectului vasoconstrictor și hipertensiv până la instalarea puseului hipertensiv.

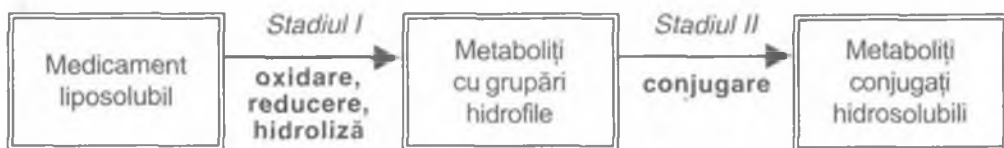
Unele legume (varza, salata, ridichea) conțin progvatrină, substanță biologic activă, cu acțiune antitiroidiană. Utilizarea asociată a acestor legume cu preparatele care atenuiază funcția glandei tiroide (mercazolilul, diiodtironina) sporesc efectul terapeutic al acestora. Castraveții, dovleceii, pătrunjelul conțin în cantități mari ascorbatoxidoză, care catalizează reacția de oxidare a acidului ascorbic (vitamina C). Peștele conține tiaminază care provoacă scindarea hidrolitică a tiaminei (vitamina B₁). Produsele alimentare ce conțin sulf (ouă) contribuie la formarea methemoglobinei, micșorând capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul. Folosirea abuzivă a produselor din carne modifică pH-ul urinei accelerând eliminarea din organism a medicamentelor (cu caracter slab acid sau bazic) și reducând astfel efectul lor farmacologic.

Substanțele biologic active din alimente sunt capabile să modifice și procesele biotransformării medicamentelor la nivelul ficatului, atât pe calea inducției cât și a supresiei activității enzimelor de metabolizare a substanțelor medicamentoase.

1.7. Biotransformarea medicamentelor

Biotransformarea reprezintă etapa farmacocinetică de dezintoxicare specifică a organismului prin care se subînțelege un complex de transformări fizico-chimice și biochimice ale medicamentelor în urma cărora compușii liposolubili sunt convertiți în metaboliți mai polari sau ionizabili, hidrosolubili, ce se elimină ușor prin urină și nu sunt reabsorbiți.

Drept rezultat al metabolizării se modifică și farmacodinamia medicamentelor. Cel mai frecvent are loc inactivarea medicamentelor (dezintoxicarea). În unele cazuri, dimpotrivă, din metabolizare rezultă compuși activi.



Biotransformarea medicamentelor are loc în două etape:

- **etapa I** cuprinde reacții de oxidare, reducere și hidroliză. Pe parcursul acestei etape medicamentele sunt supuse unor transformări chimice, rezultând metaboliți cu grupări funcționale polare de tip hidroxil, carboxil, amină;

- *etapa a doua* include diverse reacții de conjugare a metaboliților rezultați în prima etapă.

Etapa 1 de biotransformare a medicamentelor

Oxidarea medicamentelor

Reacțiile de oxidare pot fi microsomale și nemicrosomale prevalând cele realizate prin implicarea enzimelor microsomale hepatice. În cazul oxidării, substratul medicamentos este supus acțiunii a doi factori principali – NADPH și citocromul P₄₅₀.

Reacția principală decurge după următoarea schemă:



Procesele de oxidare pot fi catalizate și de enzimele nonmicrosomale: monoaminoxidaza, xantinoxidaza, tirozin hidroxilaza și triptofan hidroxilaza.

Reducerea medicamentelor

Reacțiile de reducere sunt mai puțin frecvente în procesul de biotransformare a medicamentelor. Enzimele, care participă la reducerea medicamentelor, se numesc reductaze. La acestea se referă: aldehidreductazele, nitroreductazele etc. Prin reducere, aldehidele sunt convertite în alcooli primari (cloralhidrat, tricloretnol), iar cetonele în alcooli secundari (estrone, estradiolul). În urma reducerii cortizonului și prednisolonului se obțin metaboliți activi: hidroclortizonul și prednisolonul. Digoxina este redusă în porțiunea distală a intestinului de către bacteriile anaerobe, rezultând inactivarea sa.

Hidroliza medicamentelor cu formarea de compuși inactivi

Hidroliza enzimatică reprezintă modalitatea prin care sunt metabolizate medicamentele cu structură esterică sau amidică cu formarea de compuși reactivi. La hidroliza medicamentelor participă esterazele și amidazele. Esterazele sunt prezente în sânge, ficat, rinichi și alte țesuturi.

Pe această cale se pot metaboliza levomicetina, glicozidele ditilina, novocainamida, penicilinele etc. Schematic procesul se prezintă astfel:



Etapa a II-a de biotransformare a medicamentelor

În cursul acestei etape medicamentele sunt supuse procesului de conjugare cu următorii metaboliți: acid glucuronic, acid acetic, sulfați, grupări metilice. Compușii conjugați devin foarte hidrosolubili. Drept exemplu al unei astfel de reacții poate servi *glucurono-conjugarea*, în care acidul uridin-difosfat glucuronic interacționează cu structurile medicamentoase la nivelul grupelor funcționale OH, SH, NH₂ sau COOH sub acțiunea catalitică a glucuronil-transferazei, enzimă microsomală hepatică.

Glucurono-conjugării sunt supuși următorii compuși endogeni: *bilirubina, hormonii steroizi de toate tipurile, tiroxina, triiodtironina și metaboliții de tip catecol, derivații catecolaminelor*.

Reacțiile *de conjugare prin acetilare* se realizează prin transferarea radicalului acetil-coenzimei A la nivelul atomului de azot al aminelor primare cu formarea legăturii de tip amidic. În aceste reacții participă acetiltransferaza. Acetilarea izoniazidei, hidralazinei, sulfametazinei, acidului paraaminosalicilic se desfășoară la nivel hepatic, în timp ce acizii *p*-aminobenzoic, *p*-aminosalicilic și sulfanilamida sunt acetilați extrahepatic.

Sulfoconjugarea constă în transferul radicalului sulfat și necesită prezența sulfotransferazei, prezentă în intestin, ficat, rinichi. Sulfoconjugării pot fi supuse: *morfina, salicilamidul, terbutalina ș.a.*

Metilarea este o variantă de conjugare ce constă în transferul radicalului metil din structura adenozilmetioninei cu formarea de derivați de tipul *N*-metil, *O*-metil (metoxi), *S*-metil. Reacția este catalizată de transferaze relativ specifice.

Metilarea aminelor biogene (noradrenalina, adrenalina, histamina, serotonina) modifică considerabil activitatea lor farmacologică. Metilării sunt supuși de asemenea compușii de tip piridinic (nicotina, acidul nicotinic și derivații lui).

Modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase

Substanțele medicamentoase, precum și alți compuși chimici, pătrunzând în organism, influențează, de regulă, activitatea enzimelor participante la metabolizarea xenobioticelor. În consecință, este posibilă sporirea activității acestor enzime, sau dimpotrivă, inhibiția acestora.

Inducția enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Substanțele, care sporesc activitatea enzimelor de metabolizare a medicamentelor, se numesc *inductori*. În prezent se cunosc peste două sute de astfel de substanțe. Utilizarea preparatelor farmacologice în asociere cu inductorii accelerează, de regulă, inactivarea medicamentelor sau a produșilor lor de metabolizare, reducând durata acțiunilor, efectul farmacologic și toxicitatea.

Un număr mare de medicamente din diferite grupe farmacodinamice produc inducție enzimatică. Exemple de astfel de medicamente sunt prezentate în tabelul 4.

Ca urmare a inducției, medicamentele se inactivează mai rapid, efectul lor scade, durata acțiunii se micșorează, dacă inductorul se administrează cronic. Inducția enzimelor este un proces reversibil, inductorii însuși pot provoca fenomenul rebound.

Tabelul 4

Inductorii enzimatici și medicamentele metabolizate accentuat

Medicament-inductor enzimatic	Medicamente metabolizate accentuat de către agentul inductor enzimatic
Carbamazepină	Fenitoină, warfarină
Cloralhidrat	Dicumarol
Alcoolism cronic	Alcool etilic, fenazonă, fenobarbital, fenitoină, izoniazidă, meprobamat, tolbutamidă, warfarină
Glutetimida	Glutetimidă, noramidopirină, warfarină
Griseofulvină	Warfarină
Meprobamat	Meprobamat
Fenazonă	Dihidroclortison, warfarină
Fenobarbital	Acetanilidă, amidopirină, chinină, cloramfenicol, clorpromazină, codeină, desipramină, dexametazonă, dicumarol, digitoxin, estradiol, etanol, fenilbutazonă, fenitoină, griseofulvină, hexobarbital, meprobamat, noramidopirină, nortriptilină, pentobarbital, prednison, stricnină, testosteron, tiroxină, warfarină
Fenilbutazonă	Amidopirină, digitoxină, dihidroclortison, fenilbutazonă
Fenitoină	Dexametazonă, dicumarol, digitoxină, dihidroclortison, fenobarbital, tiroxină
Rifampicină	Dicumarol, estrogeni, warfarină

Inhibiția (supresia) biotransformării medicamentelor

Sunt cunoscute un număr mare de substanțe medicamentoase capabile să reducă sau să inhibe activitatea enzimelor metabolizante ale compușilor chimici, inclusiv ale medicamentelor (vezi tabelul 5, p. 35). Astfel de substanțe se numesc *inhibitori* sau *supresori*. Ele măresc durata acțiunii și toxicitatea medicamentelor.

Sunt deosebit de periculoase asocierile anticoagulantelor cumarinice sau sulfamidelor hipoglicemice cu medicamente inhibitori enzimatici. În acest caz pot apărea accidente hemoragice sau, respectiv, hipoglicemie, până la comă hipoglicemică.

Tabelul 5

**Inhibiția biotransformării medicamentelor la administrarea lor
concomitentă cu alte preparate**

Substanțele care inhibă metabolismul altor compuși	Substanțele, metabolismul cărora este inhibat
Nialamid Amitriptilină	Dopamină Tiramină Serotonină Noradrenalină Digoxină
Alopurinol	Ciclofosfamid Uricozurice (probenecid)
Butadion	Butamid, Difenină
Aminazină	Difenină
Levomicetină	Butamid, Difenină
Disulfiram	Etanol Anticoagulante cumarinice (warfarină) Fenitoină Benzodiazepină
Izoniazidă	Sulfamide hipoglicemiente (tolbutamid)
Cimetidină	Anticoagulante cumarinice (warfarină) Teofilină Lidocaină Benzodiazepine (diazepam, clordiazepoxid)
Anticoagulante cumarinice	Sulfamide hipoglicemiente Fenitoină

Generalizând cele spuse despre modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase, putem spune că:

- consecințele inducției enzimaticice sunt corelate cu particularitățile medicamentelor supuse biotransformării. Dacă metaboliții rezultați sunt inactivi, inductorii enzimatici determină reducerea potenței și duratei activității farmacodinamice, efectele farmacodinamice se susțin sau se intensifică prin convertirea medicamentului în metaboliți activi. În cazul promedicamentelor, inducția enzimatică accelerează transformarea acestora în metaboliți activi. În alte situații, inducția enzimatică poate facilita apariția și intensificarea efectelor toxice;
- spre deosebire de inducția enzimatică, care, în linii generale nu periclitează uzual funcțiile vitale, inhibiția enzimatică prin acumularea medicamentelor până la concentrații toxice poate determina efecte adverse de o gravitate extremă.

1.8. Epurarea medicamentelor din organism

Prin epurare se subînțelege procesul sumar al biotransformării și excreției (eliminării) substanțelor medicamentoase din organism. Întrucât procesele biotransformării medicamentelor au fost deja expuse, în continuare ne vom referi la etapa eliminării lor din organism.

Medicamentele se pot elimina pe mai multe căi simultan: renală, digestivă, respiratorie, cutanată, prin secreții (lacrimi, salivă, secreție biliară, secreție lactică).

Excreția renală

Rinichii sunt implicați în eliminarea tuturor medicamentelor și metaboliților lor. Excreția renală a medicamentelor este un fenomen complex care implică cel puțin unul din procesele formării urinei: filtrarea glomerulară, secreția tubulară și retirosorbția tubulară.

Filtrarea glomerulară se realizează prin pereții capilarelor din glomerulul Malpighi situat în capsula Bowman. În urina primară pot pătrunde substanțele hidrosolubile neutre, moleculele liposolubile, precum și substanțele lipo- și hidrosolubile neconjugate. Din cei 180 de litri de ultrafiltrat glomerular formați în 24 ore, doar 1,5 litri reprezintă cantitatea de urină finală. Adică, rolul filtrării glomerulare în eliminarea substanțelor medicamentoase din organism este minor.

Secreția tubulară este un proces de transport activ desfășurat la nivelul tubului contort proximal, cu implicarea unor echipamente transportatoare specializate. Prin secreția tubulară medicamentele difuzează din capilarele sanguine în lumenul tubular împotriva gradientului de concentrație. Prin intermediul acestui mecanism, din organism sunt eliminate penicilinele, salicilații, unele diuretice, precum și metaboliții lor conjugați cu acidul glucuronic, sulfuronic, acetic, glicina etc. Deși, secreția tubulară reprezintă cel mai rapid mecanism de evacuare a medicamentelor din organism, ponderea ei în excreția renală sumară cedează celei exercitate la nivelul retirosorbției tubulare.

Retirosorbția tubulară. Medicamentele care nu au fost evacuate din organism în primele două etape (filtrarea glomerulară și secreția tubulară), sunt supuse procesului de reabsorbție la nivelul segmentelor distale ale nefronului. În consecință, o mare parte din aceste medicamente sunt reabsorbite în sânge. Retirosorbției tubulare sunt supuse, de regulă, moleculele lipotrope nedisociate. Reabsorbția depinde de pH-ul fluidului intratubular și de constanta de disociere. Valoarea pH-ului în tubul contort proximal este aproximativ egală cu cea a plasmiei (pH $\approx$ 7,4). La nivelul tubului distal, pH-ul fluidului intratubular variază între 4,5 și 8,0 cu o medie de 6,3. La pH-ul fiziologic acid al urinei, substanțele baze disociază și se reabsorb neînsemnat, iar substanțele acide disociază slab și se reabsorb în volum deplin. Așadar, este posibilă dirijarea procesului de excreție a preparatelor în vederea optimizării farmacodinamicii și combaterii intoxicației acute cu medicamente. Spre exemplu, alcalinizând intenționat fluidul intratubular cu bicarbonat de sodiu sau alți compuși bazici, accelerăm considerabil viteza de

eliminare renală a substanțelor slab acide. De menționat, că eliminarea substanțelor medicamentoase și a metaboliților lor cu urina este diminuată în caz de insuficiență renală.

Eliminarea digestivă

Pe cale digestivă sunt eliminate substanțele medicamentoase (vezi tabelul 6) care fiind administrate oral nu se absorb la nivel gastrointestinal (carbonatul de calciu, compușii magneziului, aluminiului, antibioticele din clasa aminoglicozidelor, sulfamidele neabsorbabile, chelații tetraciclinei etc.).

Prin intermediul secreției biliare medicamentele ajung în lumenul intestinal. La acest nivel funcționează trei tipuri de transport, specifice pentru anioni, cationi și molecule neionizate. Sistemele biliare de transport pentru anioni și cationi sunt similare cu cele de la nivelul tubului contort proximal. Prin implicarea acestora, concentrațiile medicamentelor realizate la nivelul căilor biliare pot depăși concentrațiile plasmatic. Unele medicamente ajunse prin procesul de secreție biliară în intestin, se reabsorb la acest nivel și intră în circuitul enterohepatic. Acest circuit persistă până când biotransformările și excreția renală sau digestivă realizează eliminarea totală a medicamentelor.

Tabelul 6

Medicamente eliminate prin secreție biliară

Nr. d/o	Denumirea medicamentului	Nr. d/o	Denumirea medicamentului
1	Amitriptilina	15	Indometacinul
2	Ampicilina	16	Morfina
3	Carbamazepina	17	Muscarincolinolitice cuatemare
4	Carbenoxolona	18	Nortriptilina
5	Cloramfenicolul	19	Ouabaina
6	Cromoglicatul disodic	20	Pesticide (clordecona)
7	Daspona	21	Rifampicina
8	Digitoxina	22	Steroizi
9	Digoxinul	23	Rulabromftaleina
10	Eritromicina	24	Rulindacul
11	Estradiolul	25	Tetraciclina
12	Fenilbutazona	26	Warfarina
13	Fenobarbitalul		
14	Fenotiazina		

Excreția salivară

Unele medicamente sunt excretate activ în salivă. Deoarece pH-ul salivei (6,5) este mai mic decât al plasmăi (7,4), raportul concentrației salivă / plasmă este subunitar pentru acizii slabi și supraunitar pentru bazele slabe. Eliminarea salivară a medicamentelor prezintă o importanță practică redusă, excepție prezentând anumite situații concrete. De exemplu, eficiența terapeutică a rifampicinei în infecțiile nazofaringiene cu meningococ se poate explica prin realizarea unor concentrații salivare eficiente ale acestui antibiotic.

Excreția cu laptele matern

Multe din medicamentele prezente în sângele matern sunt depistate și în lapte. Transferul lor din sânge în lapte se realizează în funcție de pH. Întrucât laptele este în general mai acid decât plasma, bazele slabe tind să se concentreze aici într-o măsură mai mare decât acizii slabi. Observările au arătat, că multe din medicamentele eliminate prin secreția lactată pot prezenta risc pentru sugari, de exemplu, penicilina induce hipersensibilitate la copii, iar acidul nalidixic și sulfonamidele determină anemie hemolitică. În același timp, trecerea medicamentelor în laptele matern poate fi folosită cu scopul tratamentului unor afecțiuni ale glandelor mamare.

Eliminare pe cale respiratorie

Prin pulmoni se elimină substanțele volatile, administrate sub formă de vapori sau gaze (eterul, protoxidul de azot, fluorotanul), iar uneori și în stare lichidă (etanolul). Eliminarea pe cale respiratorie poate fi intensificată prin mărirea ventilației pulmonare. Ultima are întrebuințare în chirurgie atunci când trebuie redus timpul de revenire a bolnavului din starea de anestezie generală.

1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism

Procese de transformare a substanțelor medicamentoase în organism (soarta medicamentelor) sunt caracterizate cantitativ printr-un șir de parametri farmacocinetici. În continuare ne vom referi la principalii dintre ei: biodisponibilitatea după administrarea orală, volumul aparent de distribuție, coeficientul distribuției, clearance-ul, timpul de înjumătățire și concentrația plasmatică.

Biodisponibilitatea (BD) prezintă raportul dintre cantitatea de medicament absorbită în sânge în formă neschimbată din doza administrată într-o anumită formă farmaceutică și viteza de absorbție.

Valorile mici ale biodisponibilității indică o absorbție incompletă, care poate fi determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanței, tranzitul intestinal accelerat, precum și inactivarea acesteea la trecerea prin ficat.

Biodisponibilitatea se determină în procente (BD%) după următoarele formule matematice (L. F. Holodov și al., 1985; V. Stroescu, 2001).

$$Bd\% = \frac{C_{po}}{C_{piv}} \times 100 \quad \text{sau} \quad F = \frac{C_{po}}{C_{piv}}, \text{ unde}$$

- C_{po} – concentrația plasmatică a medicamentului după administrarea orală;
- C_{piv} – concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă a aceleiași doze de medicament;
- F – fracția din cantitatea de medicament utilizată oral ajunsă în sânge.

Valoarea biodisponibilității poate fi determinată și după aria de sub curba concentrației (ASC) în funcție de timp:

$$Bd\% = \frac{ASC_o}{ASC_{iv}} \times 100, \text{ unde}$$

ASC_o – aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare orală;

ASC_{iv} – aria de sub curba concentrației la administrare intravenoasă.

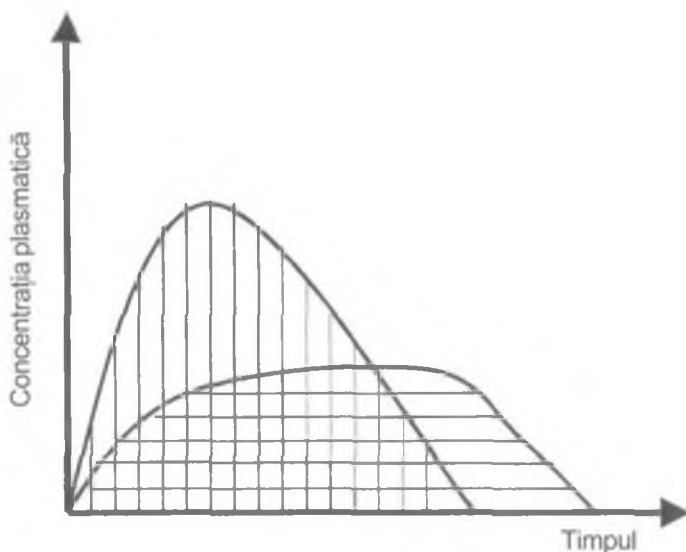


Fig. 3. Model de determinare a ariei de sub curba concentrației (ASC).

Volumul aparent de distribuție (V_d) prezintă volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul după distribuția sa în organism. Se calculează după formula:

$$V_d = \frac{D}{C_o}, \text{ unde}$$

D – cantitatea de medicament administrată, în mg;

C_o – concentrația plasmatică inițială a medicamentului, în mg/l.

Valoarea V_d de circa 3 litri, indică că distribuția medicamentului s-a produs în lichidul vascular. Valorile V_d în jur de 12 l desemnează distribuția extracelulară a medicamentului, iar cele apropiate de 41 l – repartizarea preparatului în toate spațiile hidrice din organism.

Coeficientul de distribuție (K_d) reflectă capacitatea medicamentului de a se acumula în țesut. Se calculează după formula:

$$K_d = \frac{C_t}{C_p}, \text{ unde}$$

C_t – concentrația preparatului într-un țesut oarecare;

C_p – concentrația preparatului în sânge.

Clearance-ul medicamentelor desemnează viteza de epurare în raport cu concentrația produsului farmaceutic în lichide biologice. Se disting câteva tipuri de clearance. În continuare expunem două dintre ele:

1. *Clearance-ul plasmatic total* (CL_p)_t caracterizează activitatea sumară a tuturor mecanismelor de epurare a plasmei sanguine de către preparatul dat calculată după formula:

$$CL_p = K_e \cdot V_d, \text{ unde}$$

K_e – constanta de epurare (proprie medicamentului);

V_d – volumul aparent de distribuție.

2. *Clearance-ul renal* (CL_r) este determinat de relația:

$$CL_{r(ml/min)} = U \cdot V/P, \text{ unde}$$

U – concentrația medicamentului / ml urină;

V – volumul urinar / min;

P – concentrația medicamentului / ml plasma.

În cazul compușilor ultrafiltrați glomerular, nesupuși secreției și reabsorbției ulterioare (creatinina, inulina), valoarea CL_r echivalează cu rata filtrării glomerulare (125-130ml/min). Cunoașterea *Clearance-ului* este importantă în cazul insuficienței organului de eliminare, deoarece permite estimarea riscului de acumulare a medicamentului administrat.

Timpul de înjumătățire sau perioada de semieliminare a preparatului, notată convențional prin $t_{1/2}$, este timpul eliminării din organism a unei jumătăți din doza administrată și absorbită, și care corespunde timpului de reducere de două ori a concentrației plasmatice a preparatului. Cunoașterea timpului de înjumătățire este importantă pentru stabilirea dozelor de administrare și a intervalelor dintre ele; determinarea timpului în care concentrația preparatului în sânge la suspendarea tratamentului scade până la zero; constatarea instalării unei concentrații constante a preparatului în sânge la administrarea repetată a acestuia. Valoarea timpului de înjumătățire depinde de volumul de distribuție, clearance-ul plasmatic și particularitățile maladii supuse tratamentului.

Capitolul II. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Farmacodinamia reprezintă fundamentul cunoștințelor în domeniul farmacologiei. Ea descrie modul de acțiune a medicamentelor asupra organismului, efectele lor terapeutice și secundare, precum și posibilitatea utilizării lor cu scop profilactic și curativ.

2.1. Posologie

Doza este cantitatea de medicament administrată cu un scop anume sau care a pătruns ocazional în organism. Se exprimă în unități metrice (gram, decigram, centigram, miligram, microgram etc.), unități de volum (mililitri, picături) și unități convenționale biologice de acțiune (UA).

Stabilirea dozei se face în funcție de vârstă, greutatea corporală și sexul bolnavului, particularitățile farmacocinetice ale preparatului, natura maladiei, starea de toleranță, dependență, ritmul biologic etc.

M. Nechifor (1989), S. Leucuța (1989), A. Cristea (1998) au propus următoarea clasificare a dozelor:

I. În funcție de efectul terapeutic:

1. *Doza terapeutică minimă* – cantitatea minimă de medicament care provoacă efect terapeutic minim;
2. *Doza terapeutică maximă* – cantitatea maximă de medicament care poate exercita cel mai exprimat efect terapeutic fără a provoca efecte toxice. Diferența dintre doza terapeutică minimă și cea maximă se numește *latitudine terapeutică*;
3. *Doza toxică* – cantitatea de medicament care depășește doza terapeutică maximă și la care apar reacții toxice. Acestea din urmă periclitizează funcțiile unor organe sau chiar ale organismului în ansamblu;
4. *Doza letală* – cantitatea minimă de medicament care provoacă moartea individului;
5. *Doza optimă* – cantitatea de medicament care asigură efecte optime.

II. În funcție de modul de administrare:

1. *Doza parțială* – cantitatea de substanță administrată la o priză.
2. *Doza nictemerală* – suma dozelor parțiale administrate timp de 24 ore.
3. *Doza totală* (de cură) – suma dozelor parțiale de pe durata curei de tratament.
4. *Doza de atac* – doza administrată la începutul unui tratament pentru a obține o concentrație rapidă și înaltă a preparatului în sânge. Ea prezintă, de regulă, $\frac{1}{3}$ sau $\frac{1}{4}$ din doza totală.

O mare parte de medicamente folosesc în calitate de receptori proteine reglatoare. Complexele formate declanșează acțiuni biologice specifice. Se cunosc mai multe tipuri de receptori implicați în medierea semnalelor inițiate de diverse structuri endogene: hormoni, neuromediatorii, autocoizi (histamina, serotonina, prostaglandinele etc.). Rolul de receptori poate fi exercitat și de diferite echipamente enzimatic (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, dihidrofolat-reductaza etc.), a căror activitate este inhibată, sau mai rar, stimulată de către agenții medicamentoși. Unele organite celulare (subunități ribozomale, mitocondriale, nucleare, membrana lizozomală ș.a.), de asemenea, pot servi drept receptori pentru diverse medicamente.

Acțiunea modulatorie a receptorilor poate fi exercitată direct asupra unor structuri efectoare sau poate fi transmisă acestora prin intermediul unor „mesageri secundari”. Cea de-a doua modalitate se datorează unor procese cu evoluție secvențială. Structuri caracterizate ca mesageri secundari sunt: AMPc, GMPc, sistemul Ca^{2+} , localizați pe membrana celulară. Activitatea acestora modifică funcționalitatea elementelor citoplasmatic efectorii.

După caracterul interacțiunii medicamentului cu receptorii, se disting substanțe agoniste și antagoniste. *Agonist* este medicamentul capabil să se cupleze cu receptorul specific datorită afinității sale față de acesta. Cuplajul se soldează cu manifestarea efectului farmacologic specific. Efectul declanșat de substanța agonistă poartă denumirea de „*activitate intrinsecă*” (lăuntrică). Acțiunea stimulatorie a agonistilor asupra receptorilor poate conduce la activarea sau inhibarea funcției celulelor. Substanțele medicamentoase, care se leagă cu receptorii, dar nu induc un efect specific caracteristic pentru stimularea receptorului, poartă denumirea de *antagoniști*. Există structuri cu o poziție tranzitorie între agonști și antagonști, desemnați ca „agonști parțiali”.

2.3. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor

Factorii care influențează acțiunea substanțelor medicamentoase se grupează în:

- A. Factori dependenți de medicament;
- B. Factori dependenți de organism;
- C. Factori dependenți de mediul ambiant.

A. Factorii dependenți de medicament

Structura chimică

Proprietățile farmacologice ale substanțelor medicamentoase în mare măsură depind de structura lor chimică – prezența grupărilor funcționale active, forma și diametrul moleculelor, solubilitatea. Substanțele cu structură chimică similară

posedă, de regulă, proprietăți farmacologice comune. Spre exemplu: diferiți derivați ai acidului barbituric inhibă sistemul nervos central și se utilizează în calitate de hipnotice și anticonvulsivante. Totodată, există situații când substanțele cu structura chimică asemănătoare manifestă proprietăți farmacologice diferite, de exemplu, hormonii sexuali masculini și feminini. Se cunosc și cazuri, când preparatele cu structură chimică diversă posedă proprietăți farmacologice identice, de exemplu, morfina și promedolul.

Cunoașterea dependenței acțiunii medicamentelor de structura lor chimică are importanță aplicativă, întrucât permite sinteza dirijată a substanțelor medicamentoase noi. Spre exemplu, implementarea în practica medicală a analgezicelor stupefiante (promedol, fentanil, pentazocină) a devenit posibilă datorită sintezei unor compuși chimici analogi cu cei de origine vegetală (morfina).

Forma farmaceutică

Pentru obținerea unei anumite forme farmaceutice sunt folosite diverse substanțe auxiliare (excipienți). Ultimele influențează caracterul interacțiunii medicamentului cu organismul, modificând activitatea proceselor de absorbție, distribuție și epurare a acestuia. Spre exemplu, pentru prepararea unguentelor oftalmice se utilizează ca excipienți vaselina cu lanolina în raport de 9:1. Vazelina asigură acțiunea medicamentului pe suprafața țesutului, iar lanolina contribuie la absorbția principiului activ din unguent.

Pentru prevenirea unor efecte nedorite ale medicamentelor acestea se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate. Astfel, preparatele ce conțin fier se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate pentru a evita contactul fierului cu mucoasa bucală: hidrogenul sulfurat din cavitatea bucală poate reacționa cu fierul formând sulfat de fier care colorează emalul dinților în culoare neagră.

Doza

Doza reprezintă un parametru de ordin cantitativ de care depinde geneza efectelor farmacodinamice și intensitatea lor. Valoarea dozei necesare pentru obținerea unui anumit efect este o caracteristică a fiecărei substanțe medicamentoase. Doza determină viteza, caracterul, potența și durata acțiunii medicamentului.

B. Factorii dependenți de organism

Specia

Sensibilitatea naturală a organismului față de medicamente variază în dependență de particularitățile individuale ale organismului determinate de

statutul biochimic, activitatea sistemului nervos, cardiovascular, gastrointestinal, excretor etc. Spre exemplu: omul, broaștele, cobaii, pisicile sunt mai sensibili față de glicozidele cardiace decât iepurii, șobolanii și șoarecii.

Masa corporală

Doza preparatului este, de regulă, direct proporțională cu greutatea corporală a bolnavului calculată în miligrame la 1 kg corp.

Vârsta

Vârsta are importanță pentru stabilirea dozelor și pentru profilaxia unor efecte secundare. În funcție de vârstă se disting următoarele tipuri de doze (Moisă Lucia, vol.I, 1975):

- a) *doza pentru adult*, care corespunde cantității de medicament administrată unui bărbat adult de circa 20-25 ani cu greutatea medie de 70-80 kg;
- b) *doza pentru bătrân* (peste 60 ani) reprezintă de obicei, 2/3-3/4 din doza pentru adult. În cazul bătrânilor multe medicamente sunt mai toxice (morfina, alcoolul, nitriții, alcaloizii), iar altele pierd din eficacitate, de aceea doza lor trebuie mărită (hipnoticele, sedativele). Diferențele observate în ajustarea dozei la bătrâni prezintă consecința existenței unui echipament enzimatic modificat, a unor deficiențe funcționale, hormonale sau afecțiuni specifice vârstei;
- c) *doza pentru copil* se stabilește reieșind din particularitățile acestuia. Astfel, în primii trei ani de viață dezvoltarea fizică și psihică are un ritm extrem de rapid, iar echipamentul enzimatic este incomplet (metodele de calcul a dozelor pentru copii sunt expuse în compartimentul „Posologie”).

Sexul

Eventualele diferențieri ale activității medicamentelor în funcție de sex pot fi justificate prin conformația endocrină diferită. Nu există o regulă generală vizând ajustarea dozei în legătură cu sexul. Totuși, doza pentru femei va fi cu 1/3 sau 1/4 mai mică decât doza pentru bărbați. Cauza rezidă în particularitățile hormonale și unele deosebiri de biotransformare medicamentoasă la femei, precum și talia și greutatea corporală mai mică.

Calea de administrare

Calea de administrare poate modifica intensitatea, eficacitatea și toxicitatea tratamentului medicamentos. Perioada de latență a efectului medicamentului administrat pe cale orală este mai lungă decât la administrarea parenterală. Perioada de latență depinde și de metoda de administrare parentală. Astfel, la injectarea subcutanată perioada de latență constituie 30-40 minute, intramusculară – 10-15 minute, iar în cea intravenoasă este aproape nulă.

Eficacitatea unui medicament administrat pe cale orală, este, de regulă, mai redusă decât la administrarea parenterală. Valoarea dozelor de asemenea variază în funcție de calea de administrare. Doza aceluiași medicament administrat subcutanat este de 3 ori, iar pe cale intravenoasă – de 6 ori mai mică decât pe cale bucală. Deci, doza medicamentului trebuie adaptată căii de administrare.

Stările patologice

Fiecare maladie modulează specific efectul farmacologic al medicamentelor. Procesele patologice care afectează diversele organe sau sisteme de organe generează modificări de ordin farmacocinetic cu consecințe asupra efectelor farmacodinamice. Astfel, bolile renale afectează direct excreția medicamentelor, bolile hepatice – metabolizarea lor, maladiile cardiovasculare – transportul și indirect metabolizarea și eliminarea.

Factorii genetici

În cazul maladiilor ereditare (enzimopatii genetice) eficacitatea medicamentelor poate crește sau, dimpotrivă, se poate reduce (toleranța ereditară). Pot surveni reacții atipice sub formă de sporire marcată a toxicității substanțelor sau acutizarea maladiei ereditare în stadiul de remisie. Deprimarea activității unor enzime de metabolizare a medicamentelor, cauzată de maladii genetice, conduce la intensificarea acțiunii farmacologice și creșterea toxicității medicamentelor. Spre exemplu, insuficiența genetică a hidroxilazelor de tip mixt reduce intensitatea și modifică metabolismul difeninei, anticoagulantelor indirecte.

Mediul

Condițiile mediului în care se găsește pacientul pot modifica efectele finale ale unor medicamente. Lumina, zgomotul, frigul măresc toxicitatea multor medicamente. De exemplu, efectul convulsivant al insulinei se instalează mai ușor în cazul temperaturii crescute a mediului înconjurător.

În condiții de zgomot, vibrații, trepidații eficacitatea preparatelor psihotrope (tranchilizantele, neurolepticele, sedativele, anticonvulsivantele) se reduce considerabil, în timp ce psihostimulantele induc stări de agitație sau chiar convulsii.

Factorii psihologici

Modul în care a fost recomandat medicamentul, personalitatea celui care l-a prescris, aspectul medicamentului și chiar calea de administrare, contribuie la sporirea încrederii pacientului în tratamentul aplicat. Încrederea este factorul psihologic care lărgeste sau limitează eficacitatea medicamentelor. El generează

așa-numitul „efect placebo”. Placebo este un pseudomedicament, un mijloc terapeutic fals, simulat, inactiv prin el însuși, dar cu încărcătură psihologică, fără acțiune specifică și eficacitate proprie într-o anumită boală, folosit pentru producerea unui efect util pe cale psihologică.

Inițial placebo și medicamentul nou de referință exercită efecte similare, adică se manifestă factorul psihologic al placebo. Fiind întrebuințat un timp îndelungat, placebo își epuizează activitatea, în timp ce medicamentul adevărat continuă să-și manifeste proprietățile farmacologice.

Ritmul circadian

Unele procese fiziologice înregistrează variații semnificative pe parcursul celor 24 de ore. Absorbția, metabolizarea, excreția, potența, durata acțiunii, toxicitatea și alți indici farmacocinetici și farmacodinamici sunt influențați de ritmurile biologice. Modificarea proprietăților farmacologice ale medicamentelor în dependență de ritmurile biologice a devenit obiectul de studiu al unei discipline speciale „Cronofarmacologia” (vezi: *Capitolul II p. 2.9*).

2.4. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor

Acțiunea medicamentoasă prezintă totalitatea reacțiilor organismului instalate în urma contactului cu medicamentul. Drept consecință survin modificări fiziologice și biochimice, denumite efecte farmacologice. Este incorectă folosirea termenilor de acțiune și efect medicamentos în calitate de sinonim. Astfel, *acțiunea medicamentului* este modificarea inițială și lăuntrică produsă de interacțiunea medicament – celulă, pe când *efectul medicamentos* este rezultatul acțiunii preparatului ca răspuns la alte niveluri și corespunde modificărilor produse ulterior datorită acțiunii medicamentului.

După caracteristicile pe care le prezintă, acțiunile medicamentelor sunt grupate în mai multe categorii:

I. Locală (topică).

II. Resorbtivă (generală):

2.1. Directă. 2.2. Indirectă. 2.3. Principală. 2.4. Secundară. 2.5. Reversibilă. 2.6. Ireversibilă. 2.7. Selectivă. 2.8. Neselectivă.

III. Reflectorie.

I. Acțiunea locală se manifestă și se limitează la nivelul locului de administrare a medicamentului, rezultând din contactul direct al preparatului cu țesuturile. Acțiunea topică este caracteristică pentru unguente, paste, linimente, pudre etc. Unele medicamente pot fi absorbite în patul sanguin la administrarea lor locală.

II. Acțiunea generală (resorbțivă) se instalează după reabsorbția medicamentului și transportarea lui la nivelul unor organe sau țesuturi unde declanșează reacții cu caracter general. Spre exemplu: anestezicele generale, neurolepticele, glicozidele cardiace etc.

Acțiunea directă se datorează acțiunii nemijlocite a medicamentului asupra substratului reactiv. De exemplu, strofantina mărește contractibilitatea cordului, acționând nemijlocit asupra miocardului.

Acțiunea indirectă se declanșează în urma modificării funcției organelor cu care preparatul nu a contactat direct. De exemplu, strofantina atenuează dispneea și cianoza tegumentelor la bolnavii cu insuficiență cardiacă datorită intensificării funcției de pompă a miocardului, dar nu prin acțiunea asupra organelor respiratorii.

Acțiunea principală se manifestă prin instalarea efectului curativ principal al medicamentului. Spre exemplu, clofelina micșorează tensiunea arterială, morfina înlătură durerea, iar diclofenacul inhibă procesele inflamatorii.

Acțiunea secundară se face resimțită, de regulă, concomitent cu cea principală, însă ea nu este necesară în cadrul tratamentului maladiei în cauză. De exemplu, clofelina pe lângă micșorarea tensiunii arteriale provoacă uscăciunea mucoasei bucale. Acțiunea principală a morfinei este cea analgezică, iar secundară – constipația.

Acțiunea reversibilă se caracterizează prin restabilirea completă a funcției organului după eliminarea preparatului din organism (de exemplu, anestezicele).

Acțiunea ireversibilă se caracterizează prin tulburarea funcției, structurii organului sau substratului endogen după eliminarea preparatului din organism (de exemplu, anticolinesterazicele fosfororganice inactivează complet colinesteraza).

Acțiunea electivă (specifică) se manifestă asupra unui organ, sistem sau asupra unor agenți patogeni, imprimând caracterele specifice ale unui medicament sau a unei clase de medicamente. De exemplu, glicozidele cardiace exercită acțiune înalt electivă asupra miocardului, angiotenzina – asupra peretelui vascular; oxitocina – asupra uterului etc. Cu cât electivitatea este mai pronunțată, cu atât preparatul se consideră mai valoros.

Acțiunea nespecifică este caracteristică pentru multe medicamente, nedeosebindu-se după aspectul mecanismului intern de acțiune. De exemplu, acțiunea hipnotică poate fi realizată nu numai de către somnifere, dar și de antihistaminice, tranchilizante, sedative ș.a.

III. Acțiunea reflectorie. Unele medicamente sunt capabile să excite terminațiile nervoase senzitive ale pielii, mucoaselor, peretelui vascular. În consecință se declanșează reflexe care modifică funcția unor organe localizate la distanță de locul receptorilor excitați. Astfel de schimbări reflectorii pot avea

importantă atât curativă, cât și patologică. Spre exemplu, la aplicarea sinapismelor pe piele reflector se ameliorează circulația sanguină pulmonară (acțiune curativă). Stopul cardiac reflector poate surveni la excitarea căilor respiratorii de către eter.

2.5. Mecanismele interne de acțiune ale preparatelor farmacologice

Mecanismul de acțiune prevede modificările provocate de medicamente în organism și modul de inducere a acestora. Se disting câteva tipuri de acțiune internă a substanțelor medicamentoase (D. R. Laurence et. al., 1987) în funcție de nivelul de acțiune.

Acțiunea la nivelul membranelor celulare

Acțiunea medicamentelor la acest nivel se exprimă prin:

- a) acțiune asupra receptorilor specifici ai membranei. În așa mod acționează agonistii și antagoniștii adrenoreceptorilor, colinoreceptorilor, histamino-receptorilor etc.;
- b) influența asupra penetrării selective a ionilor prin membrană (preparatele antiaritmice, antiepileptice);
- c) oprirea activității enzimelor din componența membranei cu rol de pompă (transportatori activi ai unor substanțe). De exemplu: glicozidele cardiace inhibă Na^+ , K^+ – ATP-aza;
- d) interacțiunea cu membranele celulare soldată cu schimbarea proprietăților ei electrofiziologice. Astfel acționează anestezicele locale și generale.

Influența asupra proceselor metabolice intracelulare

În interiorul celulelor unele medicamente pot influența metabolismul în trei direcții:

- inhibarea enzimelor metabolismului celular (anticolinesterazicele inhibă colinesteraza, antigutoasele – xantinoxidaza ș.a.);
- inhibarea sistemelor transportatoare, prin intermediul cărora unele medicamente penetrează celula (probenecidul reține eliminarea penicilinelor);
- înglobarea preparatului în structura substanțelor endogene (majoritatea preparatelor antitumorale substituie unele componente ale acizilor nucleici).

Acțiunea la nivelul proceselor extracelulare

La acest nivel acționează, de regulă, majoritatea chimioterapicelor, antacidelor (substanțe ce neutralizează acidul clorhidric al sucului gastric), diureticele osmotice (manitolul), purgativele saline (sulfatul de magneziu).

Mecanisme de acțiune declanșatoare

În organism există celule izolate sau grupuri de celule care posedă așa-numitele sisteme pragale sau sisteme de pornire. Activitatea lor se bazează pe mecanismul declanșator. De exemplu, recepționarea impulsului nervos declanșează eliminarea mediatorilor chimici din terminațiile nervoase. Apomorfina excită chimioreceptorii din ventriculul IV al bulbului rahidian, declanșând voma.

2.6. Aspecte ale acțiunilor adverse ale medicamentelor

Noțiunea de acțiune adversă a medicamentelor este reflectată de mai mulți termeni: reacție adversă, reacție secundară, complicațiile farmacoterapiei, intoleranță medicamentoasă, alergie medicamentoasă, maladii cauzate de medicamente, patologie medicamentoasă ș.a. Mulți autori susțin ideea de a întruni toate reacțiile nedorite ale medicamentelor sub noțiunea universală de acțiune adversă a medicamentelor. Se disting următoarele tipuri de astfel de acțiuni ale medicamentelor.

1. Alergia medicamentoasă. Aceasta se poate declanșa imediat – *alergie imediată*, sau după câteva ore – *alergie întârziată*; poate fi *acută*, când apare după o doză unică a medicamentului, sau *cronică*, când survine la administrarea preparatului în doze repetate. Alergia medicamentoasă este frecventă la întrebuițarea antireumaticelor, sulfanilamidelor, antibioticelor, substanțelor proteice etc. Reacțiile alergice se manifestă prin erupții cutanate, pe mucoase, tulburări digestive, respiratorii, sanguine ș.a.

2. Reacții farmacologice indezirabile determinate de particularitățile farmacodinamice ale preparatului. Spre exemplu, rezerpina micșorează tensiunea arterială, exercitând concomitent acțiune inhibantă asupra funcției SNC. Acidul acetilsalicilic exercită acțiune antiinflamatoare, provocând totodată și efect embriotoxic.

3. Efecte indezirabile generate de supradozajul absolut sau relativ al substanțelor medicamentoase. Complicațiile de acest ordin se manifestă prin simptome caracteristice proprietăților farmacodinamice ale preparatului. De exemplu, xerostomia în tratamentul cu atropină al pacienților cu hiperaciditate gastrică, sau sindromul neuroleptic al rezerpinei la bolnavii cu hipertensiune arterială. Simptomele toxice generate de supradozarea preparatelor pot decurge sub formă de leziuni ulceroase ale mucoasei gastrice, afectarea nervilor acustici, psihoze, halucinații etc.

4. Dereglarea proprietăților imunobiologice ale organismului care contribuie la dezvoltarea disbacteriozei, candidomicozei. De exemplu, antibioticele, sulfanilamidele, antituberculoasele etc.

5. Reacții adverse *determinate de enzimopatiile genetice*. De exemplu, ditilina exercită acțiune miorelaxantă timp de 7-10 min datorită scindării ei rapide de către enzima butirilcolinesteraza. În caz de insuficiență genetică a activității fermentului nominalizat, acțiunea ditilinei se prelungește până la câteva ore.

6. *Sindromul de suspendare* (rebound). După întreruperea bruscă a tratamentului cu unele medicamente administrate timp îndelungat, are loc supercompensarea procesului patologic și acutizarea maladiei în comparație cu perioada precurativă. De exemplu, clofelina se utilizează în hipertensiune arterială. În cazul întreruperii inopinate a tratamentului cu acest preparat, survine creșterea spontană a tensiunii arteriale, ceea ce provoacă chiar puseuri hipertensive.

7. *Sindromul de anulare* deseori este confundat terminologic cu cel de suspendare, deși după conținut este diametral opus. Esența fenomenului constă nu în supercompensarea funcției dereglate, dar, dimpotrivă, în suprimarea funcției fiziologice ca rezultat al întrebuințării repetate a unor preparate, de regulă, cu acțiune mediatorie (β -adrenoblocantele), cu acțiune asupra sistemului nervos central (aminazina, morfina) și hormonale (glucocorticoizii). Întreruperea tratamentului cu aceste preparate se soldează cu insuficiența acută a factorului corespunzător.

8. *Efecte nefaste induse de interferența preparatelor*. Spre exemplu, la administrarea asociată a novocainei cu sulfanilamidele scade pronunțat activitatea microbiană a ultimelor.

2.7. Interacțiunea medicamentelor

Interacțiunea medicamentelor presupune utilizarea simultană sau succesivă a două sau mai multe medicamente, pe aceeași cale sau pe căi diferite.

Se disting 2 tipuri de interacțiune a medicamentelor:

- de ordin farmacocinetic;
- de ordin farmacodinamic.

Interacțiuni farmacocinetice

Interacțiuni de tip farmacocinetic pot surveni la toate etapele proceselor cinetice din organism cu consecințe asupra proceselor farmacocinetice.

Interacțiuni la etapa de absorbție

Interacțiunile medicamentoase în cursul absorbției digestive pot fi consecința modificării funcției motorii, gastrointestinale și pH-ului gastric sau intestinal.

Timpul de evacuare gastrică influențează rata de livrare a medicamentului către intestin, segmentul principal al absorbției. Factorii care rețin evacuarea stomacului scad, de regulă, absorbția medicamentelor și viceversa. Absorbția

intestinală este accelerată de către medicamentele care inhibă activitatea motorie digestivă și diminuată de cele care o stimulează.

Modificările medicamentoase ale pH-ului gastric și intestinal influențează absorbția în concordanță cu mărimea fracției disociate a medicamentelor.

Procesul de absorbție reprezintă un alt mecanism prin intermediul căruia unele medicamente pot reduce absorbția digestivă a altora. În categoria medicamentelor adsorbante sunt incluse subsalicilatul de bismut și rezinele schimbătoare de ioni (colistiramina). Ele pot reduce absorbția digoxinei, tetraciclinei, doxiciclinei cu 35-40%. Rezinele schimbătoare de ioni, administrate în tratamentul hipercolesterolemiei, interferează cu absorbția anticoagulantelor și tiroxinei.

Interacțiuni la etapa de transport și distribuție

Competiția între medicamentele cu situsuri comune de legare pe proteinele plasmatică este destul de frecventă. Menționăm câteva exemple din această categorie: acizii mefenamic, nalidixic, etacrinic etc. se numără printre medicamentele care deplasează anticoagulantelor cumarinice de pe suportul proteic; acidul salicilic și fenilbutazona slăbesc legarea de proteinele plasmatică a fenitoinăi; tolbutamida și indometacinul antagonizează legarea fenilbutazonei de proteinele plasmatică.

Interacțiuni la etapa de biotransformări

Din punct de vedere al consecințelor clinice, acest tip de interacțiune poate fi considerat ca cel mai important. Unele medicamente au capacitatea de a stimula activitatea metabolică a sistemelor enzimice hepatice, diminuând astfel concentrația sanguină și intensitatea efectelor medicamentelor asociate. Există, de asemenea, o categorie de medicamente care inhibă diverse sisteme enzimice cu acumularea medicamentelor-substrat și creșterea toxicității lor. Exemple de interacțiune prin inducție sau inhibiție enzimatică sunt descrise în compartimentul *Biotransformarea medicamentelor*.

Interacțiuni la etapa de eliminare

Eliminarea renală a medicamentelor poate fi influențată prin administrarea asociată a altor preparate, acestea acționând prin:

- ☐ modificarea pH-ului urinar;
- ☐ intensificarea sistemelor implicate în secreția tubulară;
- ☐ alterarea ratei filtrării glomerulare.

Variațiile pH-lui urinar corelează cu procesul de disociere al medicamentelor. Astfel, acidifierea urinei favorizează eliminarea structurilor bazice, a căror disociere se intensifică în aceste condiții. Eliminarea structurilor acide se accentuează la alcalinizarea urinei.

Paralel cu factorii patologici și alimentari, medicamentele induc variații ale pH-ului urinar modificând eliminarea renală a altor substanțe administrate concomitent.

Alcalinizarea urinei se realizează prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Antiacidele neutralizante (hidroxidul de magneziu, compușii de aluminiu) tind să mărească valoarea pH-lui urinar. În această condiție, clearance-ul renal al bazelor slabe scade, fiind favorizată eliminarea structurilor acide. Acidifierea urinei prin administrarea clorurii de amoniu are consecințe inverse asupra medicamentelor bazice și acide.

În cazul secreției tubulare, medicamentele administrate asociat pot concura. Aceasta se referă la unele structuri acide secretate la nivelul tubului contort proximal prin intermediul aceluiași sistem de transport. Din această categorie fac parte: sulfonamidele, diureticele tiazidice, diazoxidul, metotrexatul, penicilinele, probenecidul etc. Spre exemplu: acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene reduc efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice prin antagonizarea secreției lor la nivelul tubului proximal. Cimetidina inhibă secreția tubulară a procainamidei.

Intensificarea fluxului sanguin renal indusă de unele medicamente (de exemplu, vasodilatatoarele) poate determina creșterea clearance-ului altor preparate. Interacțiunile medicamentoase pot surveni și în cursul eliminării biliare. Probenecidul reduce excreția biliară a rifampicinei și indometacinei. Colestiramina, împiedicând reabsorbția intestinală a unor medicamente eliminate pe cale biliară (digoxina), întrerupe circuitul enterohepatic și reduce timpul de înjumătățire al acestora.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiunile medicamentoase pot avea loc și în faza farmacodinamică. În funcție de specificul acțiunii medicamentelor asociate, interacțiunile medicamentoase la etapa farmacodinamică sunt de două feluri:

- interacțiuni de tip sinergic;
- interacțiuni de tip antagonist.

Sinergismul farmacodinamic

Asocierea a două sau mai multe medicamente care determină un efect global egal sau mai mare decât suma efectelor componentelor asociate, se numește ***sinergism*** sau ***asociere sinergică***. Deosebim sinergism aditiv sau de sumă și sinergism superaditiv sau de potențare.

Sinergismul aditiv sau de sumă se obține numai între medicamentele care produc același efect. Efectul general al acestei asocieri este egal cu suma efectelor fiecărei substanțe în parte. Sinergismul aditiv poate avea următoarele variante:

- ❑ Ambele substanțe ale unei asociații sinergice acționează pe același receptor. Sinergismul dintre astfel de substanțe se numește *sinergism aditiv de doză*, întrucât asocierea acestora ar putea fi înlocuită cu creșterea dozei numai a uneia din ele.
- ❑ Sinergismul aditiv dintre substanțe cu structură chimică diferită, care acționează după același mecanism sau după mecanisme diferite, efectele fiind însă asemănătoare. Un astfel de *sinergism* este numit *aditiv de efect* (inhibitorii monoaminooxidazei / adrenalina, noradrenalina, serotonina).

Sinergismul superaditiv sau de potențare. Asocierea medicamentoasă sinergică a cărei efect global este mai mare decât suma efectelor componentelor asociate se numește *sinergism de potențare*. Potențarea poate fi întâlnită atât la medicamentele cu efect similar, cât și la cele cu efect diferit. De exemplu, morfina potențează somnul narcotic, tranchilizantele – efectul analgezicelor, cocaina – efectul hipertensiv al adrenalinei etc.

Antagonismul farmacodinamic

Antagonismul farmacodinamic constă în diminuarea sau anularea efectelor farmacodinamice ale unei substanțe ca urmare a asocierii cu o altă substanță medicamentoasă care acționează în sens opus. În funcție de particularitățile farmacodinamice ale medicamentelor asociate, antagonismul poate fi generat prin mecanisme diferite.

Antagonismul competitiv se instalează atunci când medicamentele asociate interacționează cu același tip de receptori, un medicament fiind agonist, iar altul antagonist. La doze (concentrații) echivalente, antagonistul, beneficiind de afinitate înaltă pentru receptor, se opune interacțiunii agonist-receptor, blocând apariția efectelor caracteristice agonistului. Conform legii interacțiunii maselor, creșterea progresivă a dozei (concentrației) agonistului determină disocierea antagonistului de la nivelul receptorului cu reinstalarea efectelor agonistului. Drept exemple de antagonism competitiv pot servi: *acetilcolina* – muscarinocolinoliticele; *acetilcolina* – nicotinocolinoliticele; *adrenomimetice* – α -adrenoblocantele; *histamina* – antihistaminicele.

Antagonismul necompetitiv este consecința asocierii a două medicamente care acționează în sens opus și care vizează diferiți receptori sau mecanisme. Astfel, medicamentul antagonist diminuează capacitatea de răspuns a structurii efectorii prin modificarea permeabilității membranei celulare, reducerea dinamicii calciului, modificarea activității unor sisteme enzimactice.

Antagonismul necompetitiv poate fi și rezultatul administrării asociate a unui medicament care acționează pe același tip de receptori ca și agonistul, efectul său blocant fiind ireversibil. Un exemplu în acest sens este antagonismul noradrenalină – fenoxibenzamină.

Uneori ambele medicamente asociate sunt agoniste, însă grație faptului că acționează pe receptori diferiți, a căror activare se soldează cu efecte de sens opus, efectul final se încadrează în noțiunea de antagonism funcțional. De exemplu, acetilcolina – adrenalina; histamina – noradrenalina; peniciline – tetracicline.

Incompatibilitățile medicamentoase sunt antagonisme ce țin de prescrierea unor medicamente într-o rețetă și care determină fie modificarea proprietăților fizice și chimice ale medicamentului sau formei farmaceutice, fie anularea unui efect scontat sau producerea unui efect indezirabil. Incompatibilitățile pot fi fizice, chimice, farmacodinamice sau farmaceutice.

Incompatibilitățile fizice sunt cauzate de o modificare a stării fizice, rezultată din contactul a două substanțe asociate. De exemplu, antipirina cu urotropina sau cu aspirina formează un amestec lichid.

Incompatibilitățile chimice pot surveni în urma prescrierii a două sau mai multe substanțe care la contactare reacționează chimic între ele, modificând calitativ forma medicamentoasă. Este cel mai răspândit tip de incompatibilitate și se produce preponderent în soluții. Din incompatibilitățile chimice rezultă compuși noi, uneori inactivi, ulterior toxici sau nocivi pentru organism. Ca exemple se pot cita iodura de sodiu în asociere cu apa oxigenată produce reacția de oxidare; atropina și iodura de sodiu formează o sare dublă insolubilă și inactivă; antipirina combinată cu nitritul de amidon formează un derivat nitros foarte toxic etc.

Incompatibilitățile farmacodinamice sunt cele în care medicamentele prescrise produc un antagonism nedorit și neavantajos pentru pacient. Exemple de incompatibilități de acest fel sunt diminuarea efectului penicilinei asociate cu cloramfenicolul; creșterea efectelor toxice ale metotrexatului combinat cu sulfamidele; ocitocicele asociate cu ciclopropanolul pot provoca aritmii cardiace prin sensibilizarea miocardului, iar asociate cu digitalicele pot induce bloc atrio-ventricular.

Incompatibilitățile farmaceutice sunt reprezentate de prescrierea unui medicament într-o formă necorespunzătoare sau a unei cantități prea mari pentru forma farmaceutică dată.

2.8. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor

La administrarea repetată a medicamentelor sunt posibile trei variante de modificare a efectelor farmacologice:

- a) intensificarea acțiunii preparatelor;
- b) diminuarea efectelor farmacologice;
- c) dependența medicamentoasă.

a). **Intensificarea acțiunii preparatelor** poate surveni ca rezultat al acumulării, sensibilizării sau fenomenului rebound (de suspendare).

Cumularea (lat. *cumulatio* – însumare, acumulare) poate fi de ordin material, când este diminuată excreția, dereglată funcția renală și hepatică, în caz de supradozaj, și de ordin funcțional, manifestată prin sporirea acțiunii farmacologice la administrarea repetată a aceleiași doze de medicament. Cumularea materială are loc la utilizarea repetată a preparatelor epurate lent din organism și este caracteristică pentru glicozidele cardiace, barbiturice, anticoagulante, bromura de sodiu etc.

Cumularea funcțională se dezvoltă, de regulă, la administrarea repetată a psihotropelor, anticolinesterazicelor ș.a.

Sensibilizarea (lat. *sensibilis* – sensibil) în sens larg se caracterizează prin răspunsuri anormale, cantitative sau calitative. Sensibilizarea (intoleranța) include două variante: congenitală și dobândită.

Intoleranța congenitală (idiosincrazia) este o reacție particulară observată la unii indivizi și care constă în apariția unui răspuns necaracteristic compusului medicamentos dat. Idiosincrazia este rezultatul prezenței unor enzime patologice.

Intoleranța dobândită este o varietate de răspuns la acțiunea medicamentelor de tip alergic. În acest caz medicamentul se cuplează cu anticorpii formați anterior și se declanșează reacția alergică (erupții cutanate, prurit, dermatită, conjunctivită, edem angioneurotic (Quincke), spasm bronșic etc.).

Fenomenul rebound a fost descris în compartimentul 2.6.

b). **Diminuarea efectelor farmacologice la administrarea repetată a preparatelor** se manifestă prin *desensibilizare*, *tahifilaxie*, *toleranță* și *fenomenul de anulare*.

Desensibilizarea reprezintă scăderea sensibilității organismului față de medicament sau dispariția treptată a efectului. Are loc, de regulă, la administrarea hormonilor sau a neuromediatorilor.

Tahifilaxia sau desensibilizarea acută constă în reducerea rapidă și progresivă a răspunsului până la dispariția lui ca urmare a întrebuințării repetate a unui medicament la intervale scurte de timp (amfetamina, efedrina).

Toleranța prezintă scăderea sau dispariția efectului terapeutic la utilizarea repetată a preparatului fără fenomene de dependență. Drept exemplu pot servi purgativele vegetale ce conțin antraglicozide. Spre deosebire de tahifilaxie, toleranța se instalează după o perioadă de timp mai îndelungată. Există două tipuri de toleranță: *innăscută* și *dobândită*.

Toleranța innăscută se depistează la nașterea copilului și se manifestă la administrarea internă și parenterală a preparatelor. Astfel, la om s-au înregistrat cazuri de toleranță față de anticoagulantele cumarinice care au necesitat mărirea dozei uzuale de 20 de ori.

Toleranță dobândită (individuală) constă în diminuarea gradată a răspunsului farmacodinamic la o administrare cronică de medicament. Ea se poate instala ca urmare a intensificării procesului de metabolizare sau a diminuării procesului de absorbție consecutive administrării repetate a unor medicamente (barbiturice, analgezice, antihistaminice, purgative etc.).

c). Dependența medicamentoasă (patimă) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziției, precum și înlăturării senzațiilor neplăcute (dureri în articulații, cord, frică de moarte, bronhospasm, puseuri hipertensive etc.). Dependența poate fi *psihică* și *fizică*.

Dependența psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului în scopul creării senzației de satisfacție și stimulare psihică (euforie), înlăturării stării de discomfort.

Dependența fizică se manifestă prin sindromul de abstenență. Unele din simptomele acestuia sunt de ordin subiectiv (anxietate, iritabilitate, sete pronunțată, dereglări comportamentale), altele de ordin funcțional (convulsii, aritmii, colaps, moarte).

În funcție de medicamentele implicate în dezvoltarea dependenței, se disting următoarele tipuri de dependență:

- dependență de tip alcool: alcool, barbiturice și hipnotice nebarbiturice, tranchilizante;
- dependență de tip amfetaminic: amfetamina, dexamfetamina;
- dependență de tip canabis: preparate din Cannabis sativa, marihuana, ganja, hașiș;
- dependență de tip cocaină: cocaină și frunze de coca;
- dependență de tip opioid: morfină, heroină, codeină, metadonă, petidină;
- dependență de tip halucinogen: LSD, mescalină, psilocibină;
- dependență de tip solvenți organici: acetonă, tetraclorură de carbon, toluen.

2.9. Elemente de cronofarmacologie

Ațiunea medicamentelor depinde în mare măsură de fazele bioritmului. Ritmul biologic prezintă oscilarea intensității sau vitezei proceselor biologice care survin la intervale de timp aproximativ egale. În dependență de durata perioadei (intervalul dintre două cicluri limitrofe similare) se disting mai multe tipuri de ritmuri: cu frecvență înaltă (mai puțin de 0,5 ore); cu frecvență medie (de la 0,5 ore până la 3 zile); cu frecvență mică (de la câteva săptămâni, luni până la un an). Domeniul medicinei în care se descriu legăturile acțiunii medicamentelor asupra organismului în concordanță cu activitatea lui ritmică și influența preparatelor asupra ritmurilor biologice se numește **cronofarmacologie**. Variațiilor ritmice sunt supuse atât procesele farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase, cât și cele farmacodinamice.

Compartimentele de bază ale cronofarmacologiei sunt următoarele:

1. Cronofarmacocinetica studiază variațiile ritmice ale soartei medicamentului în organism, adică modificările ritmice ale absorbției, distribuției, biotransformării și excreției preparatelor.

2. Cronosteza descrie schimbările sensibilității organismului față de medicamente în dependență de activitatea lui ritmică.

3. Cronergia studiază oscilațiile ritmice ale intensității și duratei efectului farmacologic în concordanță cu variațiile fazelor bioritmului.

4. Cronodinamia are ca obiect de studiu mecanismele modificării efectelor farmacologice în dependență de timpul lor de apariție.

Din cele expuse se conturează două principii esențiale în utilizarea medicamentelor:

- Doza optimă a preparatului trebuie să coincidă cu perioada evaluării maxime a procesului patologic.
- Timpul administrării medicamentelor se va determina în baza studierii bioritmului concret (cronoterapia individuală).

2.10. Principiile de bază ale farmacogeneticii

Este cunoscut faptul că unul și același medicament provoacă efecte neunivoce de ordin cantitativ și calitativ la diferite persoane, dovadă a sensibilității individuale față de medicamente și alți xenobiotici.

În 1959 Vogel, în premieră, a constatat că reacția organismului la medicamente este controlată genetic. Astfel, a apărut o direcție nouă în farmacologie-*farmacogenetica* care studiază importanța factorilor ereditari în realizarea reacției organismului la medicamente.

Obiectivele de bază ale farmacogeneticii se formulează astfel:

1. Dezvăluirea mecanismelor transmiterii din generație în generație a particularităților individuale ale reactivității organismului la medicamente;
2. Elucidarea repercusiunilor funcțiilor alterate ale enzimelor care participă la metabolizarea medicamentelor;
3. Perfecționarea metodelor de depistare a persoanelor purtătoare de enzime atipice ale biotransformării preparatelor;
4. Elaborarea metodelor de profilaxie și tratament ale reacțiilor neobișnuite la medicamente cauzate de factorii genetici.

Actualmente sunt cunoscute multiple mutații (apariția bruscă într-un organism a unui caracter genetic nou), care determină reacții patologice la administrarea medicamentelor (*vezi tab. 7*).

Tabelul 7

Reacții patologice la medicamente determinate genetic

Indicele genetic	Medicamentul declanșator	Reacția patologică
Insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	Primachină, preparate sulfanilamide ș.a. (în total circa 30 de medicamente)	Hemoliza eritrocitelor
Acetilare lentă	Izoniazidă, hidranicină, sulfadimezină etc.	Reacțiile adverse caracteristice pentru fiecare preparat
Hipersensibilitate față de ditilină (colinesterază atipică)	Ditilină	Asfixie îndelungată
Insuficiența methemoglobinereductazei	Diafenilsulfon, osingalină, primachină	Cianoză
Creșterea tensiunii intraoculare după administrarea glucocorticoizilor	Utilizarea topică (în ochi) a glucocorticoizilor	Creșterea tensiunii intraoculare
Hemoglobine instabile (unele)	Oxidanti	Hemoliza eritrocitelor
Hipertermie malignă	Anestezice generale	Hipertermie
Methemoglobinemie indusă de fenacetină	Fenacetină	Cianoză
Insuficiența hidroxilării difeninei	Difenină	Ataxie, nistagm

Cunoașterea originii genetice a sensibilității individuale față de substanțele medicamentoase permite determinarea posologiei optime a preparatului pentru fiecare pacient și elaborarea programelor farmacoterapiei eficiente și inofensive.

2.11. Controlul biologic al calității substanțelor medicamentoase

Controlul medicamentului utilizat deja în practică permite scoaterea din uz a preparatelor mai puțin eficiente și cu o toxicitate înaltă. Calitatea preparatelor se determină, de regulă, prin metode chimice și fizico-chimice. Uneori aceste metode nu sunt utile pentru aprecierea activității biologice a principiilor active. În aceste cazuri se efectuează standartizarea biologică care constă în cercetarea acțiunii medicamentelor în experimente pe animale de laborator. Activitatea biologică a

materiei prime sau a substanței medicamentoase se stabilește prin comparație cu activitatea preparatelor standard obținute în instituții de cercetări științifice specializate prin metode descrise în Farmacopeea de Stat. Ultimele manifestă activitate farmacologică constantă pe parcursul unui anumit termen, în condiții speciale de efectuare a experimentelor. Activitatea preparatului standard se exprimă în unități convenționale de acțiune (UA). Pentru unele preparate sunt stabilite standarde internaționale și unități de acțiune internaționale (UI). Activitatea biologică a medicamentelor se determină pe broaște, pisici și hulusi. Standardizării biologice sunt supuse, de regulă, glicozidele cardiace, hormonii, unele antibiotice, heparina, fraxiparina, fragmina. De exemplu, pentru determinarea activității biologice a frunzelor și preparatelor din *Digitalis purpurea* sau *Digitalis lanata* se folosesc extracte din aceste plante, purificate de substanțe de balast.

Metodele moderne de analiză a calității medicamentelor au redus necesitatea controlului biologic al unor medicamente.

FARMACOLOGIE SPECIALĂ

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Capitolul III. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA INERVAȚIEI AFERENTE

3.1. Anestezicele locale

Anestezicele locale sunt substanțe care deprimă reversibil sensibilitatea terminațiilor nervoase senzitive și transmiterea impulsurilor prin anumite fibre nervoase. La contactarea anestezicelor locale cu țesuturile se frânează în primul rând senzația de durere prin inhibarea generării și conducerii potențialelor de acțiune în fibra nervoasă. La aprofundarea anesteziei se afectează fibrele vegetative și cele ale sensibilității termice și dureroase, apoi cele proprioceptive, ale sensibilității tactile și de presiune și, în final, fibrele motorii somatice.

Farmacocinetica. Preparatele acestei grupe, de regulă, se absorb rapid prin mucoase. Din aceste considerente, în scopul diminuării absorbției și prolongării acțiunii lor, precum și pentru reducerea manifestărilor toxice, se vor administra preparate vasoconstrictoare (adrenalină clorhidrat). Preparatele date se hidrolizează în țesuturi la pH-ul 7,4 (ca urmare, în focarul inflamator, unde mediul este mai acid, țesuturile sunt mai puțin receptive la acțiunea lor). Produsele hidrolizei – bazele, care și exercită acțiune asupra fibrelor nervoase, se distrug rapid și se elimină preponderent prin rinichi.

Farmacodinamia. Preparatele clasei nominalizate exercită acțiune locală și resorbtivă. Acțiunea locală constă în inhibarea sensibilității algice și influențarea asupra tonusului vascular (acțiune vasoconstrictorie exercită cocaina, iar vasodilatatorie – dicaina, novocaina). Dintre efectele resorbtive ale acestor preparate enumerăm următoarele: analgezic, antiaritmie, hipotensiv, colinolic, adrenoblocant, spasmolitic, antiinflamator.

Mecanismul de acțiune al anestezicelor locale nu este pe deplin elucidat. S-a stabilit că la acțiunea acestor preparate scade permeabilitatea membranelor fibrelor nervoase pentru ioni de sodiu ca rezultat al relațiilor competitive cu ioni de calciu și majorării tensiunii superficiale a membranelor fosfolipidice. Se reduce asigurarea

energetică a sistemelor transportatoare de ioni prin membranele fibrelor nervoase. Dereglarea proceselor oxido-reducătoare în țesuturi duce la scăderea producerii ATP și de alte substraturi energetice. Asigurarea energetică a proceselor funcționale din celulă se reduce și ca urmare a formării de către anesteziile locale a complexelor cu ATP. Aceasta duce la inhibarea formării potențialului de acțiune și, ca rezultat, se stopează generarea și conducerea excitației nervoase.

În continuare expunem modalitățile de realizare a anesteziei loco- regionale:

- *anestezia de suprafață (de contact)* se obține prin aplicarea anestezicului local prin badijonaj pe tegumentele sau mucoasele lezate (mucoasa bucală, faringiană, esofagiană, nazală, aparatului urogenital conjunctivă și cornee). Se asigură anestezierea receptorilor senzitivi de suprafață, neinteresând stratul submucos;
- *anestezia prin infiltrație* se realizează prin injectarea substanței în profunzimea țesuturilor, strat cu strat, și interesează tegumentele și țesuturile subiacente din profunzime;
- *anestezia de conducere (regională)* poate fi de mai multe feluri: prin bloc nervos, rahidiană și epidurală. Ea presupune injectarea substanței anesteziice locale în imediata vecinătate a unui trunchi nervos.

Anestezia prin bloc nervos, numită și *anestezie tronculară sau plexală*, constă în injectarea anestezicului în vecinătatea nervilor periferici sau a plexurilor nervoase (nervi intercostali, cranieni, plex bronhial, cervical etc.).

Rahianestezia (anestezia spinală) – introducerea anestezicului local în spațiul subarahnoidian, unde contactează cu lichidul cefalorahidian. Injectarea se face, de obicei, între vertebrele L_3 - L_4 , ceea ce permite anestezierea abdomenului inferior, perineului și membrelor inferioare.

Anestezia epidurală – administrarea anestezicului local în spațiul epidural, cel mai frecvent la nivelul regiunii lombare (mai rar – toracale). Anestezicul difuzează prin dura mater și ajunge în spațiul subarahnoidian, de asemenea, pătrunde în spațiul paravertebral, producând suplimentar bloc nervos paravertebral.

- *anestezia osoasă* – injectarea anestezicului local în stratul spongios al osului;
- *anestezia arterială* – introducerea anestezicului intraarterial, realizându-se anestezierea zonei situate distal de locul de injectare.

Clasificarea anestezicelor locale după utilizarea practică:

1. *Preparate utilizate pentru anestezia de suprafață:* tetracaina clorhidrat (Dicaina[®]), benzocaina (Anestezina[®]), lidocaina.
2. *Preparate utilizate pentru anestezia prin infiltrație:* procaina clorhidrat (Novocaina[®]), trimecaina clorhidrat, lidocaina, bupivacaina clorhidrat (Anekaina[®]), ultracaina (Articaina[®]).

3. *Preparate utilizate pentru anestezia de conducere*: procaina clorhidrat (Novocaina^R), trimecaina clorhidrat, lidocaina, bupivacaina (Anekaina^R).
4. *Preparate utilizate pentru anestezia rahidiană*: trimecaina clorhidrat, lidocaina.
5. *Preparate utilizate pentru anestezia tronculară*: bupivacaina (Anekaina^R), ultracaina (Articaina^R).
6. *Preparate utilizate pentru anestezia epidurală*: bupivacaina (Anekaina^R).

Primul anestezic utilizat în practica medicală a fost cocaina. Actualmente nu se mai utilizează întrucât este foarte toxică și dezvoltă dependență medicamentoasă (cocainism).

1. Preparatele utilizate pentru anestezia de suprafață

Tetracaina clorhidrat (*Dicaina^R*) este un preparat cu toxicitate înaltă, de aceea se folosește doar în asociere cu vasoconstrictoarele, deoarece dicaina dilată vasele și prin aceasta amplifică absorbția proprie și crește toxicitatea. Intoxicația cu dicaină decurge în două stadii. În primul stadiu se constată agitație motorie, neliniște, convulsii, greață și vomă. Stadiul de excitație trece în faza de inhibiție cu dezvoltarea hipotoniei, insuficienței cardiovasculare, inhibarea respirației. Moartea survine ca urmare a paraliziei centrului respirator. Ajutorul trebuie acordat în primul stadiu, irigând mucoasele cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Parenteral se administrează analeptice (*cofeină, cordiamină etc.*) în scopul prevenirii inhibării centrilor vasomotor și respirator.

Benzocaina (*Anestezina^R*). Preparatul este puțin solubil în apă. Din aceste considerente se utilizează epidermal sub formă de pudră, pastă, unguent (pe suprafața afectată a pielii); enteral – sub formă de pulbere, comprimate (în caz de dureri gastrice); rectal – sub formă de supozitorii rectale (în caz de hemoroizi și fisuri anale).

Procaina clorhidrat (*Novocaina^R*) se utilizează, de regulă, pentru anestezia prin infiltrație și de conducere. Preparatul penetrează cu greu prin mucoase, nu constrictă vasele sanguine. Exerciță acțiune pe o durată de 30-60 minute. Asigură anestezie locală și resorbtivă. Efectul preparatului se datorează acțiunii asupra următoarelor sisteme de organe și procese fiziologice:

- sistemului nervos central: inhibă sensibilitatea zonei motorii a cortexului cerebral și reflexele viscerale, stimulează activitatea centrului respirator;
- sistemului nervos vegetativ: reduce eliberarea de acetilcolină exercitând astfel acțiune colinoblocantă;
- tubului digestiv: reduce tonusul musculaturii netede și peristaltismul intestinal, inhibă secreția glandelor digestive;
- aparatului cardiovascular: acțiune hipotensivă și antiaritmică;

- Reduce diureza;
- Inhibă metabolismul glucidic și lipidic.

Indicații. Se utilizează pentru anestezie locală, jugularea crizei hipertentice, colicii renale (blocaj paranefral), în tratamentul ulcerului gastroduodenal, colitei ulceroase, hemoroizilor, fisurilor anale.

Efecte adverse. Cea mai severă reacție adversă a novocainei este reacția alergică care se poate manifesta divers – de la erupție cutanată până la șoc anafilactic. De aceea, înainte de a utiliza preparatul se va studia minuțios anamneza alergologică și se vor efectua probele de sensibilitate individuală. Novocaina este incompatibilă cu preparatele sulfanilamide (scade acțiunea antimicrobiană a ultimelor).

2. Preparate utilizate pentru anestezia prin infiltrație

Trimecaina clorhidrat. Preparat utilizat preponderent pentru anestezie prin infiltrație și de conducere. Este puțin mai toxic decât novocaina, însă de 2-3 ori mai activ. Poate fi întrebuințat pentru anestezie rahidiană.

Lidocaina se utilizează pentru toate formele de anestezie. Exerciță o acțiune de 2,5 ori mai pronunțată și de 2 ori mai prolongată decât novocaina. Toxicitatea este redusă. Nu influențează asupra tonusului vascular. Se utilizează pe larg în cardiologie în calitate de preparat antiaritmie.

Ultracaina (Articaina^R). Preparat combinat cu toxicitate redusă utilizat în stomatologie pentru anestezia infiltrativă și tronculară. Articaina, din componența preparatului, este un anestezic local cu acțiune rapidă (efectul se instalează timp de 1-3 min) și de durată (45 min). Concentrația mică a epinefrinei limitează acțiunea preparatului numai în locul administrării, datorită cărui fapt nu provoacă efecte sistemice (nu crește tensiunea arterială și frecvența contracțiilor cardiace).

Bupivacaina (Anekaina^R) este un anestezic local cu potență mare și efect prelungit (4-8 ore) datorită liposolubilității marcate și capacității mari de legare de proteinele plasmatiche. Efectul anestezic local se instalează lent (10-15 minute de la administrare). Se utilizează în anestezia locală prin infiltrație (chirurgie, stomatologie, obstetrică-ginecologie), epidurală, de conducere, blocada simpatică. Prezintă o toxicitate crescută la nivelul aparatului cardiovascular însoțită de risc de colaps, aritmie, vasodilatare periferică. Utilizarea în obstetrică (pentru anestezia peridurală) este justificată de toxicitatea redusă a bupivacainei asupra fătului.

3.2. Astringentele

Astringentele sunt substanțe care protejează terminațiile nervoase sensitive de acțiunea agenților iritanți, exercitând acțiune antiinflamatoare. Mecanismul de acțiune al astringentelor constă în capacitatea lor de a provoca coagularea

parțială a proteinelor (indurarea coloizilor) lichidului extracelular, mucusului, exsudatului, suprafeței celulare. Ca urmare, pe suprafața plăgii se formează o peliculă care protejează terminațiile nervoase de excitanții externi, ceea ce ameliorează condițiile de cicatrizare a plăgilor. Unele astringente (îndeosebi preparatele neorganice) exercită acțiune antimicrobiană.

Clasificarea astringentelor

În funcție de compoziția chimică, deosebim astringente organice și anorganice.

1) *Astringente organice*: tanină, decoct din coajă de stejar, infuzie din frunze de salvie.

2) *Astringente neorganice*: nitrat bazic de bismut, oxid de zinc, sulfat de zinc, sulfat de cupru, nitrat de argint.

Tanina este acid tanic. Se utilizează sub formă de soluții și unguente în tratamentul combustiilor, în gargare ale mucoasei cavității bucale și pentru spălătură gastrică în intoxicații cu săruri ale metalelor grele și ale alcaloizilor.

Nitratul bazic de bismut se folosește extern în inflamația tegumentelor și mucoaselor sub formă de gargare, comprese, irigări, pudre și intern în maladiile inflamatorii ale tubului digestiv. Actualmente preparatele coloidale de bismut se utilizează pe larg în tratamentul ulcerului gastroduodenal (de-nol ș.a.).

3.3. Mucilaginoasele

Din această grupă fac parte mucilagiile (mucilagiul de amidon, mucilagiul din semințe de in ș.a.). Mecanismul de acțiune constă în capacitatea lor de a acoperi suprafața plăgii și porțiunile inflamate ale pielii și mucoaselor protejându-le de influența factorilor excitanți externi, diminuând generarea impulsurilor nervoase, intensitatea reacțiilor reflectorii, absorbția substanțelor toxice. Concomitent preparatele mucilaginoase manifestă acțiune adsorbantă.

Indicații. Procese inflamatorii în tractul digestiv, afecțiuni ulceronecrotice ale mucoasei cavității bucale. Se utilizează în asociere cu preparatele cu acțiune iritantă.

3.4. Adsorbantele

Adsorbantele sunt substanțele care posedă capacitatea de a adsorba pe suprafața sa compuși chimici, protejând terminațiile nervoase senzitive de combustie chimică. Adsorbante sunt cărbunele activat, smecta, enterosorbentul, polifepanul.

Cărbunele activat (*Carbolen^R*) adsoarbe gaze, alcaloizi, endo- și exotoxine. Pulberea manifestă proprietăți adsorbante mai mari decât comprimatele, însă ultimele sunt mai comode pentru utilizare. Cărbunele activat poate fi folosit în tratamentul intoxicației cu substanțe chimice, diaree, meteorism.

Smecta^R are viscozitate plastică înaltă și proprietăți adsorbante exprimate datorate structurii sale discoido-cristaline. Formează legături polivalente cu glicoproteidele gelului protector al mucoasei intestinale pe care o protejează de acțiunea ionilor de hidrogen, acidului clorhidric, sărurilor acizilor biliari, microorganismelor și toxinelor acestora și altor iritanți. Smecta se utilizează în tratamentul simptomatic al durerilor provocate de maladiile esofagului, stomacului, duodenului și colicele intestinale, diaree acută și cronică.

Polifepanul (*Entegnin^R*) se obține la prelucrarea ligninei – produsul hidrolizei componentelor carbonilici ai lemnului. Preparatul se livrează sub formă de pulbere amorfă de culoare brună închisă, practic insolubilă în apă. Polifepanul manifestă capacitate de adsorbție exprimată și la administrarea orală poate adsorbi bacteriile din tractul gastrointestinal. Se utilizează în tratamentul maladiilor gastrointestinale de origine infecțioasă și neinfecțioasă, însoțite de diaree, meteorism, intoxicație generală.

3.5. Iritantele

În acest compartiment vor fi studiate doar preparatele iritante care exercită acțiune stimuloare selectivă asupra terminațiilor nervilor senzitivi ai pielii și mucoaselor, astfel ameliorând trofica țesuturilor și manifestând efect revulsiv.

Hârtia de muștar (*sinapismul*) este acoperită cu un strat subțire de muștar care conține sinigrină și enzima mirozina. La umectarea sinapismelor în apă caldă (de până la 40°C), sub influența mirozinei are loc scindarea enzimatică a sinigrinei cu formarea de ulei volatil foarte iritant. Ultimul excită receptorii pielii în locul aplicării sinapismelor. Impulsurile nervoase blochează trecerea la nivel spinal a mesajelor nervoase de la organele inflamate și dureroase (efect revulsiv). Eliminarea histaminei, kininelor și altor substanțe biologic active conduce la dilatarea vaselor pielii și, în mod reflex, a organelor interne inervate prin același segment spinal, creând senzație de căldură și efect trofic în organele afectate (mușchi, articulații, bronhii, plămâni). Sinapismele se folosesc în miozite, mialgii, neuralgii, bronșite, pneumonii, cefalee, crize hipertensive (se aplică pe regiunea occipitală), angină pectorală.

Uleiul de terebentină se obține prin distilarea terebentinei brute, extrase din conifere. Alfa-pinenul din componența terebentinei manifestă acțiune iritantă asupra terminațiilor nervoase senzitive. Uleiul de terebentină se aplică local în

caz de neuralgii, mialgii, artralгии și se utilizează inhalator în calitate de preparat expectorant în tratamentul maladiilor inflamatorii ale căilor respiratorii superioare.

Mentolul este componentul principal al uleiului eteric de mentă. Acționează selectiv asupra receptorilor de frig și provoacă senzația de frig, care trece în anestezie neînsemnată. Totodată, mentolul modifică reflector tonusul vascular. Se întrebuințează în maladiile inflamatorii ale căilor respiratorii superioare, angina pectorală, neuralgie, mialgie, miozită, artralgie, migrenă.

Soluția de amoniac posedă miros pronunțat, excită terminațiile nervoase ale căilor respiratorii superioare și stimulează reflector centrul respirator. Se utilizează în caz de lipotimie, stare de ebrietate (5-10 picături la o jumătate de pahar de apă administrată intern). Datorită acțiunii dezinfectante se folosește pentru prelucrarea mâinilor chirurgilor.

Tabelul 8

Preparate medicamentoase cu acțiune asupra inervației aferente

Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Anestezice locale		
Dicaină Dicainum	Pulbere	Picături oftalmice de 0,25%-2%; în otorinolaringologie soluție de 0,5-1%
Anestezină Anaesthesinum	Pulbere, comprimate a câte 0,3 g; unguent de 5%	Peroral câte 0,3g; rectal – 0,05-0,1g; pe mucoasă – soluție uleioasă de 5-20%; pe piele – unguent de 5-10%, pudră
Novocaină Novocainum	Pulbere; fiole de 0,25 și 0,5% a câte 1, 2, 5, 10, 20 ml; fiole de 1 și 2% a câte 2, 5, 10 ml; flacoane de 0,25 și 0,5% a câte 200, 400 ml; unguent de 5-10%; sup.rect. 0,1g	Pentru anestezie prin infiltrație – 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere – 1-2%; pentru anestezie peridurală – 2%; pentru anestezie terminală – 10-20%. Peroral câte 30-40 ml soluție de 0,25-0,5%; intravenos lent câte 5-15 ml soluție de 0,25-0,5%
Trimecaină Trimecainum	Pulbere; fiole de 0,25% – 10 ml; de 0,5% – 2, 5, de 10 ml; de 1% – 2, 5, 10 ml; de 2% – 1, 2, 5, 10 ml; de 5%-1, 2 ml	Pentru anestezia prin infiltrație – 0,25-0,5%; pentru anestezia de conducere – 1-2%; pentru anestezia peridurală – 1-2%; pentru anestezia rahidiană – 5%; pentru anestezia terminală – 2-5%
Lidocaină Lidocainum	Fiole de 1% – 10, 20 ml; de 2%-2,10 ml; de 10% – 2 ml	Pentru anestezie prin infiltrație – 0,25-0,5%; pentru anestezia de conducere – 0,2%; pentru anestezia rahidiană 1-5%

Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Astringente		
Tanină Tanninum	Pulbere	Pentru gargare – de 1-2%; pentru irigarea stomacului – de 0,5-1%; pentru prelucrarea combustibililor – de 3-10%
Decoct din coajă de stejar Decoctum corticis Quercus	Decoct 1:10; 1:5	Pentru utilizare topică (în tratamentul combustibililor)
Nitratul bazic de bismut Bismuthi subnitratis	Pulbere Unguent de 10%	Peroral câte 0,25-0,5 g; extern – unguent, pastă, pudră de 5-10%
Mucilaginoase		
Mucilagiu de amidon Mucilago Amyli		Peroral și rectal câte 15-30 ml
Adsorbante		
Cărbune activat Carbo activatus	Pulbere, comprimate a câte 0,25 și 0,5 g	Peroral, în caz de intoxicații, câte 20-30 g; în caz de meteorism – 1-2 g
Polifepan Polyphepanum	Granule, pastă	Peroral câte o lingură de masă (dizolvată într-un pahar de apă) de 3-4 ori pe zi
Iritante		
Ulei de terebentină purificat Oleum Terebinthinae rectificatum	Flacoane de 50 ml	Inhalator, extern – unguent de 20% și liniment de 40%
Mentol Mentholum	Pulbere, ulei mentolat de 1% și 2%, soluție alcoolică de 1% și 2%, creion mentolat	Extern: soluție alcoolică de 0,5-2%; unguent de 1%, suspensie uleioasă de 10%. Sublingual câte 2-3 picături de soluție alcoolică (pe o bucățică de zahăr)
Soluție de amoniac Solutio Ammonii Caustici	Flacoane de 10, 40, 100 ml; fiole de 1 ml	Extern (pentru spălarea mâinilor) 25 ml la 5 l de apă; peroral câte 5-10 picături la 100 ml de apă

Capitolul IV. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA INERVAȚIEI EFERENTE

Sistemul nervos vegetativ este implicat în menținerea homeostaziei prin reglarea activității cardiace, musculaturii netede vasculare, bronșice, viscerale, metabolice, activității secretorii glandulare și a unor mecanisme care intervin în termoreglare. Unele organe, precum cordul, intestinul, uterul etc. se caracterizează printr-un automatism funcțional influențat de sistemul nervos vegetativ.

Suportul morfologic al activității sistemului nervos vegetativ este asigurat de componentele de bază ale arcului reflex: calea aferentă, centrul integrativ și calea eferentă. Morfologic și funcțional structurile căilor eferente se grupează în două componente distincte: sistemul vegetativ parasimpatic și sistemul vegetativ simpatic.

Sistemul vegetativ parasimpatic. Neuronii preganglionari sunt situați la nivelul polilor extremi ai axului cerebrospinal: nucleele nervilor cranieni III, VII, X, XI și segmentele S₂-S₄ ale măduvei sacrale. Ganglionii parasimpatici sunt situați în proximitatea sau în structura organului inervat.

Sistemul vegetativ simpatic. Neuronii paraganglionari simpatici se localizează în coloanele laterale ale măduvei spinării, de la primul segment toracal până la al doilea sau al treilea segment lombar.

Farmacologia sistemului colinergic

Noțiunea de sistem colinergic include totalitatea sinapselor la nivelul cărora transmisia se realizează prin intermediul acetilcolinei, precum și structurile funcționarea cărora depinde de prezența acesteia.

Medicația de tip colinergic este caracteristică următoarelor tipuri de sinapse:

- sinapsele din fibrele preganglionare și neuronii din ganglionii parasimpatici și simpatici;
- sinapsele dintre fibrele preganglionare și celulele cromafine din medulosuprarenală;
- sinapsele dintre fibrele postganglionare parasimpatice și diversele structuri efectorii (miocard, musculatura netedă, glande exocrine);
- sinapsele colinergice din sistemul nervos central (celulele piramidale din scoarță, nucleele talamusului, trunchiului cerebral, celulele Renshaw);
- sinapsele dintre axonii motoneuronilor și musculatura striată (placa motorie).

Acetilcolina realizează medicația la nivelul unor structuri cu inervație simpatică: vasele sanguine de calibru mic, miocardul, splina, musculatura netedă din unele structuri ale aparatului urogenital. Acetilcolina acționează și la nivelul unor țesuturi lipsite de inervație: placenta, celulele ciliate traheale și esofagiene etc.

Sinteza acetilcolinei are loc la polul terminal al axonului și este produsul de reacție dintre colină și acetyl-coenzima A (acetyl-CoA). Reacția este catalizată de colinacetyltransferază, enzimă sintetizată în ribozomii din corpul neuronilor colinergici, de unde ajunge în terminația nervoasă. Colina este captată din lichidul extracelular prin transport activ. Cea mai mare parte de acetilcolină este sintetizată hepatic, iar o parte provine din alimentație.

Odată sintetizată în axoplasma polului terminal, acetilcolina este înmagazinată în veziculele sinaptice. Fiecare veziculă conține între 1000 și 50000 molecule de acetilcolină. Impulsurile nervoase provoacă eliberarea acetilcolinei în fisura sinaptică unde ea interacționează cu colinoreceptorii situați pe membrana postsinaptică.

Localizarea colinoreceptorilor determină sensibilitatea lor față de substanțele farmacologice. Pornind de la această proprietate, distingem receptori muscarino-și nicotinosensibili. Receptorii muscarinici (M-colinoreceptorii) se găsesc pe membrana postsinaptică a celulelor organelor efortorii, în terminațiile fibrelor colinergice (parasimpatice), postganglionare, precum și în sistemul nervos central (scoarța cerebrală, formațiunea reticulată).

Receptorii nicotinici (N-colinoreceptorii) sunt situați în membrana postsinaptică a celulelor ganglionare, în terminațiile fibrelor preganglionare (ganglionii simpatici și parasimpatici), în medulosuprarenală, în zona sinocarotidiană, lamelele terminale ale mușchilor scheletici și în sistemul nervos central (neurohipofiză, celule Renshaw ș.a.).

Sensibilitatea N-colinoreceptorilor față de diverse substanțe este neunivocă. Spre exemplu, N-colinoreceptorii ganglionilor vegetativi diferă de N-colinoreceptorii musculaturii striate (motorii, somatici). Din aceste considerente, se disting două grupe de preparate: ganglioblocante, care dereglează conductibilitatea impulsurilor în ganglionii vegetativi, și preparate curarizante (relaxante musculotrope), ce dereglează transmitia neuromusculară.

Interacționând cu colinoreceptorii acetilcolina modifică conformația lor, ceea ce contribuie la creșterea permeabilității membranei postsinaptice, pătrunderea ionilor de sodiu în celulă, iar a ionilor de potasiu în spațiul extracelular. Are loc depolarizarea membranei celulare, generarea potențialului de acțiune și transmitia impulsului de la terminația nervoasă spre organul inervat. Acetilcolina acționează un timp foarte scurt, deoarece este hidrolizată de enzima

acetilcolinesteraza în colină și acid acetic. Colina este captată în mare parte (până la 50%) de terminațiile presinaptice, unde se reutilizează pentru sinteza acetilcolinei. Acidul format pătrunde în sânge.

Se disting următoarele grupe de preparate care acționează la nivelul sistemului colinergic:

1. **Colinomimeticele**, asemenea acetilcolinei, excită colinoreceptorii;
2. **Anticolinesterazicele** inactivează enzima colinesteraza, responsabilă de descompunerea acetilcolinei;
3. **Colinoblocantele** blochează colinoreceptorii și pierderea sensibilității față de acetilcolină.

4.1. Colinomimeticele

După mecanismul de acțiune, deosebim următoarele grupe de colinomimetice:

1. *M-colinomimetice* (excită M-colinoreceptorii): pilocarpina clorhidrat, aceclidina.
2. *N-colinomimetice* (excită N-colinoreceptorii): cititon, lobelina clorhidrat.
3. *M- și N-colinomimetice* (excită atât M-, cât și N-colinoreceptorii): acetilcolina, carbacolina, preparatele anticolinesterazice: neostigmina metilsulfat (Prozerina^R), galantamina ș.a.

M-colinomimeticele. La administrarea acestor preparate în organism predomină efectele induse de stimularea nervilor parasimpatici. Ca rezultat al acțiunii topice la nivelul ochilor, *M-colinomimeticele* reduc tensiunea intraoculară, provoacă mioză, spasmul acomodatiei. Contrakția mușchiului sfîcter al pupilei duce la micșorarea pupilei (mioză). Scurgerea umorii apoase din camera anterioară este consecința deschiderii rețelei trabeculare Fontano situate la baza irisului și canalului Schlemm. Tensiunea intraoculară scade marcat și pe o durată îndelungată. Contrakția mușchiului ciliar contribuie la accentuarea convexității cristalinului și focalizarea sa pentru vederea la distanță mică (spasmul acomodatiei).

Acțiunea resorbtivă generează bronhospasm, bradicardie, creșterea tonusului musculaturii netede a tractului digestiv, uterului, vezicii urinare, biliare și relaxarea sfîcterelor intestinului.

Indicații. Glaucom, atonia tractului digestiv, uterului, vezicii urinare, endarteriită.

Contraindicații. M-colinomimeticele nu se indică în caz de astm bronșic, dereglări ale conductibilității miocardului, afecțiuni organice grave ale cordului, sarcină, epilepsie, hiperchinezii.

Pilocarpina – alcaloid cu structură de amină terțiară. Se extrage din speciile genului *Pilocarpus*. Se utilizează doar în practica oftalmologică sub formă de picături oftalmice în scopul diminuării tensiunii intraoculare în caz de glaucom.

Aceclidina prezintă o substanță colinomimetică ce stimulează preponderent *M*-colinoreceptorii. Este exprimată îndeosebi capacitatea preparatului de a amplifica și intensifica contracțiile intestinului, vezicii urinare, uterului. În practica chirurgicală și obstetrico-ginecologică se utilizează în scopul profilaxiei și combaterii atoniei postoperatorii a musculaturii tractului digestiv și vezicii urinare, în practica obstetrico-ginecologică – în reducerea tonusului și subinvoluția uterului, pentru hemostază în perioada postoperatorie.

***N*-colinomimeticele. Lobelina și cititonul** după mecanismul de acțiune sunt *N*-colinomimetice, însă după farmacodinamie – analeptice respiratorii reflectorii. Importanța practică a *N*-colinomimeticelor este destul de limitată. Se utilizează doar capacitatea lor de a excita *N*-colinoreceptorii, în primul rând – ai sinusurilor carotidiene. Astfel se stimulează reflector activitatea centrului respirator. Efectul stimulator al *N*-colinomimeticelor este foarte pronunțat, însă de scurtă durată (2-5 minute la administrare intravenoasă).

Stimulatoarele *M*- și *N*-colinoreceptorilor. Acetilcolina este produsă permanent în organism. Prezintă un ester instabil al colinei și acidului acetic. În calitate de preparat medicamentos practic nu se folosește. Uneori se administrează cu scop de vasoconstrictor în spasmul vaselor periferice (se injectează în artera femurală în endarteriita obliterantă).

Carbacolina după structura chimică și proprietățile farmacologice este similară acetilcolinei. Totodată, manifestă potență mai mare și acțiune mai îndelungată, deoarece nu este hidrolizată de colinesterază. Stabilitatea preparatului permite administrarea lui nu numai pe cale parenterală, dar și perorală.

4.2. Anticolinesterazicele

Mecanismul de acțiune. Reieșind din denumire, mecanismul de acțiune al preparatelor în cauză constă în blocarea colinesterazei – enzimă implicată în descompunerea acetilcolinei. Ca urmare, mediatorul acetilcolinei se acumulează în sinapsele colinergice. Unele substanțe provoacă inhibiția tranzitorie, reversibilă a activității enzimei. Efectul lor este relativ de scurtă durată și după sistarea interacțiunii lor cu enzima, activitatea acesteia se restabilește. Alte substanțe formează cu enzima un complex stabil. În acest caz activitatea enzimei se readuce la „normă” doar cu condiția utilizării reactivatorilor specifici. Procesul obișnuit de hidroliză a acetilcolinei va reîncepe numai la sinteza unei colinesteraze noi. Din aceste considerente, anticolinesterazicele se divizează în:

- *anticolinesterazice reversibile*: fizostigmină, galantamină, neostigmină metilsulfat (Prozerina[®]), ambenoniu clorură (Oxazilul[®]), piridostigmină bromură, chinotilină.
- *anticolinesterazice ireversibile*: armină, fosfacol.

Efectele preparatelor anticolinesterazice sunt similare cu cele provocate de acetilcolină și substanțele colinomimetice. Pentru majoritatea preparatelor anticolinesterazice este caracteristică predominarea proprietăților *M*-colinomimetice (bradicardie, creșterea tonusului musculaturii bronșice, mioză, intensificarea secreției glandelor bronșice, salivare, gastrice, sporirea tonusului și peristaltismului intestinal etc.). Pentru un număr redus de preparate este caracteristică prevalarea efectelor *N*-colinomimetice (excitarea SNC, intensificarea activității musculare până la convulsii, hipertensiune arterială bruscă).

Indicații:

1. Tratamentul sechelelor poliomielitei, consecințelor tulburării circulației cerebrale, paraliziiilor cerebrale la copii, neuritelor;
2. Miastenie. În această maladie gravă, caracterizată prin slăbiciune musculară progresivă, indusă de dereglarea transmisiei impulsurilor în sinapsele neuromusculare, substanțele anticolinesterazice exercită efect simptomatic, restabilind activitatea musculară;
3. Glaucom cu unghi închis. Efectul simptomatic salutar este asigurat de utilizarea topică a substanțelor anticolinesterazice în sau fără asociere cu *M*-colinomimeticele;
4. Sechelele miasteniei după administrarea curarizantelor în chirurgie. Preparatul de elecție se consideră prozerina;
5. Ileusul paralic și atonia căilor urinare. Preparatul de elecție – prozerina.

Efecte adverse. Bradicardie, scăderea tensiunii arteriale.

Contraindicații. Angor pectoral, astm bronșic, dereglarea conductibilității cardiace, epilepsie, boala Parkinson.

Anticolinesterazicele reversibile

Fizostigmina. Prototipul substanțelor anticolinesterazice reversibile, fizostigmina este un alcaloid extras din semințele de *Physostigma venenosum*. În glaucom fizostigmina salicilat manifestă o potență mai mare, decât pilocarpina. Din cauza toxicității pronunțate, rareori se administrează parenteral.

Galantamina este un anticolinesterazic natural, extras din *Galanthus woronwil*. Facilitează transmisia excitației și conductibilitatea neuromusculară. Administrată în sacul conjunctival, galantamina produce hiperemie și edem conjunctival tranzitorii. Galantamina bromhidrat poate fi utilizată în tratamentul miasteniei, distrofiei musculare progresive, dereglările senzitive și motorii cauzate

de neurite, polineurite, radiculite; în sechelele induse de dereglările circulației cerebrale, în reconvalescența după poliomielită acută, în tratamentul paraliziei cerebrale infantile, ileusului paralytic și atoniei căilor urinare.

Neostigmina metilsulfat (*Prozerina*^R) este o substanță anticolinesterazică sintetică. Manifestă activitate anticolinesterazică pronunțată. După efectele periferice este similară fizostigminei și galantaminei. Prozerina se folosește în calitate de antagonist al curarizantelor antidepolarizante. Uneori se utilizează în caz de insuficiență a contracțiilor uterine.

Piridostigmina bromură (*Calimina*^R) ameliorează transmisia neuro-musculară, amplifică motilitatea tractului digestiv, sporește tonusul vezicii urinare, a bronhiilor. Provoacă bradicardie.

Anticolinesterazicele ireversibile

Reprezentanții acestei clase sunt compușii organofosforici (COP). Ca urmare a toxicității lor pronunțate, se utilizează doar în tratamentul topic al glaucomului.

Simptomatologia intoxicației cu compuși organofosforici: mioză (îngustarea pupilei), transpirație, sialoree, hipersecreția glandelor bronșice, bronhospasm, bradicardie, ulterior tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, agitație psihomotorie, anorexie, greață, vomă, crampe abdominale, diaree; în cazurile grave pot surveni: fasciculații musculare și contracturi involuntare, convulsii; excitabilitate alternată de inhibiție, scăderea tensiunii arteriale, dezvoltarea stării comatoase. Cauza primară a morții este insuficiența respiratorie prin edem pulmonar acut și paralizia mușchilor intercostali și diafragmali, la care se asociază insuficiența circulatorie.

Măsurile generale care se impun în cazul intoxicației acute:

- decontaminarea – scoaterea celui ce s-a intoxicat din mediu unde a avut loc accidentul și aplicarea măștii de gaze, dacă atmosfera rămâne contaminată – scoaterea hainelor, spălarea abundentă a pielii și mucoaselor cu soluție de 3-5% de hidrocarbonat de sodiu, spălătură gastrică, remedii adsorbante și clisme sifon);
- diureză forțată;
- administrarea intravenoasă a *M*-colinoblocantelor (atropină sulfat), reactivatorilor colinesterazei;
- în cazurile grave – hemosorbție, hemodializă și dializă peritoneală.

Reactivatorii de colinesteraze

Reactivatorii de colinesteraze pot fi utilizați pentru profilaxia și tratamentul intoxicațiilor acute cu compuși organofosforici (insecticide, substanțe organofosforice etc.). Ca rezultat al reactivării rapide a colinesterazei, se restabilește capacitatea ei de a hidroliza acetilcolina, fie chiar și parțial. În

intoxicația cu compușii organofosforici este mai rațională folosirea reactivatorilor în combinație cu colinoblocantele care acționează mult mai rapid. De regulă, reactivatorii colinesterazei sunt mai eficienți în scop profilactic. Pe fondalul intoxicației deja survenite ei manifestă efect mai moderat. Reactivatori de colinesteraze sunt *trimedoxima bromură* (*Dipiroxima^R*) și *alloxima*. Ultima penetrează bariera hematoencefalică, ceea ce reduce efectele toxice ale compușilor organofosforici asupra SNC.

4.3. Colinoblocantele

Preparatele acetilcolinolitice (colinoblocante) reduc influența inervației colinergice asupra organelor și sistemelor organismului (glandele exocrine, sistemul cardiovascular, sistemul nervos etc.). Ele reprezintă substanțele medicamentoase care antagonizează efectele acetilcolinei și colinomimeticele.

Clasificarea preparatelor colinoblocante:

Preparatele colinoblocante se clasifică după tipul de receptori la nivelul cărora interacționează:

1. *M-colinoblocantele* (Muscarinoliticele): atropină sulfat, extract de belladonă, platifilină hidrotartrat, scopolamină bromhidrat (Hiosciamină^R).
2. *N-colinoblocantele* (Nicotinoliticele):
 - 2.1. N-colinoblocantele cu acțiune selectivă la nivelul ganglionilor vegetativi (ganglioblocante): hexametoniū benzosulfon (Benzohexoniū^R), azametoniū bromură (Pentamină^R), pempidină (Pirilenă^R), trepirium iodură (Higroniū^R).
 - 2.2. N-colinoblocante cu acțiune selectivă la nivelul terminațiilor nervilor motorii (curarizante): tubocurarină clorhidrat, suxametoniū iodură (Ditilină^R, Listenon^R), mellictină.
3. *M-, N-colinoblocante*: benactizin (Amizil^R), adefinină (Spasmolitină^R), trihexifenidil clorhidrat (Ciclodol^R).

1. M-colinoblocantele

Preparatele cu activitate *M-colinoblocantă*, sunt:

- a) alcaloizii grupei atropinei și plantele ce le conțin;
- b) preparatele sintetice (substituenții atropinei).

a). Alcaloizii grupei atropinei și plantele ce le conțin.

Mecanismul de acțiune. Reprezentanții acestei clase blochează interacțiunea acetilcolinei cu receptorii muscarinici și anulează apariția efectelor specifice la nivelul tuturor structurilor colinergice care prezintă acest tip de receptori.

Reprezentantul principal al *M*-colinoblocantelor este **atropina**. Preparatul se absoarbe rapid la nivelul tubului digestiv și mucoaselor. După 24 de ore se elimină cu urina circa 50% din preparatul administrat, o parte se secretă cu laptele matern și saliva. Penetreză bariera hematoencefalică.

Acțiunea atropinei și a preparatelor similare sunt opuse efectelor colinomimetice. Fiind utilizată topic la nivelul ochilor, atropina poate produce midriază în decurs de 5-7 zile ca urmare a blocării receptorilor muscarinici de la nivelul fibrelor circulare ale irisului. Întrucât drenarea umorii apoase din camera anterioară a ochiului în acest caz devine dificilă, tensiunea intraoculară poate crește (preponderent în glaucom!). De asemenea, atropina relaxează mușchiul ciliar care fixează cristalinul pentru vederea la distanță. Ca urmare, obiectele apropiate devin neclare și micșorate (paralizia acomodăției).

Acțiunile farmacodinamice ale atropinei:

1. Reduce secreția glandelor salivare, cantitatea totală de suc gastric și activitatea lui digestivă;
2. Inhibă funcția secretorie a glandelor bronșice și mărește viscozitatea secretului bronșic. În doze mici inhibă secreția glandelor sudoripare și diminuează termoliza;
3. Relaxează musculatura netedă a bronhiilor și bronhiolilor, însă după acțiunea bronhodilatatoare în caz de bronhospasm cedează adrenalinei;
4. *M*-colinoblocantele reduc tonusul și activitatea motorie a tuturor nivelelor tractului gastrointestinal. Anihilează acțiunea colinomimetice și efectul spasmogen al morfinei asupra intestinului subțire și gros;
5. Exerciță acțiune spasmolitică la nivelul musculaturii căilor biliare și vezicii biliare. În doze terapeutice reduce tonusul vezicii urinare, însă sporește tonusul sfîcterului, ceea ce induce retenția urinei;
6. Acțiunea atropinei la nivelul sistemului cardiovascular este mai pronunțată în cazul tonusului mărit al nervului vag. Preparatul reduce influența vagală, parasimpatică asupra miocardului. Din aceste considerente (îndeosebi la persoanele tinere), se mărește frecvența contracțiilor cardiace și crește necesitatea miocardului în oxigen. Astfel survine riscul aritmiilor;
7. Nu modifică tensiunea arterială (TA), însă în doze terapeutice anihilează hipotensiunea arterială, indusă de colinomimetice. În doze toxice inhibă centrul vasomotor și provoacă dilatarea acută a vaselor cutanate (hiperemia atropinică a pielii feței), ce contribuie la scăderea TA;
8. Traversează bariera hematoencefalică. În doze terapeutice medii induce efect bifazic: în prima fază – acțiune stimulatorie; în cea de a doua – acțiune deprimantă. Efectul nominalizat este mai exprimat în caz de supradozare, care se manifestă prin excitație, insomnie, convulsii cu survenirea ulterioară a somnului.

Indicații:

1. În scopuri diagnostice în practica oftalmologică, în tratamentul afecțiunilor oculare inflamatorii acute și pentru alegerea ochelarilor sau a lentilelor de corecție;
2. În tratamentul complex al bolii ulceroase a stomacului, duodenului și gastritelor hiperacide;
3. În bronhospasmul generat de hipertonusul nervului vag. Este mai puțin eficient în caz de astm bronșic, în patogenia căruia un rol de frunte îi aparține histaminei;
4. Ca premedicație în anesteziologie (pentru prevenirea bronho- și laringospasmului, inhibarea secreției glandelor salivare și bronșice) și pentru profilaxia reflexului vago-vagal și stopului cardiac în caz de intubație;
5. În tratamentul colicelor hepatice, renale, intestinale;
6. În intoxicația cu morfină și ca antidot specific în supradozarea colinomimeticilor și preparatelor anticolinesterazice;
7. Profilaxia bradicardiei acute (supradozarea glicozidelor cardiace, bloc atrio-ventricular);
8. Reducerea frecvenței micțiunilor în caz de cistite și de enurezis nocturn la copiii de până la 5 ani;
9. La efectuarea investigațiilor radiologice ale organelor tractului gastro-intestinal;
10. În tratamentul parkinsonismului și profilaxia răului de mare și de avion;
11. În tratamentul schizofreniei;
12. Uneori în transpirație patologică.

Manifestarea intoxicației cu alcaloizii grupei atropinei și cu plante ce le conțin: tahicardie, tahipnee, hiperpirexie, stimulare marcată a SNC (agitație, confuzie, reacții psihotice de tip paranoic, halucinații, delir, convulsii), tegumente uscate și hiperemice, xerostomie, retenția urinei, atonie intestinală. În intoxicație severă, stimularea centrală este urmată de deprimare cu comă, insuficiență respiratorie și circulatorie.

Medicamentele de elecție în intoxicația cu atropină sunt fizostigmina și prozerina, care antagonizează atât efectele centrale, cât și cele periferice.

Alcaloizii din belladonna (de origine vegetală): *Besalol^R*; *Belloid^R*, după proprietățile farmacologice se aseamănă cu atropina. Se utilizează, de regulă, în calitate de preparate analgezice și spasmolitice.

Scopolamina (*Hiosciamina^R*) este un alcaloid extras din *Hyosciamus niger*, înrudit cu atropina. Asemenea atropinei, exercită acțiune colinolică centrală și periferică. Spre deosebire de atropină, provoacă efect sedativ și somnifer. Intră în componența comprimatelor „Aeron” eficiente în prevenirea răului de mișcare.

Platifilina este un alcaloid izolat din *Seneco plathyphyllus*. După activitatea *M*-colinoblocantă cedează atropinei. Asupra SNC exercită efect sedativ, iar la nivelul organelor periferice – efect spasmolitic pronunțat. Provoacă midriază pe o durată mai scurtă (5-6 ore), decât atropina. Se utilizează, de regulă, în stările spastice ale musculaturii netede a organelor și vaselor.

b). Substituenții atropinei

Numeroși compuși semisintetici și sintetici au fost studiați în vederea obținerii unei mai mari selectivități de acțiune asupra *M*-colinoreceptorilor și minimalizării efectelor adverse caracteristice atropinei și scopolaminei.

Dintre numeroșii substituenți ai atropinei menționăm următorii:

Adefinina (*Spasmolitina*^R) manifestă activitate *M*-colinoblocantă (atropinică) periferică. Concomitent cu acțiune spasmolitică exercită efect anestezic local. Se utilizează în stările spastice ale organelor tractului gastrointestinal, angor pectoral, endarteriită, neuralgii, radiculite. Spasmolitina este contraindicată persoanelor, profesia cărora necesită reacție fizică și psihică rapidă.

Metocinium iodură (*Metacina*^R) – preparat colinolitic periferic selectiv. Acțiunea periferică este mai potențată, decât a atropinei. Din aceste considerente, metacina se administrează în caz de bronhospasm, pentru premedicație, naștere prematură și alte indicații caracteristice atropinei. Nu influențează asupra SNC.

2. *N*-colinoblocantele

N-colinoblocantele (Nicotinoliticele) prezintă substanțe medicamentoase care antagonizează efectele acetilcolinei la nivelul structurilor morfofuncționale dotate cu receptori nicotinici. *N*-colinoreceptorii se localizează în ganglionii vegetativi ai sistemului nervos, țesutul cromafin al suprarenalelor, glomerulul carotidian, SNC și joncțiunea neuromusculară. În funcție de afinitatea pentru aceste structuri, medicamentele din această clasă sunt grupate în:

- **blocante ganglionare (ganglioblocante)**. Se utilizează pentru întreruperea transmisiei impulsurilor eferente în ganglionii vegetativi;
- **blocante neuromusculare (curarizante)**. Se utilizează pentru relaxarea musculaturii scheletice.

Blocantele ganglionare (ganglioblocante, ganglioplegice)

Clasificarea ganglioblocantelor după structura chimică:

1. **Compuși bis-cuaternari de amoniu**: hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu^R), azametoniu bromură (Pentamină^R), trepirium iodură (Higroniu^R). Preparatele enumerate se absorb rău în tubul digestiv, sunt active la administrarea parenterală.

2. Aminele terțiare: pempidină (Pirilenă^R). Se absoarbe rapid în tubul digestiv, este efectivă în administrare parenterală.

Clasificarea ganglioblocantelor după durata de acțiune:

1. *Preparate cu durată mare de acțiune (6-10 ore și mai mult):* pempidină (Pirilenă^R).
2. *Preparate cu durată medie de acțiune (4-6 ore):* hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu^R), azametoniu bromură (Pentamină^R).
3. *Preparate cu durată scurtă de acțiune (10-15 min):* trepirium iodură (Higroniu^R).

Mecanismul de acțiune. După structura chimică ganglioblocantele amintesc acetilcolina. Ca rezultat al antagonismului competitiv cu acetilcolina pentru *N*-colinoreceptorii ganglionilor neuronal, preparatele nominalizate blochează acești receptori și întrerup medicația la nivelul ganglionilor vegetativi, în pofida faptului că acetilcolina continuă să se elimine în porțiunile preganglionare ale nervilor parasimpatici și simpatici. Acțiunea blocantă a ganglioplegicelor se răspândește și la nivelul *N*-colinoreceptorilor glomerulelor carotidiene, suprarenalelor, SNC, însă într-o măsură mult mai mică, decât la nivelul ganglionilor.

Blocarea ganglionilor nervilor simpatici vasoconstrictori duce la dilatarea vaselor și scăderea tensiunii arteriale. Ultima este favorizată și de faptul că preparatele blochează și *N*-colinoreceptorii stratului medular al suprarenalelor, diminuând astfel secreția adrenalinei și reducând concentrația ei în sânge.

Substanțele ganglioblocante întrerup medicația excitației și prin ganglionii parasimpatici, ceea ce provoacă efecte farmacologice similare efectelor *M*-colinoblocantelor. În caz de blocare a ganglionilor nervului vag, preparatele reduc secreția de suc gastric, atenuază motilitatea și tonusul organelor tractului gastrointestinal, exercită efect bronhodilatator și spasmolitic, normalizează trofica alterată a țesuturilor.

Utilizări terapeutice:

1. Datorită acțiunii hipotensive, ganglioplegicele se utilizează:
 - a) în tratamentul bolii hipertentice, de regulă în asociere cu alte preparate antihipertentive, și pentru jugularea puseului hipertent;
 - b) pentru obținerea hipotensiunii dirijate și reducerea secundară a hemoragiei în câmpul operator (neurochirurgie, chirurgie vasculară);
 - c) în tratamentul edemului pulmonar, deoarece preparatele reduc gradul de umplere cu sânge a vaselor din circuitul mic, presiunea din capilarele pulmonare și sarcina asupra ventriculului stâng.
2. Pentru micșorarea spasmului vaselor periferice în endarteriită.
3. În tratamentul complex al ulcerului gastric și colitei spastice.
4. În tratamentul astmului bronșic.

1768 91

Dezavantajul esențial al ganglioblocantelor prezintă răspândirea acțiunii lor asupra transmisiei impulsurilor la nivelul tuturor ganglionilor vegetativi și, în acest context, tulburarea reglării nervoase obișnuite a organelor și țesuturilor.

Efecte adverse. Tahicardie, paralizia acomodăției și midriază, xerostomie, atonie intestinală și constipații, atonia vezicii urinare cu dezvoltarea anuriei, colaps ortostatic, vertij, somnolență.

Hexametoniul benzosulfon (*Benzohexoniu^R*) manifestă acțiune ganglioblocantă pronunțată, provoacă dilatarea exprimată a arterelor de calibru mic, capilarelor. La administrare intravenoasă tensiunea arterială scade după 2-5 min de la administrare, iar efectul persistă mai mult de 3 ore. Până la 90% din preparat se elimină din organism cu urina deja în primele zile. Nu străbate barierele hematoencefalică și placentară. Ca urmare a depozitării sângelui în vasele extremităților inferioare, scade presiunea în circuitul mic. Micșorează debitul sistolic și cardiac din contul micșorării reîntoarcerii venoase a sângelui spre cord, reduce rezistența vasculară periferică. Scade rapid masa sângelui circulant și în primele 2 ore de la administrare induce hipotensiune ortostatică.

Azametoniul bromură (*Pentamină^R*) după proprietățile farmacologice se aseamănă cu benzohexoniu, dar are potență mai mică și durată mai scurtă de acțiune decât acesta. Se indică în toate utilizările terapeutice ale ganglioblocantelor, precum și în spasmul căilor biliare și colicele renale.

Trepirium iodură (*Higroniu^R*) exercită acțiune ganglioblocantă de scurtă durată, deoarece se distruge rapid. Se utilizează în anesteziologie pentru hipotensiune dirijată, iar în administrare intravenoasă în crizele hipertensive.

Pempidina (*Pirilenă^R*) este similară după activitate cu benzohexoniu, fiind în același timp mai puțin toxică și exercitând o acțiune mai durabilă (6-10 ore). decât acesta. Penetrează bariera hematoencefalică. Este utilizat la tratarea bolnavilor senili cu ateroscleroză coronariană și cerebrală.

Blocantele neuromusculare (curarizantele)

Reprezentantul tipic al acestei clase este *curara* – toxină folosită de indienii din America de Sud pentru otrăvirea săgeților. Prezintă un amestec de extracte de plante tropicale. Compoziția chimică a diferitor tipuri de curare este neunivocă, însă principiul activ este același – alcaloidul tubocurarina.

Mecanismul de acțiune. După mecanismul de acțiune se disting două grupe de blocante:

1. **Blocante neuromusculare antidepolarizante:** tubocurarina clorură, pipercuroni bromură, tercuroni, mellicină. Reprezentanții acestei grupe interacționează cu receptorii nicotinici de la nivelul joncțiunii neuromusculare, pe care îi blochează, anihilând astfel acțiunea antidepolarizantă a acetilcolinei asupra membranei postsinaptice. Relația blocantelor antidepolarizante cu acetilcolina este de tip „antagonism

competitiv", efectul acestora manifestându-se prin creșterea concentrației acetilcolinei la nivelul plăcii motorii. Antagoniști farmacologici ai acestor compuși sunt preparatele anticolinesterazice.

2. **Blocantele neuromusculare depolarizante:** suxametoniul iodură (Ditilina^R, Listenon^R). Sunt, de fapt, agoniști nicotinici, care, ca și acetilcolina, interacționează cu receptorii nicotinici de la nivelul plăcii motorii, inducând depolarizarea membranei postsinaptice. Survine o perioadă scurtă de stimulare repetitivă prin care se generează fasciculații musculare tranzitorii.

Farmacodinamia preparatelor constă în relaxarea diverselor grupe ale musculaturii striate într-o anumită consecutivitate. Inițial survine slăbiciune musculară cu dezvoltarea ulterioară a paraliziei torpide a mușchilor degetelor mâinilor și picioarelor, feței, gâtului. Survine nistagmul, diplopia, dizartria (vorbire incoerentă). Ulterior are loc paralizia consecutivă a musculaturii extremităților, corpului, mușchilor intercostali și, în ultimul rând, a diafragmului. Restabilirea tonusului mușchilor are loc în ordine inversă. Excitabilitatea și contractibilitatea musculară nu se dereglează.

Utilizări terapeutice. Actualmente preparatele curarizante se utilizează pe larg în practica anesteziologică în narcoza multicomponentă cu eter, protoxid de azot în scopul sistării respirației artificiale și efectuării respirației dirijate. Relaxantele musculare se mai folosesc în endoscopie, în reducerea luxațiilor și repoziția fracturilor, în jugularea convulsiilor, în trecerea la ventilație artificială a plămânilor la bolnavii cu tetanos grav.

Tubocurarina este un alcaloid care până în prezent deține întâietatea printre preparatele curarizante. În administrare intravenoasă efectul miorelaxant se manifestă peste 1-2 min, cel maximal – peste 5-7 min și se menține timp de 20-40 min. Tubocurarina se injectează doar după intubația bolnavului și trecerea lui la respirație artificială. În caz de reducere a circulației sanguine în mușchi și dereglării funcției renale și hepatice, acțiunea preparatului devine prolongată.

Preparatul blochează preponderent *N*-colinoreceptorii mușchilor striati, iar în doze mari și colinoreceptorii ganglionilor vegetativi. Din aceste considerente, la o administrare rapidă se constată scăderea tensiunii arteriale. Favorizează eliberarea histaminei din țesuturi, ceea ce induce bronhospasm, sialoree, hipersecreția glandelor gastrice și intensificarea hipotensiunii arteriale.

Melictina, alcaloid care, spre deosebire de reprezentanții precedenți, este absorbit în tractul digestiv. Nu provoacă relaxarea completă a întregii musculaturi striate, activitatea mușchilor respiratori fiind păstrată. Se utilizează în boala Parkinson și în maladiile însoțite de hipertonusul mușchilor scheletici și de tulburarea funcției motorii.

Suxametoniul iodură (Ditilina^R, Listenon^R), preparat curarizant cu acțiune rapidă, însă de scurtă durată (5-7 min). După structura chimică este diesterul

acidului succinic cu colina. Datorită acțiunii relaxante de scurtă durată, este utilizată în intubația bolnavilor, relaxarea dirijată în intervențiile chirurgicale de scurtă durată (până la 1 oră), reducerea luxațiilor și re poziția fracturilor. La o administrare multiplă, induce trecerea blocantului neuromuscular depolarizant în antidepolarizant, contribuind astfel la relaxarea restantă după operație (apnee).

3. *M-N colinoblocantele*

Din acest grup fac parte un șir de compuși care blochează atât colinoreceptorii periferici, cât și centrali. Datorită capacității lor de a bloca *M*- și *N*-colinoreceptorii SNC, preparatele în cauză sunt denumite colinoblocante centrale. Reprezentanți: ciclodolul, amizilul și spasmolitina.

Trihexifenidilul clorhidrat (*Ciclodolul*[®]) se utilizează în boala Parkinson și în alte stări patologice induse de afectarea sistemului extrapiramidal. Este eficient și în tratamentul fenomenelor de parkinsonism generate de preparatele antipsihotice. Ciclodolul exercită influență deprimantă și asupra *M*- și *N*-colinoreceptorilor periferici, reduce secreția glandelor salivare, ceea ce de asemenea prezintă importanță în boala Parkinson, însoțită de sialoree pronunțată.

Efecte adverse. Xerostomie, palpitații, dereglarea acomodăției.

Benactizina (*Amizilul*[®]) manifestă acțiune sedativă și anxiolitică exprimată datorită inhibiției *M*-colinoreceptorilor formațiunii reticulate a encefalului. Amizilul intensifică acțiunea preparatelor stupefiante și analgezicelor opiacee, exercită activitate anticonvulsivă, inhibă reflexul tusei, manifestă acțiune *M*-colinoblocantă periferică (diminuează spasmul musculaturii netede, dilată pupila, inhibă secreția glandelor). Totodată, amizilul are proprietăți anestezice, antihistaminice și antiserotoninice. Se indică în neuroze și stări de tip neurotic, pentru premedicație. Efectele adverse rezultă din acțiunea lui de tip atropinic. Este contraindicat în glaucom.

Adefinina (*Spasmolitina*[®]) exercită acțiune periferică (de tip atropinic), sistează spasmul musculaturii organelor interne și vaselor. Blochează *N*-colinoreceptorii ganglionilor vegetativi și sistemului nervos central, ceea ce induce scăderea tensiunii arteriale. Manifestă efect anestezic local asupra mucoasei tractului digestiv. Se utilizează în stările algice cauzate de spasmul musculaturii netede a organelor abdominale și vaselor sanguine, în afecțiunile fibrelor nervoase periferice și în dereglările vegetoneurotice concomitent cu alte preparate sedative.

Tabelul 9

Preparate medicamentoase cu influență asupra sistemului colinergic

Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
M-colinomimetice		
Pilocarpină clorhidrat Pilocarpini hydrochloridum	Flacoane de 1%, 2% – 5,10 ml Unguent de 1%, 2%	Câte 1-2 picături în cavitatea conjunctivală de 2-4 ori în zi
N-colinomimetice		
Cititon Cytitonum	Fiole de 1 ml	Intravenos câte 0,5 ml
Lobelină clorhidrat Lobelini hydrochloridum	Fiole de 1% – 1 ml	Intravenos, intramuscular câte 0,003-0,005 g (0,3- 0,5 ml)
Preparate anticolinesterazice		
Prozerină Proserinum	Pulbere Comprimate a câte 0,015 g Fiole de 0,05% – 1 ml	Per os câte 0,015 g de 2- 3 ori în zi În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de 2-4 ori în zi Subcutanat 0,0005 g (1 ml) 1-2 ori în zi
Galantamină bromhidrat Galanthamini hydrobromidum	Fiole de 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1% – 1 ml	Subcutanat câte 0,0025- 0,01 g de 1-2 ori în zi
Piridostigmină bromură Pyridostigmini bromidum	Comprimate a câte 0,01 g Drajeuri a câte 0,06 g Fiole de 1 ml (0,001g)	Per os câte 0,01 g de 2-4 ori în zi Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,005 g
Fosfacol Phosphacolum	Flacoane de 0,013%, 0,02% – 10 ml	Câte 1-2 picături în cavitatea conjunctivală
Reactivatori ai colinesterazei		
Dipiroximă Dipiroximum	Pulbere Fiole de 15% – 1 ml	Subcutanat și intravenos câte 0,15 g (1 ml)
Alloxim Alloximum	Fiole a câte 0,075 g	Intravenos, intramuscular câte 0,075 g în prealabil dizolvat în 1 ml apă injectabilă
M-colinoblocante		
Atropină sulfat Atropini sulfas	Pulbere Comprimate a câte 0,0005 g Fiole de 0,1%-1 ml Picături oftalmice de 1% Unguent oftalmic de 1%	Per os, subcutanat, intra- muscular, intravenos câte 0,00025-0,0005 g (0,25- 0,5 ml) În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de soluție de 0,5-1% de 1-2 ori în zi

Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Platifilină hidrotartrat Platyphillini hydrotartras	Pulbere Comprimate a câte 0,005 g Fiole de 0,2% de 1 ml	Per os câte 0,003-0,005 g Subcutanat câte 0,002-0,004 g (1-2 ml) În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături soluție de 1-2%
Scopolamină bromhidrat Scopolamini hydrobromidum	Pulbere Fiole de 0,05% – 1 ml	Per os, subcutanat câte 0,00025 g (0,5 ml). În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături soluție de 0,25%
Metacină Methacinum	Comprimate a câte 0,002 g Fiole de 0,1% – 1 ml	Per os câte 0,002-0,004 g. Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,0005-0,001 g (0,5-1 ml)
N-colinoblocante		
Benzohexoniū Benzohexonium	Comprimate a câte 0,1 g Fiole de 2,5% – 1 ml	Per os câte 0,1 g de 3-4 ori în zi Parenteral câte 0,025 g (1 ml) lent
Pirilenă Pirilenum	Comprimate a câte 0,005 g	Per os câte 0,0025-0,005 g de 2 ori în zi
Pentamină Pentaminum	Fiole de 5% – 1 ml	Intramuscular câte 0,05-0,1 g (1-2 ml). Intravenos câte 0,025-0,01 g (0,5-2 ml) (lent)
Higroniū Hygronium	Flacoane de 0,1 g Fiole de 0,1g (se dizolvă în prealabil)	Intravenos (în perfuzie) câte 0,04-0,08 g
Tubocurarină clorură Tubocurarini chloridum	Fiole de 1% – 1,5 ml	Intravenos 0,0004-0,0005 g/kg
Ditilină Dithylinum	Pulbere Fiole de 2% – 5 ml	Intravenos câte 0,0015-0,002 g/kg
Melictină Mellictinum	Comprimate a câte 0,02 g	Per os câte 0,02g de 3 ori în zi
M-, N-colinoblocante		
Ciclodol Cyclodolum	Comprimate a câte 0,001; 0,002; 0,005g	Per os câte 0,001-0,002 g de 2-3 ori în zi
Amizil Amizylum	Pulbere Comprimate a câte 0,001; 0,002 g	Per os câte 0,001-0,002 g de 2-4 ori în zi
Spasmolitină Spasmolytinum	Pulbere Comprimate a câte 0,1 g	Per os câte 0,05-0,1 g de 3 ori în zi

Farmacologia sistemului adrenergic

Sistemul nervos simpatic (adrenergic) este o parte componentă esențială a sistemului nervos vegetativ, care de rând cu sistemul colinergic, controlează și reglează funcțiile viscerale. Fibrele postganglionare simpatice sunt adrenergice. Terminațiile lor elimină în calitate de mediator noradrenalina și adrenalina (catecolamine). Mediatorii excită receptorii celulelor organelor și țesuturilor la nivelul terminațiilor fibrelor adrenergice. Receptorii menționați se numesc *adrenoreceptori*.

Noradrenalina se formează în terminațiile nervoase adrenergice din aminoacidul tirozina (tirozină $\longrightarrow$ dioxifenilalanină (DOPA) $\longrightarrow$ dopamină noradrenalină) și se depune la nivelul terminațiilor nervoase în formațiuni specifice – vezicule. Acțiunea mediatorilor este de scurtă durată, întrucât partea lor majoritară (circa 80%) se supune recaptării de către terminațiile nervoase (captare neuronală) și captării veziculare. În citoplasmă (extravezical) catecolaminele sunt parțial inactivate de enzima monoaminooxidaza (MAO). În regiunea membranei postsinaptice inactivarea catecolaminelor are loc sub influența catehol-O-metiltransferazei (COMT). Se cunosc două tipuri principale de receptori asupra cărora acționează catecolaminele: alfa- și beta-receptori.

Actualmente s-au descris subtipuri cu localizări diferite pentru fiecare tip principal, cu agoniști și antagoniști specifici. Astfel, experimental, s-au depistat două subtipuri de receptori alfa (alfa₁ și alfa₂) și beta (beta₁ și beta₂) caracterizați prin afinitatea diferențiată față de agoniști și antagoniști (vezi tabelele 10 și 11).

Similar receptorilor α și β adrenergici există receptori dopaminergici (D), reprezentați de asemenea prin două subtipuri – D₁ și D₂ dopaminoreceptori. Receptorii dopaminergici sunt localizați preponderent în vasele mezenterice, renale, cardiace și în SNC (zona declanșatoare).

Tabelul 10

Substanțe cu influență asupra diferitelor tipuri de α -adrenoreceptori

Tipul de receptor	Agoniști	Antagoniști
α_1 α_2 $\alpha_1 + \alpha_2$	Mezaton Clofelină Adrenalină Noradrenalină	Prazozină Yohimbina Fentolamină

Tabelul 11

Substanțe cu influență asupra diferitelor tipuri de β -adrenoreceptori

Tipul de receptor	Agoniști	Antagoniști
β_1	Dobutamină	Metoprolol Atenolol Butoxamină
β_2	Salbutamol Fenoterol Terbutalină	
$\beta_1 + \beta_2$	Izadrină Orciprenalină	Anaprilină

Tabelul 12

Substanțe cu influență asupra diferitelor tipuri de D-dopaminoreceptori

Tipul de receptor	Agoniști	Antagoniști
D_1	Fenoldopam	-
D_2	Bromcriptină	-
$D_1 + D_2$	Dopamină Apomorfina	-

Efectele principale, legate de stimularea alfa- și beta- adrenoreceptorilor, sunt descrise în tabelul 13.

Tabelul 13

Distribuția tisulară a receptorilor adrenergici

Tipul de receptor	Tipul de țesut	Efectul activării receptorului
α_1	Musculatura netedă vasculară (inervată)	Contracție
	Mușchi dilatator pupilar	Contracție (midriază)
	Mușchi pilomotori	Contracție (piloerecție)
α_2	Adrenoreceptori postsinaptici din SNC	Efecte multiple
	Trombocite	Agregare
	Terminații nervoase adrenergice și colinergice	Inhibiția eliberării mediatorului
	Anumiți mușchi netezi vasculari	Contracție
	adipocite	Inhibiția lipolizei
β_1	Cord	Creșterea inotropismului și cronotropismului
β_2	Mușchi neted din organele căii respiratorii, uter, vase	Relaxare
	Mușchi striati	Crește captarea potasiului
	Ficat (om)	Glicogenoliză
β_3	Adipocite	Crește lipoliza
D_1	Mușchi netezi	Dilatarea vaselor renale
D_2	Terminații nervoase	Modularea eliberării mediatorului

Clasificarea preparatelor cu influență asupra transmisiei excitației în sinapsele adrenergice

1. Preparate care stimulează sinapsele adrenergice – **adrenomimetice** (excită adrenoreceptorii) și **simpatomimetice (adrenomimetice indirecte)** – intensifică eliminarea și inhibă inactivarea inhibitorilor.
2. Preparate care blochează transmisia excitației adrenergice – **adrenoblocante** (blochează adrenoreceptorii) și **simpatoliticele** (inhibă activitatea sistemului nervos simpatic).

Substanțe medicamentoase care stimulează sinapsele adrenergice

1. Adrenomimetice:

- 1.1. Preparate α -adrenomimetice: fenilefrină clorhidrat (Mezaton^R), nafazolină nitrat (Naftizina^R), halazolină.
- 1.2. Preparate β -adrenomimetice: izoprenalină clorhidrat (Izadrina^R), salbutamol, terbutalină, fenoter.
- 1.3. Preparate α - și β -adrenomimetice: epinefrină (Adrenalină^R), norepinefrină (Noradrenalină^R).

2. Simpatomimetice: efedrină clorhidrat, dopamină.

4.4. Adrenomimeticele

Preparatele α -adrenomimetice

Efectul principal al acestor preparate este acțiunea vasoconstrictoare.

Fenilefrină clorhidrat (Mezaton^R) este stimulatorul α_1 -adrenoreceptorilor cu o durată de acțiune de 1,5-2 ore. La aplicarea soluției de mezaton pe mucoasa inflamată a nasului se atenuează exsudația ca urmare a constricției vaselor. În caz de acțiune resorbtivă, preparatul constrictă vasele sanguine și mărește tensiunea arterială. Mezatonul, spre deosebire de noradrenalină și adrenalină, induce o creștere mai puțin pronunțată a tensiunii arteriale, însă mai de durată, deoarece nu este inactivat de COMT.

Nafazolină nitrat (Naftizina^R) și **halazolina** la utilizare topică generează constricție prolongată a vaselor periferice. Se folosesc în tratamentul rinitelor, cu excepția celor cronice, sinuzitelor, conjunctivitelor alergice.

Clonidină clorhidrat (Clofelină^R) reprezintă o substanță care excită selectiv receptorii α_2 -adrenergici. S-a dovedit a fi eficient ca antihipertensiv prin activarea receptorilor α_2 -adrenergici din structurile centrale de control a funcțiilor

cardiovasculare cu diminuarea fluxului simpato-adrenergic și creșterea tonusului parasimpatic (vezi *capitolul Antihipertensivele*).

Preparatele β -adrenomimetice

Izoprenalină clorhidrat (*Izadrina^R*) stimulează β_1 - și β_2 -adrenoreceptorii. Prin stimularea β_2 -adrenoreceptorilor bronhiilor, asigură un efect bronhodilatator pronunțat, iar a β_1 -adrenoreceptorilor favorizarea transmisiei impulsurilor prin sistemul de conducere al cordului. Din aceste considerente, izadrina se utilizează în tratamentul astmului bronșic și în blocul atrioventricular. Preparatul poate provoca tahicardie, aritmie, scăderea tensiunii arteriale.

Salbutamolul excită selectiv β_2 -adrenoreceptorii. Spre deosebire de izadrină, salbutamolul asigură o relaxare mai îndelungată a musculaturii bronhiilor. Se utilizează pentru jugularea și profilaxia acceselor de astm bronșic. Acțiune similară exercită și alte preparate, administrate în astmul bronșic, așa ca terbutalina (*Bricani^R*), fenoterolul (*Berotec^R*) și oriciprenalina sulfat (*Alupent^R*, *astmopent^R*). β_2 -adrenomimeticele scad activitatea contractilă a miometrului și se folosesc în scopul prevenirii nașterii premature și avortului.

Preparatele α - și β -adrenomimetice

Epinefrina (*Adrenalină^R*) este biosintetizată din tirozină în medulosuprarenale, de unde trece în sânge, însoțită de cantități mici de noradrenalină. Posedă afinitate față de receptorii *alfa* și *beta*. Nu este eficient în administrare perorală, de aceea se utilizează parenteral. În doze mici predomină efectele beta (dilatarea vaselor cordului și mușchilor scheletici), iar în doze mari alfa (constricția vaselor pielii, mucoaselor și organelor interne).

Adrenalina amplifică și accelerează contracțiile cardiace (excitarea β_1 -adrenoreceptorilor), mărește tensiunea arterială. Efectul presor este îndeosebi exprimat la administrare intravenoasă. Inițial poate surveni bradicardie reflectorie de scurtă durată, însoțită de scăderea neînsemnată a tensiunii arteriale, care ulterior din nou crește. Acțiunea constrictoare a epinefrinei durează doar câteva minute, apoi tensiunea scade rapid, de regulă, mai jos de nivelul inițial. Această fază finală în acțiunea adrenalinei se datorează influenței ei asupra β_2 -adrenoreceptorilor vasculari (acțiune vasodilatatoare), care continuă o perioadă de timp din momentul suspendării acțiunii la nivelul α -adrenoreceptorilor. Ulterior tensiunea arterială revine la nivelul inițial.

Efectul vasoconstrictor al adrenalinei este utilizat în anestezia locală pentru a prelungi anestezia și a împiedica absorbția anestezicului. Adrenalina mărește excitabilitatea și automatismul miocardului și facilitează conducerea excitației prin sistemul de conducere al cordului (excitarea β_1 -adrenoreceptorilor).

Adrenalina scade tonusul musculaturii netede a bronhiilor, reduce tumefierea acută a mucoasei lor (stimularea β_2 -adrenoreceptorilor musculaturii bronșice). Ea de asemenea amplifică glicogenoliza (scindarea glucozei) și mărește nivelul glucozei în sânge. Este antagonistul insulinei, din care cauză este contraindicat în diabetul zaharat. În asociere cu glucoza se folosește în asistența de urgență a comei hipoglicemice.

Formarea în țesutul adipos a adenozinmonofosfatului sub influența adrenalinei determină a doua acțiune specifică a preparatului nominalizat: intensificarea lipolizei și creșterea nivelului de acizi grași liberi în sânge. Întrucât în procesul lipolizei se eliberează o cantitate mare de energie, se înregistrează o creștere a temperaturii corpului și sporirea consumului de oxigen cu 29-30%. Hipertermia este favorizată de constricția vaselor pielii.

Norepinefrina (*Noradrenalina^R*) manifestă o acțiune vasoconstrictorie mai exprimată decât adrenalina. Acțiunea noradrenalinei asupra miocardului este neînsemnată. La nivelul musculaturii bronhiilor noradrenalina nu acționează. Practic nu influențează procesele metabolice. Preparatul se administrează numai intravenos, deoarece este posibilă necroza țesuturilor.

Durata acțiunii adrenalinei și noradrenalinei este mică și constituie la administrarea intravenoasă doar câteva minute. Proprietățile farmacologice de bază ale adrenalinei și noradrenalinei sunt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14

Caracteristica comparativă a efectelor epinefrinei și norepinefrinei

Indice	Epinefrina	Norepinefrina
<i>Cord:</i>		
• frecvența contracțiilor	++	-
• volumul sistolic	++	++
• debitul cardiac	+++	0
• provocarea aritmiilor	++++	++
<i>Circulația periferică:</i>		
• rezistența periferică generală	-	++
• circulația cerebrală	+	-
• circulația musculară	++	-
• circulația în organele abdominale	++	0
• circulația coronariană	++	+
<i>Tensiunea arterială:</i>		
• sistolică	++++	++
• diastolică	0	++++

Notă: + – mărirea indicilor menționați;
 - – micșorarea indicilor menționați;
 0 – lipsa efectului.

Utilizările terapeutice ale preparatelor adrenomimetice:

1. *Hipotonie de origine diversă* (colaps, șoc, supradozarea ganglioblocantelor, intoxicații însoțite de deprimarea centrului vasomotor). Efectul cel mai benefic și sigur se obține în cadrul perfuziei intravenoase a soluțiilor de norepinefrină, fenilefrină clorhidrat. În lipsa condițiilor pentru perfuzie intravenoasă (primul ajutor la locul accidentului), se recomandă injectarea intramusculară a fenilefrinei clorhidrat cu intervale de 40-60 min.

2. *Stop cardiac*. În acest caz 0,5-0,7 ml de epinefrină (se recomandă de dizolvat în 8-10 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu) se injectează cu ajutorul unui ac lung în cavitatea ventriculului stâng. Manifestarea efectului cardiostimulator este limitat de pericolul dezvoltării aritmiilor.

3. *Comă hipoglicemică* (epinefrina).

4. *Astm bronșic*. În perioada acutizărilor terapia se realizează cu salbutamol, alupent. Jugularea accesului se efectuează prin inhalarea soluției de izadrină (cu ajutorul inhalatorului de buzunar), administrarea subcutanată a adrenalinei sau utilizarea fenoterolului.

5. *Afecțiuni inflamatorii ale mucoasei nazale, ochilor*.

6. *Pentru o anestezie mai profundă și reducerea acțiunii resorbitive și toxice a anestezicelor locale* (epinefrina). Noradrenalina este contraindicată deoarece produce necroză.

7. *Șoc anafilactic, edem angioneurotic și alte reacții alergice* (epinefrina).

Efectele adverse ale adrenomimeticelelor sunt induse de acțiunea lor vasoconstrictoare pronunțată și creșterea acută a tensiunii arteriale. Se pot dezvolta suprasolicitarea și cașexia cordului, insuficiență cardiacă acută cu dezvoltarea edemului pulmonar. La bolnavii cu ateroscleroză creșterea acută a tensiunii arteriale poate contribui la dezvoltarea ictusului cerebral.

Contraindicații. Maladii cardiace, scleroza vaselor cerebrale și coronariene, boala hipertonică, hipertireoză, diabet. Contraindicațiile enumerate nu sunt absolute. Dacă pe fondalul uneia din afecțiunile menționate survine hipotonia acută, adrenomimeticele pot fi utilizate doar cu condiția unui control permanent al tensiunii arteriale.

Simpatomimeticele (adrenomimetice cu acțiune indirectă). Acest grup neomogen este alcătuit din substanțe de tipul alcaloizilor efedrina și cocaina cu particularități farmaco-toxicologice distincte.

Efedrina este un alcaloid extras din *Ephedra vulgaris* și din alte plante, cunoscut de câteva mii de ani în medicina tradițională chineză și de circa 70 de ani în medicina modernă. După structura chimică și efectele farmacologice este similară adrenalinei, iar după mecanismul de acțiune diferă esențial de ea. Efedrina are efecte alfa- și beta-adrenergice directe și, într-o măsură mai mare își

manifestă acțiunea prin eliberare de catecolamine din terminațiile adrenergice. Astfel, activitatea efedrinei corelează cu rezervele mediatorilor din terminațiile fibrelor adrenergice. În cazul epuizării rezervelor de mediator, rezultată din administrarea frecventă a efedrinei sau utilizarea simpatoliticelelor, acțiunea efedrinei scade. Efedrina inhibă activitatea monoaminooxidazei, care stopează inactivarea enzimatică a mediatorilor. După activitate efedrina cedează cu mult adrenalinei, însă o depășește printr-o acțiune treptată și mai îndelungată (de la 1 până la 1,5 ore). Spre deosebire de adrenalină, efedrina este un compus mai stabil, nu se distruge la acțiunea sucului gastric și-și păstrează activitatea la administrarea per os.

Efectele efedrinei se manifestă prin creșterea frecvenței cardiace, rezistenței periferice, mărirea tensiunii arteriale, dilatarea bronhiilor, inhibarea peristaltismului intestinal, midriază, contractarea musculaturii striate, creșterea nivelului de glucoză în sânge. Efedrina traversează bariera hematoencefalică și produce stimularea semnificativă a SNC. În doze mari provoacă agitație psihomotorie. Este necesar de a evita utilizarea ei în a doua jumătate a zilei (deregulează somnul). La administrarea repetată a efedrinei este posibilă tahifilaxia (toleranța rapidă), indusă de epuizarea tranzitorie a rezervelor de mediator în terminațiile adrenergice. Efedrina, spre deosebire de adrenalină, se utilizează în tratamentul miasteniei, intoxicației cu preparate halucinogene și narcotice, în inhibarea SNC, enurezis nocturn (somnul devine sensibil). În tratamentul cu efedrină pot surveni: agitație psihomotorie, tremorul mâinilor, insomnie, palpitații, retenția urinei, anorexie, creșterea tensiunii arteriale. Preparatul este contraindicat în tulburările somnului.

Un compus simpatoadrenergic (simpatomimetic), înrudit structural cu catecolaminele fiziologice, este dopamina.

Dopamina este precursorul metabolic al noradrenalinei și adrenalinei, care are receptori (dopaminergici) și funcții distincte. Este utilizat ca medicament în situații clinice de urgență datorită unor proprietăți farmacodinamice, în special la nivel cardiovascular. Efectele dopaminei se datorează activării receptorilor dopaminergici periferici. Concentrațiile sanguine reduse de dopamină au afinitate inițială pentru receptorii D_1 , localizați în patul vascular mezenteric, renal și coronar, cu efecte vasodilatatoare, creșterea fluxului renal, filtrării glomerulare și excreției de sodiu. În concentrații mari dopamina are efect inotrop pozitiv prin activarea receptorilor beta₁-adrenergici și creșterea eliberării de noradrenalină. Totodată, la stimularea receptorilor D_2 presinaptici, eliberarea de noradrenalină scade.

Dopamina induce următoarele efecte cardiovasculare: creșterea contractilității miocardului (creșterea debitului cardiac), tahicardie moderată, creșterea presiunii

sistemice, mărirea moderată a presiunii diastolice, lipsa influenței asupra rezistenței vasculare periferice în concentrații joase sau moderate, ameliorarea diurezei. La concentrații mari, dopamina poate activa receptorii α_1 -adrenergici cu vasoconstricție consecutivă.

Principala indicație terapeutică a dopaminei este tratamentul stărilor de șoc, caracterizate prin debit cardiac scăzut și funcție renală compromisă (șoc cardiogen, hipovolemic, septic etc.).

Dopamina se administrează numai pe cale intravenoasă, în perfuzie. În cura de tratament cu dopamină este necesară monitorizarea funcțiilor cardio-circulatorii și renale.

4.5. Adrenoblocantele

Această clasă farmacoterapeutică include compuși care blochează receptorii adrenergici, împiedicând acțiunea asupra lor a mediatorului (noradrenalinei) și substanțelor adrenomimetice.

Clasificarea preparatelor ce inhibă sinapsele adrenergice:

1. *Adrenoblocante:*

- 1.1. *Preparate α -adrenoblocante:* fentolamina, prazosina, proroxan chlorhidrat (Piroxan[®]), alcaloizii de ergot;
- 1.2. *Preparate β -adrenoblocante:*
 - a) blocați neselectivi (β_1 și β_2): propranolol, timolol, labetalol;
 - b) blocați selectivi (β_1): atenolol, acebutolol, talinolol.

2. *Simpatolitice:* rezerpina, metildopa.

1.1. Preparatele α -adrenoblocante

Blocarea α -adrenoreceptorilor contribuie la dilatarea vaselor sanguine și scăderea tensiunii arteriale. Alfa-adrenoblocantele atenuează acțiunea unor astfel de substanțe ca noradrenalina și mezatonul. Adrenalina pe fundalul α -adrenoblocantelor nu mărește, dar micșorează tensiunea arterială. Ultima se datorează faptului că la blocarea α -adrenoreceptorilor se manifestă acțiunea stimuloare a adrenalinei asupra β -adrenoreceptorilor, iar excitarea β_2 -adrenoreceptorilor vaselor sanguine generează dilatarea lor și scăderea tensiunii arteriale.

Fentolamina este derivat imidazolinic cu afinitate față de receptorii α_1 și α_2 -adrenergici. Efectele adverse sunt reprezentate de hipotensiune, tahicardie, aritmii cardiace, crizele ischemice.

Prazosina (Minipres[®]), blocând α_1 -adrenoreceptorii, scade eficient tensiunea arterială în caz de boală hipertonică și, într-o măsură mai mică decât fentolamina, provoacă tahicardie.

Proroxanul clorhidrat (Piroxanul[®]), pe lângă proprietățile farmacologice caracteristice α -adrenoblocantelor, manifestă efect sedativ, antipruriginos, somnifer. Se utilizează profilactic în caz de cinetoze (rău de mișcare) și dermatoze alergice, insomnie.

Alcaloizii de ergot fac parte din primii compuși semisintetici utilizați pe larg pentru efectele lor alfa-adrenoblocante adrenergice. Această grupă include dihidroergotoxina și dihidroergotamina.

Acești alcaloizi sunt utilizați la stimularea contractilității uterine postpartum (ergometrina), în tratamentul migrenei și hipotensiunii ortostatice.

Utilizările terapeutice ale α -adrenoblocantelor.

Enumerăm principalele utilizări terapeutice ale preparatelor α -adrenoblocante:

1. Afecțiunile vaselor periferice (endarteriita, boala Raynaud) și un șir de tulburări trofice (ulcere lent cicatrizante la nivelul gambei, escare, combustii).
2. Indicație specifică în feocromocitom – tumoare hormonal activă a straturii medulare al suprarenalelor. Pentru această boală sunt caracteristice simptomele secreției excesive de adrenalina (creșterea bruscă a tensiunii arteriale, accese de tahicardie), din care cauză α -adrenoblocantele și sunt utilizate în tratamentul ei.
3. Boala hipertonică.

Efecte adverse. Tahicardie, vertij, rinită (tumefierea mucoasei ca urmare a dilatării vaselor), colaps ortostatic, tulburări de ritm cardiac, fenomene dispeptice.

Contraindicații. Modificări organice la nivelul cordului și vaselor.

1.2. Preparatele β -adrenoblocante

Antagoniștii receptorilor beta-adrenergici (β -blocantele adrenergice) reprezintă un mare succes în terapia medicamentoasă a afecțiunilor cardiovasculare majore: hipertensiune, cardiopatie ischemică, aritmii cardiace.

Primii compuși sintetizați cu astfel de proprietăți, dar care nu au îndeplinit exigențele terapeutice, au fost diclorizoproterenolul și propetanolul. A urmat propranololul – compus cu proprietăți β -blocante, fără efecte de tip agonist, prototipul compușilor sintetizați ulterior.

β -adrenoblocantele sunt preparate care blochează selectiv β -adrenoreceptorii cordului, vaselor, bronhiilor și altor organe, de unde și denumirea lor de **cardioselective**.

Farmacodinamia. β -adrenoblocantele se caracterizează prin trei tipuri de acțiune – antianginoasă, antiaritmică și hipotensivă.

1. **Acțiunea antianginoasă** se datorește abolirii efectelor inotrope și cronotrope pozitive ale catecolaminelor (diminuarea forței și frecvenței contracțiilor

cardiace), ceea ce contribuie la reducerea necesității miocardului în oxigen. Concomitent, preparatele nominalizate blochează efectele metabolice ale catecolaminelor (amplificarea proceselor de glicogenoliză, lipoliză, metabolismului alcalin), ceea ce de asemenea, favorizează acțiunea antianginoasă întrucât reducerea rezervelor energetice ale miocardului și redistribuirea circulației coronariene avantajează focarul ischemizat.

2. *Acțiunea antiaritmică* rezultă din diminuarea excitabilității și automatismului sistemului de conducere al cordului, deoarece preparatele blochează β -receptorii nodului sinusal.
3. *Efectul hipotensiv* este indus de micșorarea debitului cardiac și activității sistemului renin-angiotensină. Sub influența β -adrenoblocantelor rezistența vasculară periferică poate crește reflector datorită reducerii debitului cardiac.

Preparatele β -adrenoblocante influențează nu numai sistemul cardiovascular, dar și alte sisteme de organe. Astfel, exercitând acțiune deprimantă asupra SNC preparatele nu permit concentrarea atenției în timpul conducerii autovehiculelor, pot exercita acțiune stimulatorie asupra miometrului și bronhiilor.

Propranololul (*Anaprilina^R*, *Obzidan^R*) blochează atât β_1 -, cât și β_2 -adrenoreceptorii. Blocând β_1 -adrenoreceptorii, propranololul atenuează frecvența contracțiilor cardiace, diminuează necesitatea miocardului în oxigen, reduce automatismul cordului. Fiind utilizat sistematic, scade tensiunea arterială. În primele zile de administrare, tensiunea arterială poate să nu se modifice, deoarece anaprilina inițial mărește tonusul vaselor sanguine (blocarea β -adrenoreceptorilor). Administrarea de mai departe a propranololului face ca vasele sanguine să se dilate (reacția vaselor la diminuarea îndelungată a debitului cardiac) și ca urmare tensiunea arterială scade. Propranololul micșorează de asemenea eliminarea reninei de către rinichi (blocarea β_2 -adrenoreceptorilor).

Timololul este un β -blocant neselectiv. Este utilizat preferențial în tratamentul glaucomului. Se prescrie și în tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale.

Labetalolul este un compus cu efecte α_1 -blocante și β -blocante adrenergice neselective. Blocarea β -receptorilor este de 5-10 ori mai puternică decât a α_1 -receptorilor. Pe lângă utilizările terapeutice ale β -blocantelor descrise mai sus, labetalolul se indică în tratamentul crizei hipertensive.

Preparatele β -adrenoblocante cardioselective

Atenololul manifestă efecte antianginoase, hipotensive și antiaritmice, reduce excitabilitatea miocardului. Asupra musculaturii netede a bronhiilor și arterelor periferice exercită o influență mai puțin exprimată decât β -adrenoblocantele neselective.

Acebutololul este similar acțiunii atenololului. Practic nu influențează asupra metabolismului glucidic și lipidic.

Talinololul (*Cordanum^R*) nu induce bronhospasm. Celelalte efecte sunt similare celor provocate de atenolol. Trebuie utilizat cu precauție în timpul sarcinii, forma injectabilă a preparatului fiind contraindicată din cauza acțiunii embriotoxice a solventului – propilenglicol.

Utilizările terapeutice ale β -adrenoblocantelor: angină pectorală (de repaus, de efort), aritmii (îndeosebi tahicardia sinusală), boala hipertonică (în stadiul inițial).

Contraindicații. Insuficiență cardiacă, dereglarea conductibilității atrioventriculare, spasmele vaselor periferice, astm bronșic.

4.6. Simpatoliticele

Această clasă de preparate blochează inervația simpatică la nivelul terminațiilor postganglionare (adrenergice). Spre deosebire de preparatele adrenoblocante, simpatoliticele nu influențează activitatea adrenoreceptorilor și nu anihilează acțiunea substanțelor adrenomimetice, ci din contra o stimulează.

Mecanismul blocării terminațiilor nervoase a fibrelor adrenergice în cazul diferitelor simpatolitice poate fi neunivoc, însă rezultatul final este similar: reducerea eliminării mediatorilor de către terminațiile nervoase adrenergice. Simpatoliticele abolesc influența stimuloare a inervației simpatice la nivelul cordului și vaselor sanguine. Ca urmare, survine bradicardia, diminuarea frecvenței contracțiilor cardiace, dilatarea vaselor sanguine urmată de scăderea tensiunii arteriale.

Rezerpina, alcaloid din plantă *Rauwolfia serpentina* ce crește în India, are proprietatea de a se acumula în membrana veziculelor din terminațiile fibrelor adrenergice. Ea formează complexe cu ATP-ul cu care scop rupe legătura acestuia cu noradrenalina; dereglează procesul de depozitare a noradrenalinei în vezicule, inhibă recaptarea catecolaminelor și dereglează sinteza lor. Ca urmare scade conținutul de noradrenalină în terminațiile fibrelor adrenergice, ceea ce duce la tulburarea transmisiei excitației în sinapsele adrenergice.

Rezerpina străbate ușor bariera hematoencefalică și reduce conținutul de noradrenalină în SNC ceea ce determină acțiunea sedativă și moderat antipsihotică a preparatului. Din aceste considerente, rezerpina este inclusă și în grupa preparatelor antipsihotice (neuroleptice). Rezerpina favorizează și somnul, amplifică acțiunea preparatelor halucinogene și narcotice, inhibă neînsemnat respirația, scade temperatura corpului.

Efectul hipotensiv al rezerpinei rezultă din acțiunea ei periferică (simpatolitică). Tensiunea arterială la utilizarea rezerpinei scade lent, efectul maxim înregistrându-se

la câteva zile. Hipotensiunea generată de administrarea îndelungată a rezerpinei se datorează reducerii rezistenței vasculare periferice și inhibării reflexelor presorii. Inhibiția de către rezerpină a inervației adrenergice contribuie la prevalența efectelor colinergice, manifestată prin bradicardie, creșterea secreției și activității motorii a tractului gastrointestinal, mioză.

Metildopa (*Aldomet^R*, *Dopegit^R*) penetrează prin bariera hematoencefalică în SNC, unde, ca urmare a decarboxilării, se transformă în α -metilnoradrenalină (mediator fals), stimulator activ al α_1 -adrenoreceptorilor centrali. Metildopa dereglează, de asemenea, biosinteza catecolaminelor, reduce concentrația noradrenalinei, înlăturând-o din terminațiile nervoase. Totodată, însuși mediatorul fals se conjugă cu α_1 -adrenoreceptorii mușchilor netezi ai vaselor, diminuând astfel efectul presor al noradrenalinei. Concurența menționată se soldează cu atenuarea acțiunii vasoconstrictoare și scăderea tensiunii arteriale. Efectul hipotensiv se instalează la 4-6 ore de la administrare și durează 2 zile.

Metildopa micșorează frecvența contracțiilor cardiace, ameliorează circulația renală, amplifică diureza, manifestă efect sedativ, potențează acțiunea halucinogenelor și neurolepticelor.

Utilizarea preparatului poate fi însoțită de somnolență, depresie, leucopenie, dereglarea funcției hepatice.

Domeniul preferențial de utilizare a simpatoliticelor este hipertensiunea arterială esențială.

Efecte adverse. Somnolență, depresie, rinită, amplificarea secreției gastrice, creșterea motilității tractului gastrointestinal (spasmul gastric și intestinal, diaree).

Contraindicații. Ulcer gastrointestinal, maladii hepatice și renale, boli organice ale sistemului cardiovascular, sarcina, stări depresive.

Tabelul 15

Preparate medicamentoase cu influență asupra sistemului adrenergic

Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Adrenomimetice		
Adrenalină clorhidrat Adrenalini hydrochloridum	Fiole de 0,1% – 1 ml Flacoane de 0,1% – 10 ml (pentru utilizare externă)	Subcutanat, intramuscular câte 0,0003-0,00075 g (0,3-0,75 ml). În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de soluție de 1-2%.
Noradrenalină hidrotartrat Noradrenalini hydrotartaras	Fiole de 0,2% – 1 ml	Intravenos (perfuzie) câte 0,004-0,008g (2-4 ml), dizolvate în 1000 ml soluție glucoză de 5%.

Continuarea tabelului 15

Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Mezaton Mesatonum	Pulbere Fiole de 1% – 1 ml Picături oftalmice de 1-2%.	Per os câte 0,01-0,025 g. Subcutanat, intramuscular câte 0,003-0,005 g (0,3-0,5 ml). Intravenos câte 0,001-0,003 g (0,1-0,3 ml). În cavitatea conjunctivală câte 2-3 picături de soluție de 1-2%.
Naftizină Naphthysinum	Flacoane de 0,1%, 0,05% – 10 ml.	În cavitatea nazală câte 1-2 picături soluție de 0,05-0,1%.
Izadrină Izadrinum	Comprimate a câte 0,005 g Flacoane de 0,5% și 1% – 25 și 100 ml.	Sublingval câte 0,005 g. Inhalator câte 0,1-0,2 ml soluție de 0,5-1%.
Salbutamol Salbutamolum	Comprimate a câte 0,002 g Flacoane de 10 ml	Per os câte 0,002 g. Aerosol pentru injecții (1 inhalație – 0,0001g).
Simpatomimetice		
Efedrină clorhidrat Ephedrini hydrochloridum	Pulbere Comprimate a câte 0,025 g Fiole de 5% – 1 ml Flacoane de 2-3% – 10 ml	Per os, subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,025 g (2,5 ml). În cavitatea nazală 1-2 picături soluție de 2-3%.
Dopamină clorhidrat Dopamini hydrochloridum	Fiole de 5 ml	Intravenos (perfuzie) cu viteza de 100-250 mcg/min.
Adrenoblocante		
Prazozină Prazosinum	Comprimate a câte 0,001; 0,002; 0,0005 g	Per os câte 0,0005-0,002 g
Piroxan Pyroxanum	Comprimate a câte 0,015 g Fiole de 1% – 1ml	Peroral și parenteral câte 0,015-0,03 g (1,5-3 ml)
Anaprilină Anaprilinum	Comprimate a câte 0,01; 0,04g Fiole de 0,1% – 1 ml	Per os câte 0,01-0,04 g. Intravenos câte 0,001 g (1 ml)
Acebutolol Acebutololum	Comprimate a câte 0,2; 0,4 g Soluție injectabilă (1ml-0,005 g)	Peroral, parenteral câte 0,2-0,4 g
Atenolol Atenololum	Comprimate a câte 0,025; 0,05; 0,01 g	Peroral câte 0,025-0,05 g
Talinolol Talinololum	Drajeuri a câte 0,05 g	Peroral câte 0,05-0,1g
Simpatolitice		
Rezerpină Reserpinum	Pulbere Comprimate a câte 0,0001; 0,00025 g	Per os câte 0,00005-0,0001 g
Metildopa Methyldopha	Comprimate a câte 0,25 g	Per os câte 0,25 g

Derivații de acid salicilic

Derivații acidului salicilic (salicilații) prezintă primul grup de analgezice nestupefianțe și antiinflamatoare nesteroidiene. Acidul salicilic este utilizat sub formă de unguente, paste, linimente datorită acțiunii iritante topice. În concentrații mici (1-2%) exercită efect cheratoplastic (stimulează maturarea epiteliului), facilitând vindecarea plăgilor, ulcerelor. În concentrații mari (5-10%) manifestă acțiune cheratolitică, asigurând descuamarea indoloreasă a epiteliului în hipercheratoză. Exerciță acțiune antimicrobiană, antifungică, activitate antienzimatică, scade transpirația, inhibând glandele sudoripare.

Acidul acetilsalicilic este reprezentantul principal al grupeii salicilaților.

Farmacocinetica. Salicilații se absorb bine digestiv, maximul plasmatic atingându-se după câteva ore. De asemenea, se absorb rapid prin tegumente, în deosebi la administrarea sub formă de unguente. După absorbție se leagă de proteinele plasmatică, în special de albumine. Derivații de acid salicilic se distribuie larg în țesuturile și lichidele organismului. Traversează ușor barierele tisulare. Biotransformarea are loc preponderent în ficat. $T_{1/2}$ pentru aspirină este de circa 15 minute. Eliminarea se realizează pe cale renală.

Farmacodinamia. Acidul acetilsalicilic manifestă efecte analgezic, antiinflamator, antireumatic și antipiretic (de evitat abuzul efectului antipiretic, deoarece febra prezintă o reacție protectoare a organismului, însă inhibiția ei în majoritatea cazurilor negativează rezultatul). Este motivată administrarea acidului acetilsalicilic numai în caz de temperatură foarte înaltă (mai mult de 38°C), care se răsfrânge nefavorabil asupra stării organismului.

Concomitent cu efectele menționate, acidul acetilsalicilic:

- stimulează respirația, preponderent la administrare în doze mari ca urmare a influenței directe asupra centrului respirator și formării excesive de bioxid de carbon;
- poate induce alcaloza respiratorie;
- intensifică eliminarea bilei;
- manifestă efect uricozuric (excreția sărurilor acidului uric);
- exercită efect hipocolesterolemic;
- exercită acțiune hipoglicemică;
- provoacă hipoprotrombinemie (în doze mari) ca urmare a inhibiției sintezei protrombinei;
- reduce agregarea plachetară, diminuând sinteza tromboxanului A_2 ;
- poate exercita efect vasodilatator (în doze mari).

Indicații:

- Maladii inflamatorii: reumatism, miocardită infecțioasă alergică, poliartrită reumatoidă;
- Sindrom algic de diversă intensitate: miozite, mialgii, nevralgii, cefalee, dureri dentare, dismenoree;
- Stări febrile;
- Corecția tulburărilor hemoreologice la bolnavii cu infarct de miocard, dereglarea circulației cerebrale și alte maladii cardiovasculare;
- În doze mici (0,1 g 1 dată în zi) în scopul profilaxiei riscului tromboembolic.

Contraindicații. În baza datelor experimentale privind acțiunea teratogenă a acidului acetilsalicilic, nu se recomandă administrarea lui și a altor salicilați în primele 3 luni de sarcină.

Reacții adverse:

1. Dispepsie (influența iritantă asupra mucoasei gastrice). De aceea se va administra după masă cu apă alcalină sau lapte;
2. Hemoragii gastrice (influența iritantă nemijlocită, inhibiția factorilor de coagulabilitate);
3. Nausee, vomă (influența centrală asupra zonei hemoreceptoare a centrului vomitiv și iritarea mucoasei gastrice ca urmare a dereglării sintezei prostaglandinelor);
4. Senzație de zgomot în urechi (acufene), diminuarea auzului (hipoacuzie);
5. Reacții alergice (edem angioneurotic, bronhospasm, erupții cutanate). Unele persoane manifestă idiosincrazie la salicilați;
6. Dezvoltarea anemiei în caz de administrare îndelungată;
7. Rareori la copii se dezvoltă sindromul Rei (encefalopatie hepatogenă).

În intoxicația acută cu salicilați se determină tulburări din partea SNC (cefalee, acufene, dereglarea văzului, psihicii), tractului gastrointestinal (nausee, vomă, diaree, dureri epigastrice), stări acidobazice (alcaloza respiratorie sau acidoza metabolică), hipokaliemie, deshidratare, creșterea conținutului de ioni de sodiu în sânge și creșterea temperaturii.

Principiile tratamentului intoxicației acute cu salicilați:

- Spălătură gastrică;
- Preparate adsorbante;
- Purgative saline;
- Anihilarea dereglărilor stării acido-bazice (pentru nivelarea acidozei se va efectua perfuzie fracționată intravenoasă cu hidrocarbonat de sodiu);
- Administrarea intravenoasă a clorurii de potasiu pentru anihilarea hipokaliemiei;
- Indicarea preparatelor diuretice (furosemid ș.a.) în asociere cu soluții alcaline (hidrocarbonat de sodiu), ce accelerează excreția salicilaților;

- Hemodializă sau dializă peritoneală;
- Transfuzie de sânge;
- Răcirea corpului (în baza hipertermiei).

În intoxicații cronice (salicilism) simptomatologia este similară tabloului clinic în intoxicații acute. Se constată, de asemenea, erupții cutanate și hemoragii (datorită hipoprotrombinemiei), în tratamentul cărora se recomandă preparatul K_1 – fitomenadion. Aspirina se conține în comprimatele compuse: citramon, coficil, sedalgină, comprimate efervescente în asociere cu vitamina C ș.a.

Pentru administrarea parenterală se produce preparatul *acetilsalicilat de lizină*.

Salicilatul de sodiu se absoarbe mai rapid în administrare perorală, decât acidul salicilic. Se indică și parenteral. *Salicilamida* este mai stabilă decât acidul acetilsalicilic. Sunt date despre toleranța mai bună a salicilatului de sodiu și salicilamidei.

Salicilatul de metil se utilizează topic în calitate de preparat analgezic și antiinflamator sub formă pură și în amestec cu alte preparate în reumatism, artrite, pleurite exsudative.

Diflunisalul (*Dolobid^R*) după structura chimică prezintă un derivat al acidului salicilic cu durată de acțiune prolongată și efect antiinflamator exprimat. Se utilizează în scopul jugulării durerilor, preponderent în contextul proceselor inflamatorii, osteoartrite, artrita reumatoidă, algodismenoree.

Colina salicilat (*Sahol^R*), spre deosebire de acidul acetilsalicilic, influențează mai puțin agregția plachetară, iar riscul hemoragiilor gastrointestinale este redus.

Ascofen^R, Aspirin C^R, Aspirin UPSA^R, Tomafirin N^R, Acifeina^R sunt preparate ce conțin acid salicilic și care induc un număr mai redus de reacții adverse.

Derivații de pirazon

Din derivații de pirazon până nu demult se utiliza pe larg **Amidopirina**, care manifestă efect analgezic, antipiretic și moderat inflamator. Recent ea a fost exclusă din nomenclatorul medicamentelor din cauza acțiunii nocive asupra sistemului hepatopoietic și efectul cancerogen demonstrat experimental. S-au păstrat unele preparate combinate: amidopirină cu butadion (*Reopirina^R*), amizol (amidopirina și dibazol) ș.a.

Metamizolul (*Analgina^R*), spre deosebire de amidopirină, este ușor solubil în apă, comod pentru administrare parenterală, se absoarbe mai rapid, însă are o durată de acțiune mai scurtă. Se utilizează în calitate de preparat analgezic în cefalee, dureri dentare, nevralgii, mialgii. În caz de intoleranță față de salicilați, analgina poate fi indicată în tratamentul febrei reumatoide.

Contraindicații. Hipersensibilitatea organismului (reacții cutanate etc.), bronhospasm, tulburarea hematopoiezei.

Este inclusă în componența preparatelor combinate: Baralgina^R (comprimate, soluție injectabilă), Tempalgina^R, Benalgina^R, Anapirina^R (comprimate) ș.a.

Efecte adverse. Reacții alergice, este posibil șocul anafilactic după administrarea intravenoasă, inhibiția hematopoiezei (granulocitopenie, agranulocitoză).

Fenilbutazonul (Butadionul^R) exercită acțiune antiinflamatoare mai pronunțată, decât metamizolul și amidopirina, favorizează eliminarea sărurilor acidului uric.

Indicații. Reumatism acut, poliartrită reumatoidă cu evoluție acută, subacută și cronică, poliartrită infecțioasă nespecifică, maladia Bechterev, gută, artrită psoriatică, eritem nodular, coree reumatică.

Contraindicații. Ulcer gastroduodenal, afecțiuni ale organelor hematopoetice, leucopenie, dereglarea funcției hepatice și renale, insuficiența circulatorie de gradul II B, III, aritmii cardiace.

Cu precauție poate fi utilizat în caz de: gastrite, gastroenterite și maladii ale SNC (este posibil sindromul halucinogen).

Efecte adverse. Tulburări dispeptice (nausee, vomă, diaree, dureri epigastrice), hemoragii gastrice, edem (creșterea reabsorbției în canaliculele renale a ionilor de sodiu și clor), reacții alergice (erupții cutanate, urticarie, artrite), tulburări hematopoietice (agranulocitoză, anemie aplastică), nevrite.

Butadionul este livrat și sub formă de unguent, care se indică în tromboflebite superficiale ale membrelor inferioare, inflamația nodulilor hemoroidali, tendovaginite.

Derivații de anilină

Din această grupă fac parte fenacetina și paracetamolul. Fenacetina, ca urmare a toxicității renale ridicate, se utilizează rar.

Paracetamolul (un metabolit al fenacetinei) este larg utilizat ca analgezic și antipiretic, deținând o potență asemănătoare aspirinei. Este practic lipsit de efect antiinflamator.

Indicații. Sindrom algic – cefalee, migrenă, nevralgii, febră în caz de infecții respiratorii.

Contraindicații. Maladii renale, sarcină.

Efecte adverse. Hepatotoxicitate și nefrotoxicitate (în doze mari). Reacțiile adverse, în special cele de natură digestivă, sunt mult mai reduse decât în cazul aspirinei și a altor antiinflamatoare nesteroidiene. Reacțiile alergice nu sunt frecvente, ceea ce îl face mai ușor de tolerat.

Paracetamolul intră în componența unor preparate complexe (Coldrex, Citramon, Solpadeină, Panadol, Saridon, Tylenol, Paracof, Efferalgan, Antigripin etc.).

Derivații de indol

Această grupă de medicamente posedă efect antiinflamator puternic și o proprietate redusă de a bloca ciclooxigenaza redusă.

Indometacinul este un preparat antiinflamator de referință cu un efect antiinflamator puternic. Contribuie la eliminarea sărurilor de acid uric.

Datorită reacțiilor adverse numeroase și destul de severe, se utilizează în cure scurte, în cazul în care alte antiinflamatoare nesteroidiene sunt puțin eficiente.

Indicații. Artrită reumatoidă, periartrite, spondilită anchilozantă, osteoartroză, gută, maladii inflamatorii ale țesutului conjunctiv, aparatului locomotor, tromboflebită, sindrom nefrotoxic.

Contraindicații. Ulcer gastroduodenal, procese ulcerose la nivelul intestinului și esofagului, astm bronșic, sarcină și alăptarea.

Efecte adverse. Nausee, vomă, anorexie, dureri epigastrice (se va administra după masă cu lapte și preparate antacide), exulceratii gastrice, hemoragii ale tractului digestiv, reacții alergice (erupții cutanate etc.), simptome neurologice (cefalee, vertij), dereglări psihice (depresie, halucinații), tulburarea văzului, deprimarea hematopoiezei (leucopenie, anemie aplastică).

Se produc comprimate cu acțiune prolongată (indometacin retard), unguent, gel, supozitoare. Gelul conține troxevazină. Unguentul și gelul se indică pentru uz extern în caz de poliartrite acute și cronice, nevrite, plexite, radiculite, tromboflebite, psoriază artroplastică.

Sulindacul prezintă un promedicament, care se transformă în metaboliții sulfon și sulfid. Ultimul manifestă efecte antiinflamator, analgezic, antipiretic.

Derivații de acid fenilacetic

Diclofenacul (*Ortofen[®]*) prezintă unul din cele mai puternice și mai utilizate preparate antiinflamatoare, care cedează neesențial indometacinului. Manifestă acțiune analgezică și antipiretică. După intensitatea efectelor antiinflamator și analgezic diclofenacul întrece salicilații, butadionul, ibuprofenul. După eficiența în tratamentul reumatismului și maladii Bechterew, nu cedează prednizolonei și indometacinului.

Indicații. Poliartrită reumatoidă, spondiloartrită anchilozantă, artroze dureroase și invalidabile. Puseurile acute de periartrită scapuloumerală, bursite, artroze, lombalgii.

Efecte adverse. Greață, epigastralgie, ulcer gastroduodenal, hemoragii digestive, astenie, cefalee, bronhospasm, reacții alergice.

Ketorolacul, spre deosebire de diclofenac, manifestă efect analgezic puternic și antiinflamator moderat. Intramuscular se utilizează în terapia durerii postoperatorii sau în combaterea durerii din afecțiuni cronice.

Derivații de acid propionic

Medicamentele care fac parte din această grupă se aseamănă foarte mult atât ca efecte, utilizări, cât și ca reacții adverse.

Ibuprofenul posedă efecte antiinflamator, analgezic și antipiretic exprimate.

Indicații. Artrită reumatoidă, osteoartroză deformantă, spondilită anchilozantă, reumatism, sindrom algic în afecțiuni inflamatorii ale sistemului nervos periferic.

Contraindicații. Ulcer gastroduodenal, colită ulceroasă, hipersensibilitate față de preparat, afecțiuni ale nervului oftalmic.

Naproxenul are o durată de acțiune mai îndelungată.

Flurbiprofenul (*Flugalina^R*) – unicul preparat din grupul analgezicelor neopiacee care, concomitent cu indicațiile caracteristice grupei date, poate fi utilizat în practica oftalmologică în intervențiile chirurgicale intraoculare.

Ketoprofenul depășește ibuprofenul după efectul antiinflamator. Avantajul lui constă în posibilitatea administrării intramusculare, ceea ce atenuează rapid durerea. Preparatul este bine tolerat.

Derivații de acid oxamic. Dintre oxicami, efect analgezic și antipiretic îndelungat manifestă *Piroxicamul*. Preparatul se indică în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale aparatului locomotor și a puseurilor gutei. Exerciță acțiune iritantă asupra mucoasei tractului digestiv. Este tolerat mai bine, decât acidul acetilsalicilic și indometacinul. Sunt posibile cefalee, slăbiciune, transpirație, alergii.

Tenoxicamul manifestă acțiune antiinflamatoare moderată, însă este tolerat mai bine decât salicilații.

Meloxicamul (*Movalis^R*) este un blocant selectiv al ciclooxygenazei-2, ceea ce induce mai puține manifestări indezirabile din partea tractului digestiv. Efectul antiinflamator este similar acțiunii voltarenului, piroxicamului, naproxenului.

Alte preparate antiinflamatoare nesteroidiene cu structură chimică diversă sunt: *acidul niflumic* (*Donalgina^R*), *dimexidul*, *bișofitul*, *glucosamina* (*Dona^R*), *nimesulidul* (*Mesulid^R*), *amizonul*.

Acidul niflumic, spre deosebire de alte antiinflamatoare nesteroidiene, nu reține apa în organism și nu conduce la edeme.

Dimexidul – preparat pentru uz topic în tratamentul maladiilor inflamatorii și altor afecțiuni (îndeosebi a aparatului locomotor). Preparatul posedă capacitatea de a traversa membranele biologice. Exerciță, de asemenea, efecte analgezic, antiseptic, fibrinolitic.

Bișofitul este un mineral natural ce conține clormagneziu, natriu, iod, brom, fier și alte elemente. Exerciță efect antiinflamator și analgezic moderat în maladiile inflamatorii ale articulațiilor cu evoluție cronică. Poate fi utilizat sub formă de emplastru.

Glucosamina manifestă tropism pentru țesutul cartilaginios și favorizează depunerea calciului în țesutul osos. Stopează procesul degenerativ din articulații, ceea ce conduce la restabilirea funcțiilor lor și la dispariția durerilor.

Amizonul manifestă efecte antipiretic, antiinflamator, analgezic și interferonogen pronunțate.

Tabelul 22

Preparate analgezice neopiacee

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Acid acetilsalicilic Acidum acetylsalicylicum	Comprimate a câte 0,25 – 0,5 g 0,325 g (antiagregant)	Peroral câte 0,25 – 0,5 – 1g de 3-4 ori în zi.
2.	Metamizol Metamizolum natricum	Comprimate a câte 0,5 g Fiole de 50% – 1 și 2 ml	Peroral câte 0,25 – 0,5 g de 2-3 ori în zi. Intramuscular sau intravenos soluție de 50% sau 25% de 2-3 ori în zi, însă nu mai mult de 2 g.
3.	Butadion Butadionum	Comprimate a câte 0,15 g Unguent de 5% – 20 g	Peroral câte 0,1 – 0,15 g de 2-3 ori în zi (0,45-0,6 g în zi), micșorând până la 0,3-0,2 g în zi.
4.	Paracetamol Paracetamolum	Comprimate a câte 0,2; 0,5 g. Suspensie 120 și 200 mg / 5 ml – 60 ml. Capsule a câte 0,325 g. Supozitoare 0,125 și 0,5 g	Peroral câte 0,2-0,5 g de 2-3 ori în zi. Peroral câte 5 ml de 3 ori în zi.
5.	Indometacină	Comprimate enterosol a câte 0,025 g. Capsule a câte 0,025, 0,05; 0,075 g. Unguent de 10%-40 g. Gel de 5%-40 g Supozitoare rectale 0,05 și 0,1 g	Peroral câte 0,025 g de 3-4 ori în zi. Peroral câte 0,05 g de 3 ori în zi (jugularea puseurilor acute).
6.	Diclofenac sodic Diclofenacum	Comprimate filmate a câte 0,05 g și 0,1 g. Comprimate enterosol a câte 0,05 g. Fiole de 2,5% – 3 ml Supozitoare a câte 0,05 și 0,1 g	Peroral câte 0,15 g de 3 ori/zi, micșorând doza până la 0,075-0,1 g în zi în 2 prize. Intramuscular câte 0,075 g (3 ml) 1-2 ori în zi.
7.	Ibuprofen Ibuprofenum	Comprimate filmate a câte 0,2; 0,4; 0,6 g. Drajeuri a câte 0,2 g	Peroral câte 0,5 g de 3 ori în zi.
8.	Piroxicam Pyroxicanum	Capsule a câte 0,01 și 0,02 g Comprimate a câte 0,02 g Comprimate filmate a câte 0,01 g	Peroral câte 0,02 g 1 dată în zi.

PSIHOTROPELE

Termenul de psihotrop desemnează în sensul larg, orice substanță de origine naturală sau sintetică susceptibilă să modifice într-un mod oarecare activitatea psihicului și comportamentul uman în direcția dorită de medicul-curant. În virtutea unui „tropism psihic”, aceste substanțe acționează direct sau indirect asupra SNC, influențând inegal, selectiv sau global, atât funcțiile psihice, cât și cele mintale și emoționale. În sens mai restrâns, psihotropele sunt substanțe a căror activitate farmacologică implică efecte predominant asupra proceselor mintale și emoționale. Psihotropele se împart în trei grupe mari: psiholeptice, psihoanaleptice și psihodisleptice.

Psiholepticele reprezintă substanțe care inhibă activitatea SNC, diminuând într-o formă sau alta, activitatea mintală, determinând scăderea vigilenței, reducerea performanțelor intelectuale, sedarea emoțională și diferite alte efecte similare (neuroleptice, tranchilizante, sedative, sărurile de litiu).

Psihoanalepticele întrunesc substanțe a căror acțiune majoră este stimularea activității SNC indiferent de mecanismul de realizare (creșterea vigilenței; îmbunătățirea dispoziției, acțiune nootropă etc.). Psihoanalepticele includ: psihostimulentele, nootropele, antidepressivele, adaptogenele.

Psihodislepticele provoacă tulburări ale substratului neurofiziologic al activității psihice ce se soldează cu dereglări cantitative ale acestei activități, în special ale percepției, gândirii și dispoziției. Aceste substanțe nu se folosesc în calitate de medicamente și prezintă doar importanță toxicologică (dietilamidul acidului lizerginic (LSD₂₅), mescalina, psilocibina).

A. Psiholepticele

5.7. Neuroleptice

Neurolepticele prezintă o grupă mare de preparate psihotrope cu structură chimică diversă, care posedă efect antipsihotic, tranchilizant și sedativ. Activitatea antipsihotică constă în capacitatea preparatelor de a înlătura simptomatologia psihică productivă (delir, halucinații, agitație motorie), caracteristică pentru diferite psihoze și, de asemenea, de a atenua dereglările de gândire, de percepere a mediului ambiant și de comportament social al bolnavului.

Termenul de „neuroleptic” a fost introdus de J. Delay, înlocuind denumirile mai vechi de „neurolitic” sau „neuroplegic”. În terminologia anglo-saxonă se mai folosesc termenii de „antipsihotic” sau „tranchilizant major”.

O dată cu dezvoltarea industriei farmaceutice, precum și a unor noi concepte în terapia psihiatrică, a avut loc o veritabilă explozie în producere de preparate cu efect psihotrop, din care evident nu puteau lipsi substanțele neuroleptice.

Mecanismul acțiunii antipsihotice al neurolepticelor nu este complet elucidat. Parțial acesta poate fi determinat de inhibiția dopamino D_2 -receptorilor sistemului limbic, aceasta determinând efectele adverse ale grupei date de preparate – tulburări extrapiramidale, parkinsonism medicamentos (hipokinezie, rigiditate și tremor). Blocarea receptorilor dopaminergici de către neuroleptice contribuie, de asemenea, la scăderea temperaturii corpului, acțiunea antivomitivă, creșterea secreției prolactinei. La nivel molecular, neurolepticele blochează concurent receptorii dopaminergici, serotoninergici, α -adrenergici și M-colinergici în membranele neuronale postsinaptice din sistemul nervos central și periferic și, de asemenea, previn eliberarea mediatorilor din fisura sinaptică și recaptarea lor. Efectul sedativ al neurolepticelor se datorează influenței asupra sistemului reticulat activator al trunchiului cerebral.

Clasificarea preparatelor neuroleptice după structura chimică:

1. Derivați de fenotiazină: *clorpromazină (Aminazină^R), perfenazină (Etaperazină^R), trifluoperazină (Triflazină^R), flufenazină.*
2. Derivați de butirofenonă: *haloperidol, droperidol, trifluoperidol.*
3. Derivați de difenilbutilpiperidină: *fluspirilen, pimozid (Orap^R), pensfluridol.*
4. Derivați de tioxantenă: *cloprotixen.*
5. Benzamide: *sulpirid.*
6. Diazepine și oxazepine: *clozapină (Azaleptină^R).*

Reieșind din particularitățile acțiunii și utilizării clinice, neurolepticele se împart în 2 grupe:

1. *Neuroleptice-antipsihotice (trifluoperazină, flufenazină, haloperidol, sulpirid)*, care exercită acțiune antihalucinogenă și antidelirică, anihilează anxietatea și frica, neinfluențând emoțiile pozitive și neprovocând indiferență față de ambianță.

2. *Neuroleptice-ataractice (clorpromazină, droperidol, clozapină)*, care inhibă senzația de anxietate, agresivitate, oprimă emoțiile pozitive (bucuria, satisfacția), provoacă ataxie (indiferență, nepăsare).

Ambele grupe de preparate posedă multiple particularități comune. Mai semnificativ, comparativ cu tranchilizantele, scad atenția și memoria, încetinesc gândirea. Toate preparatele potențează efectele preparatelor psiholeptice (psihosedative), narcotice și hipnotice; analgezicelor opiacee; scad temperatura corpului; abolesc multiple reflexe interoceptive. Blochează hemoreceptorii zonei chemoreceptoare declanșatoare (trigger zone), manifestând efect antivomitiv.

Majoritatea neurolepticelor (clorpromazină, droperidol, clozapină) posedă proprietăți α -adrenoblocante, acțiune deprimantă directă asupra centrului vasomotor și, de asemenea, capacitate inhibitorie privind reflexele vasoconstrictoare

interoceptive. Toate cele menționate contribuie la dezvoltarea hipotensiunii arteriale. Neurolepticele manifestă și efect antihistaminic.

Indicații:

1. Psihoze cu simptomatologie productivă pronunțată, stări maniacale;
2. În calitate de remedii antivomitiv în cazul vomei „de origine centrală”; (toxicoza gravidelor, intoxicație, boala actinică, chimioterapia bolnavilor oncologici). În caz de sughiț, nauze;
3. În scop de neuroleptanalgezie – modalitate contemporană de analgezie bazată pe utilizarea combinată a neurolepticelor cu analgezicele opiacee (mai frecvent droperidolul în asociere cu fentanilul sub formă de preparat Talomonal);
4. Șoc traumatic și combustional (pentru ameliorarea perfuziei organelor);
5. Dependență medicamentoasă față de analgezicele opiacee și alcoolul etilic.

Cel mai caracteristic reprezentant al neurolepticelor din șirul fenotiazinelor este clorpromazina.

Clorpromazina (*Aminazina^R*) posedă spectru larg de acțiune. Preparatul exercită acțiune antipsihotică și sedativă pronunțată, însă provoacă dereglări extrapiramidale.

Farmacocinetica. Se administrează enteral și parenteral. La utilizarea topică preparatul exercită acțiune iritantă, urmată de cea anestezică locală. Durata acțiunii constituie circa 6 ore. Din tractul digestiv se absoarbe modest. Cea mai mare parte a preparatului se supune biotransformării. Aminazina se excretă renal și intestinal lent.

Farmacodinamia. Clorpromazina diminuează influența sistemului reticulat asupra reflexelor spinale. Inhibiția reglării supraspinale a tonusului muscular contribuie la reducerea activității motorii și prezența efectului miorelaxant al preparatului. Aminazina exercită acțiune antivomitivă, antinauzeică și contra sughițului, potențează acțiunea substanțelor neurotrope. Manifestă efect hipotermic, hipotensiv datorită blocării α -adrenoreceptorilor, posedă proprietăți spasmolitice, cu atenuarea forței contracțiilor cardiace. Pentru aminazină este caracteristic și efectul antiaritmie.

Efecte adverse. La administrarea îndelungată a aminazinei se dezvoltă toleranță față de multe efecte, cu excepția celui antipsihotic. Din efectele adverse se pot menționa dereglările extrapiramidale (parkinsonism), acțiunea iritantă asupra pielii și mucoaselor pe locul administrării, dereglarea sistemului endocrin (diminuarea funcției suprarenalelor și glandelor sexuale), tahicardie, scăderea tensiunii arteriale până la colaps, transpirație abundentă, xerostomie, midriază, atonie intestinală și a vezicii urinare, creșterea tensiunii intraoculare, afectarea ficatului, icter, reacții alergice (prurit, erupții cutanate, eczemă), modificări sanguine (agranulocitoză și anemie hemolitică), opacifierea corneei și cristalinului.

Perfenazina (Etaperazina^R) este similară aminazinei, însă după efectul antivomitiv depășește aminazina, iar după acțiunea antihistaminică, spasmolitică și atropinică cedează acesteia.

Levomepromazina (Tisercină^R), derivat de fenotiazină cu acțiune sedativă și cu efecte analgezic, antiemetic, anticolinergic, antihistaminic, adrenoblocant moderat. Provoacă hipotensiune arterială.

Trifluoperazina (Triftazină^R) se caracterizează printr-o acțiune antipsihotică mai selectivă și cu un efect sedativ mai puțin pronunțat, comparativ cu clorpromazina. Se deosebește de ultima printr-o acțiune hipotensivă, adrenoblocantă și relaxantă mai moderată.

Clorprotixenul face parte din derivații de tioxantenă. După acțiunea antipsihotică cedează aminazinei. Preparatul prezintă interes, deoarece posedă activitate antidepresivă, efect sedativ și antiemetic pronunțat.

La neurolepticele din grupa derivaților de butirofenonă se referă haloperidolul și droperidolul.

Haloperidolul este eficient în tratamentul maladiilor psihice. Acțiunea lui se instalează relativ repede și persistă timp îndelungat. Activitatea antipsihotică se asociază cu efectul sedativ și antiemetic moderat. Acțiunea periferică (ganglioblocantă, colinolică, α -adrenoblocantă) practic lipsește. La administrarea îndelungată provoacă efecte extrapiramidale, reacții cutanate, inhibiția leucopoiezei.

Droperidolul se deosebește de haloperidol printr-o acțiune de scurtă durată. Deseori se utilizează în neuroleptanalgezie (în asociere cu fentanilul).

Trifluoperidolul este apropiat după structură și acțiune de droperidol.

Sulpiridul este derivatul benzamidelor. Blochează selectiv D_2 -dopaminoreceptorii. Posedă efect antipsihotic, antivomitiv și sedativ moderat. Uneori provoacă hipotensiune arterială, însă dereglări extrapiramidale nu se constată.

Clozapina, derivat al diazepinelor și oxazepinelor, prezintă un antipsihotic și sedativ puternic. Având efect dopaminoblocant slab, nu provoacă efecte extrapiramidale și nu crește prolactinemia. Posedă acțiune anticolinergică centrală și periferică, α -adrenoblocantă.

5.8. Tranchilizantele (anxioliticele)

Tranchilizantele (tranchilizante – din lat. *tranquillium* – liniște, tihnă; anxiolitice – din lat. *anxius* – neliniștit, îngrijorat, alarmat; ataractice – din grec. *ataraxia* – calm, imperturbabilitate, liniște sufletească) sunt preparate cu acțiune tranchilizantă asupra sistemului nervos central – anihilează frica, anxietatea, neliniștea, tensiunea internă. Multe din preparate manifestă efect sedativ. Se administrează, în temei, în nevroze și stările similare nevrozelor (*reactive*).

Anxietatea nu poate fi definită nici ca boală, nici ca simptom exclusiv al unei boli, fiind mai degrabă o stare de emoție fundamentală care, până la o anumită

limită, face parte din sistemul de alarmă în fața agresiunilor din mediul înconjurător. Odată depășită această limită, anxietatea se încadrează în domeniul patologicului. Anxietatea poate fi primară sau secundară unor situații patologice, precum și unor probleme sociale. Foarte frecvent este asociată diferitelor disfuncții psihonevrotice. Din cercetările contemporane se conturează ipoteza bazei neurobiologice a anxietății, considerându-se că ea survine ca urmare a tulburărilor funcționale adrenergice și serotoninergice la nivelul anumitor structuri din sistemul nervos central.

Proprietăți anxiolitice posedă diverse preparate – alcoolul etilic, benactizina (Amizil^R), meproamatul, fenibutul ș.a. Cele mai eficiente sunt preparatele derivate ale benzodiazepinei: clordiazepoxidul (Clozepid^R, Elenium^R), diazepamul (Sibazon^R, Relanium^R, Seduxen^R), fenazepamul, oxazepamul (Tazepam^R, Nozepam^R), medazepamul (Rudotel^R, Mezepam^R), lorazepamul (Merlit^R), bromazepamul (Calmepam^R), alprazolamul (Xanax^R).

Pentru derivatele benzodiazepinei sunt caracteristice următoarele efecte: anxiolitic, sedativ, hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant, amnestic. Acțiunea tranchilizantă a preparatelor în cauză este determinată de influența lor la nivelul structurilor sistemului limbic și scoarței cerebrale. Ele amplifică deprimarea GABA-ergică a neuronilor, interacționând cu receptorii GABA-ergici, centrele alosterice reglatoare ale cărora sunt denumite receptori benzodiazepinici. Anxioliticele sunt capabile, de asemenea, să reducă tonusul musculaturii striate, să slăbească atenția. Unele preparate posedă efect hipnotic sau facilitează instalarea somnului, potențează acțiunea preparatelor hipnotice, sedative, narcotice și au activitate anticonvulsivantă.

Tranchilizantele nebenzodiazepinice posedă influență mai specifică asupra SNC, nemanifestând alte efecte (fenibut, mebicar, tofizopam). Cel mai pronunțat efect anxiolitic manifestă fenazepamul. La „tranchilizantele de zi” se referă *medazepamul* (Rudotel^R). Preparatul exercită efect sedativ și hipnotic mai puțin exprimate.

Efecte adverse. Administrarea benzodiazepinelor poate fi însoțită de apariția unor disfuncții neuropsihice: somnolență, ataxie, dizartrie, diplopie, tulburări de coordonare motorie, vertij, confuzie, apatie. Ocazional pot să apară și diverse reacții alergice: urticarie, edem angioneurotic, crupții, fotosensibilitate. Administrarea îndelungată facilitează instalarea toleranței și dependenței fizice și psihice.

Sistarea tratamentului cu benzodiazepine poate declanșa sindromul de întrerupere, manifestat prin insomnie, agitație, anxietate, spasme musculare, dispepsie. Reducerea gradată a dozelor înainte de suspendarea totală a administrării previne apariția efectelor „rebound”.

Indicații. Nevroze și stările similare nevrozelor; status epilepticus, epilepsie, convulsii de diferită origine, hipertonie musculară, în preanestezie, stări reactive, insomnie.

Alte anxiolitice

Meprobamatul (*Meprotran^R*). Asemenea benzodiazepinelor, meprobamatul induce efect anxiolitic și relaxant al musculaturii striate. Acțiunea sa anticonvulsivantă se limitează numai la variantele epilepsiei minore. Meprobamatul generează un oarecare efect analgezic în cazul durerilor musculo-scheletice și potențează efectul analgezicelor și inhibitorilor sistemului nervos central. În categoria **efectelor adverse** se includ: efecte neuropsihice (vertij, cefalee, excitație paradoxală, tulburări vizuale, parestezii), digestive (greață, vomă, diaree), cardiovasculare (tahicardie, aritmii, hipotensiune), sanguine (agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică). Administrarea îndelungată generează toleranță, sindrom de întrerupere.

Este utilizat în tratamentul stărilor anxioase, deși în acest domeniu sunt preferate benzodiazepinele, se poate administra în tratamentul spasmelor musculare, de unul singur sau asociat cu analgezicele.

Buspirona este un agent anxiolitic cu acțiune antidopaminergică și antiserotonergică. Deoarece nu interferează cu mediația GABA-ergică, buspirona nu acționează ca anticonvulsivant sau relaxant muscular și nu generează toleranță sau dependență. Este indicată în tratamentul anxietății moderate și nu este eficientă în anxietatea severă și stările de panică.

5.9. Sărurile de litiu

Sărurile de litiu se utilizează în practica psihiatrică în calitate de substanțe medicamentoase ce inhibă agitația psihică, fiind eficiente, mai ales în cazul excitației maniacale. S-a stabilit, că administrarea îndelungată a sărurilor de litiu (luni, ani) asigură profilaxia atât a fazelor maniacale, cât și a celor depresive din cadrul psihozei maniaco-depresive, reduc recidivele fazelor, gravitatea și durata lor. În scopul jugulării maniei poate fi utilizat oxibutiratul de litiu, pentru tratament și profilaxie – carbonatul de litiu.

Farmacocinetica. Sărurile de litiu se absorb bine în intestinul subțire, uniform se distribuie în organism, traversează bariera hematoencefalică, se excretă renal lent, ceea ce poate duce la intoxicație. Accelerarea eliminării preparatului poate fi efectuată prin mărirea conținutului clorurii de sodiu în rația alimentară a bolnavului.

Farmacodinamia. Mecanismul de acțiune al sărurilor de litiu nu este complet elucidat. S-a constatat, că diminuarea concentrației noradrenalinei în regiunea receptorilor are loc ca urmare a sporirii dezaminării oxidative intracelulare și

recaptării neuronale mai eficiente a mediatorului. Sărurile de litiu sunt capabile să inhibe adenilatciclaza, inozitol-1-fosfataza, ceea ce contribuie la micșorarea sensibilității celulelor nervoase față de mediatori.

Efectul carbonatului de litiu se dezvoltă lent (2-3 săptămâni). În cazul tratamentului de durată cu preparatul nominalizat este necesar controlul conținutului lui în sânge în scopul evitării survenirii **reacțiilor adverse**, induse de cumulare (dispepsie, slăbiciune musculară, tremor, poliurie, polidipsie, dereglări coordonatorii, comă, posibil dezvoltarea gușei). În cazul intoxicației cu sărurile de litiu se indică preparate diuretice, hidrocarbonat de sodiu, se efectuează hemodializă.

5.10. Sedativele

Sedarea poate fi definită ca o scădere moderată a răspunsului sistemului nervos central față de un nivel constant de stimulare, comparativ cu situațiile obișnuite.

Sedativele sunt substanțe care determină o deprimare de tip particular a excitabilității sistemului nervos central, caracterizată prin scăderea activității psihomotorii, stare de liniște și, uneori, somnolență. Funcțiile motorii și mintale sunt afectate minor. În general, sedativele calmează stările de excitație și agitație psihomotorie. Efectul produs de sedative nu presupune instalarea somnului sau inhibarea altor funcții nervoase.

Efect sedativ posedă multiple grupe de preparate farmacologice: barbiturice în doze mici (luminal, barbamil), oxibutirat de sodiu în doze mici, tranchilizante, preparate antihistaminice (difenhidramina clorhidrat, prometazina clorhidrat). Însă mai frecvent se utilizează bromurile, preparatele de valeriană, preparatele de leonurus.

Bromurile sunt compuși anorganici cu proprietăți sedative. Acționează prin intermediul anionului de brom care intră în competiție cu anionul de clor la nivelul diverselor structuri ale SNC. La anumite doze de bromură, anionul de brom pătrunde în neuroni, reducând excitabilitatea acestora. Pentru a atenua efectele digestive ale cationilor (diaree sau constipație), se necesită asocierea mai multor bromuri (sodiu, calciu, magneziu, potasiu, amoniu etc.). În situația când bromurile sunt administrate repetat sau în doze mai mari de 3g/zi, la nivel central apare o deprimare mai accentuată, caracterizată prin vertij, inhibarea gândirii, slăbirea memoriei, dificultăți de vorbire, tulburări comportamentale, somn hipnotic. Tulburările digestive, provocate de bromuri, se traduc prin anorexie, epigastralgie, constipație.

În doze toxice bromurile determină agitație, delir, comă, diminuarea reflectivității. Supradozarea bromurilor poartă denumirea de bromism. Eliminarea bromului pe cale cutanată și prin secreție lacrimală poate fi cauza dermatitei și conjunctivitei, apărute în tratamentul cu bromuri. În intoxicația cu bromuri se

recurge la administrarea perfuzabilă de NaCl de 9% (ser fiziologic) sau soluții saline hiperclorate pentru a suplimenta aportul de ioni de clor (care antagonizează bromul la nivelul SNC) și la administrarea intravenoasă de diuretice (furosemid), pentru a grăbi eliminarea anionilor Br^- pe cale urinară.

Un efect sedativ mai puțin pronunțat posedă preparatele valerianei (infuzia, tinctura, extractul). Ele se prepară din rizom și rădăcină de valeriană (*Valeriana officinalis*), care conține ulei eteric (eterul borneonului și acidului izovalerianic), acid valerianic, borneol, acizi organici, unii alcaloizi, substanțe tanante. Preparatele valerianei se indică preponderent bolnavilor, stările neurologice ale cărora sunt însoțite de disfuncția organelor interne (distonie neurovegetativă, disfuncția căilor biliare, nevroza cordului), întrucât valeriana manifestă și acțiune spasmolitică.

Proprietăți sedative posedă și preparatele din diferite specii de Leonurus (infuzia, tinctura) obținute din *Leonurus quinquelobatus* și *Leonurus cardiaca*. Ele conțin ulei eteric, alcaloizi, saponine, substanțe tanante. După particularitățile farmacologice și indicații se aseamănă cu preparatele de valeriană.

Tabelul 23

Preparate neuroleptice, tranchilizante și sedative

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Neuroleptice			
1.	Clorpromazină Chlorpromazinum	Comprimate filmate a câte 0,025 g	Peroral câte 0,025 g de 2-3 ori în zi după masă
2.	Trifluoperazină Trifluoperazinum	Comprimate filmate a câte 0,005 g Fiole de 0,2% - 1 ml	Peroral câte 0,001-0,005 g de 2 ori în zi. Intramuscular câte 1-2 ml
3.	Haloperidol Haloperidolum	Comprimate a câte 0,001; 0,0015; 0,005; 0,01; 0,02 g Flacoane de 0,2% - 10 ml Fiole de 0,5% - 1 ml	Peroral câte 0,00225-0,018 g în zi. Picături buvabile - câte 2-5 picături de 2 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 0,5-1 ml
4.	Clozapin Clozapinum	Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 0,025-0,05 g în zi
5.	Sulpirid Sulpiridum	Comprimate a câte 0,05 g; 0,2 g;	Peroral câte 0,1-0,2 g în zi

Continuarea tabelului 23

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Tranchilizante			
1.	Diazepam Diazepamum	Comprimat a câte 0,005 g Fiole de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,005- 0,015 g; intramuscular câte 0,01-0,02 g; intravenos câte 0,01-0,03 g
2.	Oxazepam Oxazepamum	Comprimat a câte 0,01 g	Peroral câte 0,01-0,03 g
3.	Medazepam Medazepamum	Comprimat a câte 0,1 g Capsule a câte 0,1 g	Peroral câte 0,005 g de 2-3 ori în zi
4.	Lorazepam Lorazepamum	Comprimat a câte 0,0005; 0,001; 0,002 și 0,0025 g	Peroral câte 0,001-0,0025 g
Săruri de litiu			
1.	Litiu carbonic Lithii carbonas	Comprimat filmat a câte 0,3 g	Peroral câte 0,3 g de 2-3 ori în zi
Sedative			
1.	Tinctură de valeriană Tinctura Valerianae	Flacoane a câte 30 ml	Peroral câte 20-30 pic. de 2-3 ori în zi
2.	Tinctură de talpa-gâștei Tinctura Leonuri	Flacoane a câte 25 ml	Peroral câte 30-50 picături

B. Psihoanalepticele

Psihoanalepticele sunt compuși care stimulează predominant funcțiile psihice, în paralel cu cele senzoriale și motorii.

Clasificarea preparatelor psihoanaleptice:**I. Stimulatoare psihomotorii:**

- 1.1. *Metilxantinele* (derivații purinei) – cafeina.
- 1.2. *Derivații fenilalchilaminelor* (amfetaminele) – amfetamina sulfat (Fenamina^R), mesocarb (Sidnocarb^R).
- 1.3. *Derivații piperidinei* – meridil.

II. Preparate nootrope: piracetam (Nootropil^R), aminoron (Gammalon^R), vinpocetină (Cavinton^R), nicergolină (Sermion^R), acid hopatenic (Pantogam^R) ș.a.

III. Antidepresive: nialamid (Nuredal^R), pirlindol (Pirazidol^R), imipramină (Imizin^R), clomipramină (Klominal^R), amitriptilină, fluvoxamină (Fevarină^R), doxepină, maprotilină (Ludiomil^R).

IV. Adaptogene (preparate cu acțiune tonizantă generală): radex Jinseng, Eleuterococ, *Rodiola rosae*, fructus *Schizandrae*, *Leuzeae*, *Araliae*, *Sterculiae*, *Echinopanax*.

V. Analeptice:

- 5.1. *Preparate cu influență asupra scoarței cerebrale*: cafeină
- 5.2. *Cu influență preponderentă asupra centrelor respirator și vasomotor din trunchiul cerebral*: etimizol, niketamid (Cordiamină^R), camforul, sulfocamfocaina, bemegrid, carbogen.
- 5.3. *Cu influență asupra centrelor măduvei spinării*: nitrați de stricnină.

5.11. Stimulatoarele psihomotorii

Stimulatoarele psihomotorii prezintă un grup de preparate ce ameliorează activitatea psihică și fizică a organismului. Preparatele se caracterizează prin instalarea rapidă a efectului, intensificarea activității bioelectrice a creierului, accelerarea răspunsului condiționat-reflector, stimularea centrului trunchiului cerebral, diminuarea unor tipuri de inhibiție. Efectul stimulator este însoțit de epuizarea resurselor energetice ale SNC, necesitând odihnă deplină și reabilitare.

Metilxantinele (derivații purinei)

Derivații xantinici – cafeina, teofilina și teobromina – sunt alcaloizi de origine vegetală, puși la dispoziție de *Coffea arabica*, *Coffea robusta*, *Theobromina cacao*, *Thea sinensis* și *Cola acuminata*. Reprezentantul principal al acestei grupe este **cafeina**.

Farmacocinetica. Preparatul se absoarbe satisfăcător și rapid din intestin. Distribuția vizează toate compartimentele organismului. Se metabolizează preponderent în ficat prin dimetilare și oxidare, eliminându-se nemodificat cu urina și masele fecale.

Farmacodinamia. Conform datelor din literatura de specialitate, efectele farmacologice ale metilxantinelor se realizează prin următoarele mecanisme de acțiune:

- **blocarea competitivă a receptorilor adenozeinei** antagonizând efectele acesteia (adenozina – mediator inhibitor al SNC). Receptorii adenozeinei sunt localizați îndeosebi în scoarța cerebrală, unde amplifică procesele deprimante. Acțiunea asupra receptorilor adenozeinei induce influența cafeinei și la nivelul sistemului cardiovascular.

Cafeina este un antagonist competitiv și selectiv al receptorilor P_1 – purinergici, sensibili față de adenzină și AMPc (P_2 – purinoreceptorii sunt mai sensibili față de ATP și ADP). Actualmente P_1 -purinoreceptorii se divizează în receptori adenozeinei A_1 , A_2 și A_3 . Față de ultimele cafeina manifestă selectivitate minoră,

influențând preponderent asupra receptorilor A_1 și A_2 . Excitarea receptorilor A_1 contribuie la diminuarea eliminării mediatorilor, dezvoltarea efectului sedativ, anticonvulsivant, efectului inotrop și dromotrop negativ, bradicardie, contracția vaselor, bronhiilor, micșorarea diurezei. Stimularea receptorilor A_2 provoacă dilatarea vaselor și bronhiilor, degranularea mastocitelor, stimularea gliconeogenezei. Receptorii adenozei sunt G-protein dependente. Activizarea receptorilor A_1 potențează proteina G_i , care sau inhibă nemijlocit activitatea adenilatciclazei, sau anihilează activitatea G_s – proteinei. Stimularea receptorilor A_2 provoacă activarea G_s – proteinei, ceea ce exercită influență excitatorie asupra adenilatciclazei.

- inhibarea fosfodiesterazei, ceea ce duce la creșterea concentrației intracelulare de AMPc și intensificarea glicogenolizei (în urma activizării fosforilazei).
- accelerarea eliberării calciului din depozitele intracelulare și amplificarea influxului de calciu.

Cafeina, după structura chimică, este similară metaboliților naturali. Fiind puțin toxică, influențează practic asupra tuturor sistemelor și organelor. Acțiunea cafeinei la nivelul SNC este datorată influenței asupra scoarței cerebrale și depinde de tipul activității nervoase superioare, determinată de cantitatea receptorilor adenozei. Efectul cafeinei depinde și de doza lui, precum și de prezența devierilor patologice în sistemul nervos. În cazul tipului puternic de activitate nervoasă, doza de cafeină poate fi majorată fără dereglarea proceselor inhibitorii. Tipul slab al activității nervoase reacționează la creșterea dozei prin atenuarea proceselor inhibitorii.

Consumul de cafea atenuează senzația de somn, diminuează starea de oboseală, facilitează desfășurarea proceselor ideative. Dozele de cafeină cuprinse între 100-200 mg, echivalentul aproximativ al unei cești de cafea, cresc capacitatea intelectuală. În schimb, este afectată coordonarea activităților motorii de finețe. Creșterea gradată a dozelor de cafeină intensifică efectul stimulator, manifestat prin anxietate, agitație, insomnie, tremor, hiperestezie. Ulterior apar convulsii focalizate sau generalizate. Metilxantinele stimulează centrii respiratori bulbari. Acest efect este evident pe fondul inhibițiilor respiratorii de diversă etiologie.

Greața și voma, generate de cafeină, sunt consecința stimulării centrale. Acțiunea cafeinei asupra funcției sistemului cardiovascular este complexă și uneori contradictorie, fiind dependentă de valoarea parametrilor funcționali ai sistemului în momentul administrării și de dozele utilizate. Cafeina crește frecvența cardiacă și forța de contracție. În cazul dozelor mici, se consideră că aceste efecte sunt cauzate de stimularea eliberării catecolaminelor prin blocarea receptorilor adenozei. La concentrații mai mari cafeina amplifică influxul ionilor de calciu ca urmare a creșterii intracelulare a AMPc. La concentrații foarte mari, cafeina blochează reținerea ionilor de calciu în reticulul sarcoplasmatic, ceea ce favorizează apariția aritmiilor.

Cafeina relaxează musculatura netedă a vaselor coronariene, renale și pulmonare cu contractarea concomitentă a vaselor cerebrale, cavității abdominale și a celor cutanate.

Consumul moderat de cafea produce frecvent creșterea moderată a presiunii arteriale, probabil, prin intermediul eliberării catecolaminelor. În caz de hipotensiune arterială presiunea se normalizează. Metilxantinele reduc viscozitatea sângelui și, în anumite situații, ameliorează fluxul sanguin. Cafeina exercită efect spasmolitic, miotrop asupra organelor cu musculatură netedă (bronhii, căile biliare). Peristaltismul intestinal poate fi sporit. Sub influența cafeinei crește secreția glandelor gastrice, ceea ce poate fi utilizat în scop diagnostic. Metilxantinele exercită și efect diuretic pe calea creșterii fluxului sanguin renal, inhibării procesului de reabsorbție a ionilor de sodiu și apei, stimulării filtrației glomerulare.

Efectele metabolice ale cafeinei sunt sporirea metabolismului alcalinic, activizarea glicogenolizei, provocând hiperglicemie, sporirea lipolizei (creșterea concentrației de acizi grași în plasmă). În doze mari poate provoca eliminarea adrenalinei din stratul medular al suprarenalelor.

Indicații. Stimularea activităților psihice în maladiile însoțite de inhibarea funcțiilor SNC, fatigabilitate exprimată, migrenă și hipotensiune.

Contraindicații. Hipertensiune arterială pronunțată, ateroscleroză, dereglări de somn, glaucom.

Efecte adverse. Nausee, vomă, anxietate, agitație psihomotorie, insomnie, tahicardie, aritmii cardiace, cardialgii. În cazul utilizării îndelungate poate provoca toleranță, dezvoltarea dependenței psihice (teism).

Derivații fenilalchilaminelor (amfetaminele)

Grupul amfetaminelor include structuri de tip feniletilaminic caracterizate prin capacitatea marcată de a stimula diverse funcții ale sistemului nervos central și, în special, activitatea corticală. La nivelul sistemului nervos periferic amfetaminele exercită efecte α - și β -adrenergice, caracteristice adrenomimeticelelor indirecte.

Reprezentanții principali ai clasei sunt amfetamina (*Fenamina^R*), mesocarbul (*Sidnocarbul^R*); dexamfetamina și metamfetamina.

Amfetamina, în Moldova și alte țări, se utilizează rar din cauza dezvoltării dependenței psihice.

Farmacocinetica. Din tractul gastrointestinal amfetaminele se absorb bine și rapid. Se distribuie în toate organele și sistemele, traversează bariera hematoencefalică. În organism se metabolizează parțial și se elimină, îndeosebi, prin rinichi. La administrarea îndelungată cumulează, fiind posibilă dezvoltarea dependenței.

Farmacodinamia. Acțiunea excitantă a amfetaminelor asupra sistemului nervos central se datorează următoarelor mecanisme:

1. Eliberarea din terminațiile presinaptice a noradrenalinei și dopaminei;
2. Diminuarea recaptării neuronale a noradrenalinei și dopaminei;
3. Mărirea sensibilității receptorilor adrenergici și dopaminergici față de mediatori;
4. Inhibarea activității monaminoxidazei în citoplasmă.

Efecte terapeutice

Efecte asupra SNC. Amfetaminele exercită influență stimulantă asupra formațiunii reticulare ascendente a trunchiului cerebral, sistemului limbic, neuronilor scoarței cerebrale. Preparatele din grupa dată favorizează starea de veghe, diminuând senzața de oboseală și somn, sporesc capacitatea de concentrație și inițiativă, euforie, încredere în sine. Performanțele mintale sunt ameliorate, însă este posibilă și creșterea concomitentă a numărului de erori. Efectele psihice sunt dependente de doză, precum și de statusul psihic al individului. La unele persoane dozele terapeutice determină anxietate, iritabilitate și tremor. Dozele mari produc dereglări de percepție și reacții psihotice ca urmare a stimulării eliberării serotoninei și dopaminei în sistemul mezolimbic. Amfetaminele îmbunătățesc performanțele fizice, ceea ce a condus la utilizarea lor abuzivă.

Asemenea altor adrenomimetice, amfetaminele provoacă efect analgezic neînsemnat, potențând analgezia produsă de opiacee. Substanțele medicamentoase din grupa nominalizată stimulează centrul respirator, creșterea frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii.

Amfetaminele manifestă efect anorexigen, dar în tratamentul obezității sunt contraindicate. Pierderea în greutate se datorează, în primul rând, scăderii consumului de alimente și, într-o măsură mai mică, stimulării metabolismului.

Efecte cardiovasculare. Amfetaminele măresc presiunea arterială sistolică și diastolică cu micșorarea concomitentă prin mecanism reflex a frecvenței contracțiilor cardiace. Dozele terapeutice nu produc modificări semnificative ale debitului cardiac și nu influențează practic circulația cerebrală.

Acțiunea asupra musculaturii netede. Acțiunea amfetaminelor asupra musculaturii netede este similară cu cea a catecolaminelor. Stimularea pronunțată a sfincterilor vezicii urinare contribuie la indicarea lor în tratamentul enurezisului și incontinenței vezicale.

Indicații:

- Astenie însoțită de senzație de apatie și stare de inhibiție psihică;
- Subdepresii neurotice;
- Stare astenică și nevrotică la bolnavii ce au suportat intoxicație, infecție, traume cerebrale;

- Schizofrenie cu evoluție torpidă cu predominarea dereglărilor astenice;
- Rezistență față de preparatele psihotrope;
- Enurezis nocturn.

Contraindicații. Excitabilitate, iritabilitate.

Efecte adverse. Iritabilitate, agresivitate, anxietate, halucinații, delir, tendință spre suicid sau homicid, anorexie, greață, vomă, creșterea moderată a tensiunii arteriale, tahicardie.

Administrarea îndelungată a amfetaminelor poate genera toleranță și dependență medicamentoasă.

Derivații piperidinei

Reprezentantul principal al grupei date este *Meridilul*. Preparatul în cauză, spre deosebire de amfetamine, provoacă mai puține efecte adverse, nu generează dependență medicamentoasă, este însă mai puțin eficient.

5.12. Substanțe nootrope

Nootropele (grec. „noos” – *gândire, rațiune*, „tropos” – *tendență, afinitate*) prezintă preparate care intensifică mecanismele integrative ale creierului, stimulând astfel activitatea mintală (judecata, însușita, memoria) mărind rezistența creierului față de factori agresivi și ameliorând conexiunile cortico-subcorticele.

Clasificarea nootropelor

1. *Derivații de piroolidon:* piracetam (Nootropil[®]), etiracetam, aniracetam ș.a.
2. *Derivați de dimetilaminoetanol:* acefen ș.a.
3. *Derivați de piridoxină:* piriditol, gutimină ș.a.
4. *Derivați GABA:* aminoron (Gammalon[®]), fenibut, oxibutirat de sodiu, acid hopatenic (Pantogam[®]), picamilon ș.a.
5. *Preparate cerebrovasculare:* nicergolină (Sermion[®]), vinpocetină (Cavinton[®]), vincamin ș.a..
6. *Neuropeptide și analogii lor:* hormonul adrenocorticotrop, derivați de vazopresină, tiroliberină, melatonină ș.a.
7. *Antioxidante:* mexidol, dibunol (Ionol[®]) ș.a.
8. *Diverse substanțe medicamentoase cu acțiune nootropă secundară:* etimizol, orotat de sodiu, xantinol nicotinat (Complamină[®]), pentoxifilină (Trental[®], Agapurină[®]), nafridrofurul (Enalbină[®]), Tanacan[®], etc.

Mecanismul de acțiune constă în modificarea proceselor metabolice, bioenergetice în celula nervoasă, intensificarea sintezei de ATP și fosfolipide în țesutul cerebral, activizarea sintezei proteinelor și ARN, ameliorarea utilizării

glucozei, activizarea adenilatciclazei, fosfolipazelor, stabilizarea membranelor neuronale, ceea ce favorizează suprimarea peroxidării lipidelor și proceselor cu radicali liberi. Ameliorarea memoriei se datorează influenței asupra sistemului glutamatergic.

Reprezentantul principal al preparatelor nootrope este **piracetamul** (*Nootropil^R*, *Piramen^R*), derivat ciclic al GABA.

Farmacocinetica. Piracetamul se absoarbe rapid din intestin, traversează barierele hematoencefalică și placentară. Preparatul se elimină, de regulă, cu urina sub formă neschimbată.

Farmacodinamia

1. Acțiune benefică, stimulatorie asupra activității mintale (judecată, însușită, memorie);
2. Efect antihipoxic;
3. Dilatarea vaselor cerebrale, ameliorarea circulației cerebrale;
4. Activitate anticonvulsivantă moderată;
5. Acțiune cardioprotectoare moderată.

Indicații:

1. Alienație mintală, condiționată de afecțiunile vasculare și degenerative cronice ale creierului (demență, ateroscleroză, traume);
2. Arierție mintală la copii;
3. Stări neurologice, asteno-adinamice și depresii;
4. În tratamentul complex al bolnavilor cu cardiopatie ischemică.

Contraindicații. Insuficiență renală acută, diabet zaharat la copii, reacții alergice în antecedente.

Efecte adverse. Reacții dispeptice, tulburări de somn.

Aminalonul (*Gammalon^R*), preparat GABA-ergic care, spre deosebire de piracetam, penetrează dificil bariera hematoencefalică, iar în afecțiunile organice permeabilitatea sporește.

Farmacodinamia. Posedă următoarele proprietăți farmacologice:

1. Capacitatea de a intensifica circulația cerebrală și concentrația oxigenului în țesuturile creierului;
2. Acțiune antihipoxică;
3. Efect bradycardic;
4. Activitate hipotensivă moderată;
5. Activitate anticonvulsivantă;
6. Efect hipoglicemic în hiperglicemie.

Indicații:

1. Insuficiență mintală, condiționată de dereglările circulației cerebrale (ateroscleroză, ictus, traume craniene);
2. Debilitate mintală alcoolică;
3. În tratamentul complex al epilepsiei.

Preparatul este puțin toxic, de aceea *efectele adverse* se manifestă rar. Sunt posibile fenomene disepetice, tulburări de somn.

Fenibutul este un derivat de GABA, exercită activitate nootropă și tranchilizantă.

Acidul hopatenic (*Pantogamul^R*), derivatul GABA și acidului pantotenic, manifestă activitate nootropă, acțiune anticonvulsivantă, prelungește efectele barbituricelor, abolește reacțiile față de excitația algică.

Picamilonul, derivatul GABA și acidului nicotinic, posedă proprietățile farmacologice ale unui preparat nootrop și vasodilatator.

Piriditolul este derivat al piridoxinei cu proprietăți nootrope, sedative și antidepressiv.

Acefenul se deosebește de nootrope după structura chimică. Realizează efecte similare altor preparate, însă, totodată, mărește conținutul acetilcolinei în terminațiile sinaptice și sporește densitatea colinoreceptorilor.

Vinpocetina (*Cavintonul^R*) este derivat de vincamină, alcaloid din Vinca minor, care exercită acțiune vasodilatatoare. Se utilizează și în oftalmologie.

Din preparatele cu acțiune nootropă secundară se utilizează pe larg:

1. *Xantinolul nicotinat* (*Complamina^R*), care asociază proprietățile teofilinei și acidului nicotinic.
2. *Pentoxifilina* (*Trental^R*, *Agapurină^R*) – derivat al purinelor, ameliorează microcirculația și procesele reologice ale sângelui, este imunomodulator.
3. *Nicergolina* (*Sermionul^R*) – α_1 -adrenoblocant cu influență predominantă asupra vaselor cerebrale.

5.13. Antidepressivele

Antidepressivele prezintă medicamente capabile să normalizeze dispoziția depresivă în cazul afecțiunilor psihoneurologice. Această grupă de substanțe chimice acționează asupra:

1. Dispoziției depresive;
2. Proceselor psihice de formare a ideilor (ideație) depresive de vinovăție, subestimare, inutilitate și autoliză;
3. Simptomatologiei asociate – inhibiție psihomotorie, anxietate, insomnie.

Mecanismul de acțiune

Depresia este cea mai frecventă suferință psihică, care survine ca urmare a acțiunii asociate a mai multor factori (biologico-genetici, psihologici, sociali) la persoane cu predispoziție, vulnerabile. Se presupune că la baza etiopatogeniei depresiilor endogene (primare) stau procesele biochimice. Aceasta permite utilizarea medicației antidepressive cu acțiune reglatorie asupra deficitului biochimic specific.

Din punct de vedere psihofarmacologic, se disting două categorii de depresii:

- Depresii prin deficitul unui singur grup de neurotransmițători (noradrenalină, serotonină, dopamină, acetilcolină, acid gamaamino-butaric);
- Depresii mixte, care implică două sau mai multe grupe de neurotransmițători.

Pentru fiecare dintre aceste categorii de depresii există particularități clinice ce pot anticipa diagnosticul și tratamentul adecvat și anume:

1. Depresia prin deficit de noradrenalină se manifestă clinic prin inhibiție psihomotorie, însoțită de scădere în greutate, deshidratare, bradicardie și tendință de colaps; hipersomnie diurnă, asociată cu insomnie matinală.
2. Depresia prin deficit de serotonină se manifestă clinic prin două forme:
 - depresie anxioasă cu neliniște marcată, insomnie de adormire, hiperfagie (bulimie);
 - depresie ostilă, cu tendință la acte antisociale, comportament suicidal.
3. Depresia prin deficit de dopamină se manifestă prin depresie inhibată, cu somn agitat și treziri multiple pe timpul nopții; albirea precoce a părului; semne discrete extrapiramidale.
4. Depresia prin deficit acetilcolinic poartă un aspect polimorf, instabil și variabil de la un moment la altul, dar însoțit întotdeauna de deficit cognitiv.
5. Depresia prin deficit GABA se caracterizează prin modificări ale structurilor cerebrale evidențiate la investigațiile neuroradiologice. Această formă de depresie este rezistentă la antidepressivele clasice, răspunzând la substanțele GABA-ergice.

Clasificarea antidepressivelor:

1. *Antidepressive ciclice:*

- a) *triciclice*: imipramină (Melipramină^R, Imizină^R), amitriptilină (Amizol^R), doxepină;
- b) *tetraciclice*: maprotilină, mianserină, fluorazicină.

2. *Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO):*

- a) *IMAO cu acțiune ireversibilă*: nialamid.
- b) *IMAO cu acțiune reversibilă*: pirlindol (Pirazidol^R), tetrindol, metralindol (Incazan^R).

3. **Antidepresive** – inhibitori ai recaptării selective a neurotransmițătorilor:
 - a) *serotoninei*: fluoxetină (Portal^R), fluvoxamină, sertralină (Zoloft^R), trazodon (Trittico^R);
 - b) *noradrenalinei*: edronax.

4. **Preparate cu mecanism de acțiune divers**: feprosidină clorhidrat (Sidnofen^R), Centedrină^R, Heptral^R etc.

Reprezentanți de referință ai antidepresivelor, inhibitorii recaptării neuronale, sunt compușii triciclici – *imipramina* (*Melipramina*^R) și *amitriptilina* (*Amizol*^R, *Triptizol*^R).

Inhibitorii MAO-zei (IMAO)

Inhibitor al MAO-zei cu acțiune ireversibilă este **nialamida** (*Nuredal*^R). Efectul terapeutic al nialamidei se manifestă peste 7-14 zile. Nialamida prezintă un preparat timoeretic, adică ameliorează dispoziția persoanelor bolnave și sănătoase, exercitând acțiune stimulatorie.

Mecanismul de acțiune. Dereglează inactivarea noradrenalinei și serotoninei, ceea ce contribuie la acumularea catecolaminelor, serotoninei, fenomen însoțit de atenuarea depresiei.

Efectele principale:

1. Efect antidepresiv (provoacă abolirea tristeței, melancoliei, disperării, tentativelor de suicid, sporește inițiativa, optimismul). Acțiunea este mai puțin pronunțată decât a IMAO cu recaptare reversibilă. Concomitent cu efectul antidepresiv, pot provoca euforie, excitație;
2. Efect psihostimulator;
3. Efect hipotensiv moderat (inhibiția eliberării catecolaminelor din structurile nervoase);
4. Efect analgezic în caz de angor pectoral (blocarea lanțurilor reflectorii centrale din miocard).

Indicații. Stări depresive, neuralgia nervului trigemen, terapia complexă a alcoolismului cronic.

Contraindicații. Dereglarea funcției hepatice și renale, decompensarea activității cardiace, tulburarea circulației cerebrale, stare de agitație.

Efecte adverse. Dispepsie, scăderea tensiunii sistolice, neliniște, insomnie, cefalee, xerostomie, constipație. Sindrom tiraminic de cașcaval – creșterea tensiunii arteriale la întrebuințarea produselor alimentare ce conțin tiramină.

Pirazidolul este un inhibitor reversibil al MAO care după structura chimică prezintă un compus cuadraciclic. Poate suprima recaptarea catecolaminelor. Acțiunea antidepresivă, în dependență de starea bolnavului, poate fi însoțită de efect sedativ sau stimulant.

La această grupă se referă următoarele preparate cu structură chimică similară pirazidolului: *tetrindol*, *metralindol* (*Incazan^R*).

Imipramina deprimă recaptarea noradrenalinei, dopaminei, serotoninei și altor neuromediatorii; manifestă efect curativ peste 2-3 săptămâni.

Farmacodinamia. Efectele principale:

1. Antidepresiv – timoleptic (ameliorează dispoziția, survine starea de înviorare, încurajare, se atenuează starea de inhibiție psihică);
2. Sedativ moderat;
3. În anumite situații manifestă efect psihostimulant;
4. Exerciță acțiune M-colinoblocantă;
5. Spasmolitic (papaverinosimilar);
6. Antihistaminic.

Indicații. Stări depresive de etiologie diversă însoțite de inhibiție psihică, depresie alcoolică.

Contraindicații. Maladii hepatice și renale acute, ale organelor hematopoietice, diabet zaharat, decompensarea sistemului cardiovascular, dereglarea conductibilității cordului, ateroscleroză exprimată, tuberculoza pulmonară în faza activă, maladii infecțioase, tulburarea circulației cerebrale, adenomul prostatei, atonia vezicii urinare.

Efecte adverse. Cefalee, vertij, transpirație, palpitații, xerostomie, dereglarea acomodăției, retenția urinei, reacții alergice cutanate.

În cazul **Amitriptilinei**, spre deosebire de imipramină, sunt exprimate proprietățile psihosedative și lipsește acțiunea stimulantă. Acțiunile M-colinoblocantă și antihistaminică sunt mai pronunțate, comparativ cu imipramina. Efectul se manifestă peste 10-14 zile.

Efectul neselectiv se constată la antidepresivele tetraciclice: *maprotilina* (*Ladisan^R*) și *fluorazicina*.

Inhibitorii selectivi ai captării neuronale inhibă preponderent recaptarea serotoninei.

Trazodonul (*Trittico^R*) – preparat antidepresiv cu efect anxiolitic și tranchilizant.

Fluoxetina (*Deprexin^R*) antidepresant cu acțiune moderată asupra receptorilor colinergici și H₁-histaminergici.

Fluvoxamina posedă activitate antidepresivă și anticolinergică moderată.

Sertralina (*Zoloft^R*), **paroxetilul** (*Paxil^R*) nu manifestă alte forme de activitate, decât cea antidepresivă.

5.14. Adaptogenele (substanțe medicamentoase cu acțiune tonifiantă)

Adaptogenele sunt substanțe medicamentoase de origine vegetală și animală, puțin toxice și cu latitudine terapeutică mare care măresc rezistența organismului față de factorii nefavorabili externi.

Mecanismul acțiunii este datorat influenței asupra metabolismului, stimulării proceselor de fosforilare oxidativă, metabolismului nucleotidelor. Acțiunea adaptogenelor se dezvoltă lent. Preparatele nu sunt eficiente în stările acute, nu provoacă toleranță și dependență medicamentoasă.

La această grupă de medicamente se referă preparatele farmacologice de origine vegetală: ginseng, eleuterococ, lămâie chineză, rodiola, echinacee, aralie, leuzee, sterculie, saporar, și de origine animală – pantocrină, rantarină.

Farmacodinamia:

1. Stimulează moderat capacitatea mintală și fizică;
2. Măresc rezistența nespecifică a organismului față de factorii nefavorabili;
3. Sporesc sensibilitatea analizatorilor;
4. Ameliorează funcția miocardului, ficatului și altor organe;
5. Exerciță acțiune imunomodulatorie.

Indicații. Slăbiciune generală, fatigabilitate majorată, somnolență, incapacitatea de a munci și trăi în condiții tensionate.

Contraindicații. Excitabilitate sporită, insomnie, hipertensiune arterială.

Efectele adverse sub formă de excitabilitate, insomnie, cefalee, hipertensiune se manifestă rar.

Tabelul 24

Preparate stimulante ale funcției sistemului nervos central (psihostimulante)

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Cafeina benzoat de Natriu Cafeinum-natrii benzoas	Comprimat a câte 0,1; 0,2 g Fiole de 10%, 20% 1; 2 ml	Peroral câte 0,1-0,2 g de 2-3 ori în zi: subcutanat câte 1 ml
2.	Sidnocrb Sydnocarbium	Comprimat a câte 0,005; 0,01; 0,025 g	Peroral câte 0,005-0,025 g de 3 ori în zi.
3.	Piracetam Pyracetamum	Comprimat a câte 0,2; 0,8 g Capsule a câte 0,4 g Fiole de 20% – 5 ml	Peroral câte 0,4 g de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 2-4 g, până la 4-6 g în zi (10-20-30 ml)

Continuarea tabelului 24

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
4.	Cavinton Cavinton	Comprimate a câte 0,015 g Fiole de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,05 g de 3 ori în zi; intravenos câte 0,01-0,02 g (1-2 ml) cu 500-1000 ml sol. NaCl 0,9%.
5.	Sermion Sermionum	Comprimate a câte 0,01 g	Peroral câte 0,01 g de 3 ori în zi.
6.	Tinctura Ginseng Tincturae Ginseng	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 15-25 picături de 2-3 ori în zi.
7.	Tinctura Lămâie chineză T-rae Schizandrae	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 20-30 picături de 2-3 ori în zi.
8.	Extract Leuzee fluidă Extractum Leuzeae fluidum	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 20-30 picături în zi.
9.	Extract Eleuterococ fluid Extractum Eleutherococci fluidum	Flacoane a câte 40 mg	Peroral câte 20-30 picături de 2-3 ori în zi.
10.	Pantocrină Pantocrinum	Flacoane a câte 30; 50 ml Comprimate a câte 0,075; 0,15 g; fiole de 1; 2 ml	Peroral câte 20-40 picături e 2-3 ori în zi; peroral câte 0,15-0,3 g de 2-3 ori în zi; intramuscular câte 1-2 ml în zi
11.	Imizină Imizinum	Comprimate a câte 0,025 g Fiole de 1,25% – 2 ml	Peroral câte 0,025 g de 3-4 ori în zi; intramuscular câte 0,025 g (2 ml) de 1-2-3 ori în zi
12.	Amitriptilină Amitryptilinum	Comprimate a câte 0,025 g Fiole de 1% – 2 ml	Peroral câte 0,025 g de 3-4 ori în zi; intramuscular câte 0,02-0,04 g (1-2 ml) de 3-4 ori în zi.
13.	Fluvoxamină Fluvoxamine	Comprimate a câte 0,1 g	Peroral câte 0,1 g de 1-2-3 ori în zi
14.	Nialamid Nialamidum	Comprimate a câte 0,025 g	Peroral câte 0,025 g de 2-3 ori în zi
15.	Pirazidol Pyrazidolum	Comprimate a câte 0,025 g; 0,05 g	Peroral câte 0,025 g de 2-3 ori în zi

Capitolul V. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Majoritatea covârșitoare a substanțelor medicamentoase care penetrează bariera hematoencefalică exercită acțiune diversă asupra SNC, deseori cu repercursiuni nedorite. Dar numai cele cu acțiune salutară la nivelul SNC și care pot fi utilizate în practica neurologică constituie grupul farmacologic de „substanțe care influențează funcțiile SNC”. Elucidarea mecanismului de acțiune a medicamentelor din grupa dată este dificilă, deoarece în diverse zone ale creierului transmisia excitației nervoase este asigurată de multipli mediatori: acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acidul gama-aminobutiric (GABA), histamina etc.

Rezultanta acțiunii neurotropicilor se poate manifesta atât prin inhibiția, cât și prin stimularea funcțiilor SNC. În baza acestui criteriu medicamentele cu influență asupra sistemului nervos central se clasifică în felul următor:

A. Inhibitori ai funcțiilor SNC

1. Narcoticele
2. Alcoolul etilic
3. Hipnoticele
4. Antiepilepticele
5. Antiparkinsonienele
6. Analgezicele
7. Neurolepticele
8. Tranchilizantele (anxioliticele)
9. Sărurile de litiu
10. Sedativele

B. Stimulatori ai funcțiilor SNC

1. Stimulatorii psihomotorii
2. Nootropele
3. Actoprotectoarele
4. Adaptogenele
5. Antidepresantele
6. Analepticele

INHIBITORII FUNCȚIILOR SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

5.1. Anestezicele generale

Anestezicele generale sunt un grup complex de substanțe medicamentoase cu efecte inhibante asupra sistemului nervos central și care generează starea de narcoză. Prin definiție, narcoza reprezintă o suspendare completă și reversibilă a funcțiilor sistemului nervos central exprimată prin somn narcotic din care bolnavul nu poate fi temporar trezit, analgezie, sistarea reflectivității și relaxarea musculaturii striate. Acțiunea narcoticelor se realizează la nivelul axului cerebrospinal, începând cu zonele din etajul cortical și continuând cu cele din etajul subcortical. Ca urmare, are loc inhibarea funcțiilor vitale, controlate de centrii bulbari. În final, apare o abolire completă a funcțiilor SNC menținută pe durata acțiunii narcoticului.

Perioada de timp de la administrarea anestezicelor generale (eterul etilic) și până la instalarea stării de narcoză se împarte în mai multe perioade. Cunoașterea acestora este absolut necesară pentru stabilirea momentului optim pentru declanșarea actului chirurgical și, de asemenea, pentru prevenirea unor incidente nedorite legate de narcoză.

Perioada de inducție se caracterizează prin analgezie, amnezie, mișcări respiratorii neregulate, fenomene iritative, generate de suprimarea unor mecanisme inhibitoare (inhibarea celulelor Golgi).

Perioada de inducție poate fi subîmpărțită în două faze:

- ❑ *faza de analgezie inițială (de beție)* manifestată prin trecerea progresivă la starea de inconștiență, bolnavul rămânând omniprezent, scăderea sensibilității dureroase, amnezie. Percepția senzorială este păstrată. Pe parcursul acestei faze pot apare halucinații, euforie, vise;
- ❑ *faza de iritație instalată* o dată cu pierderea cunoștinței. Pe parcursul acestei faze apar fenomene de excitație psihomotorie, tonus muscular crescut, respirație accelerată și neregulată, tahicardie, creșterea neînsemnată a tensiunii arteriale, midriază moderată.

Perioada de anestezie generală caracterizată prin somn narcotic (din care bolnavul nu poate fi temporar trezit), analgezie, abolirea percepțiilor senzoriale, relaxarea musculaturii striate. În evoluția acestei perioade se disting trei faze:

- ❑ *faza de somn narcotic superficial* caracterizată prin analgezie, tonus muscular crescut, inhibiția reflexului de clipire, diminuarea reflexului faringian, laringian și peritoneal, midriază discretă;
- ❑ *faza de somn narcotic profund* consemnată de inhibiția treptată a reflexelor, relaxarea musculaturii striate, scăderea frecvenței și creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, scăderea moderată a tensiunii arteriale, normalizarea diametrului pupilar;

- *faza de alarmă* în care se constată o tulburare marcată a respirației ca urmare a paraliziei musculaturii respiratorii, scăderea iminentă a tensiunii arteriale și abolirea reflexului pupilar fotomotor.

Perioada toxică marcată de abolirea respirației spontane, colaps, stop cardiac, midriază fixă și exitus.

Perioadele și fazele enumerate sunt caracteristice eterului etilic. Ele nu pot fi delimitate în cazul substanțelor narcotice moderne, care sunt mult mai active și la care acestea se succed într-un ritm mult mai rapid, suprapunându-se.

Clasificarea anestezicelor generale:

1. Anestezice generale inhalatorii:

- *lichide volatile*: halotan (Ftorotan[®]), enfluran (Etran[®]), izofluran (Foran[®]), eter pentru narcoză (eter etilic);
- *substanțe gazoase*: protoxid de azot.

2. Anestezice generale intravenoase: propanidid (Sombrevină[®]), tiopental sodic (Pentotal[®]), oxibutirat de sodiu, droperidol, ketamină (Ketalar[®], Calipsol[®]), metohexital (Brietal[®]), diprivan (Propofol[®]), etomidat (Hipnomidat[®]), hexenal.

1. Anestezice generale inhalatorii

Față de preparatele anestezice se înaintează următoarele cerințe: instalarea rapidă a narcozei în lipsa stadiului de iritare, profunzime suficientă, dirijabilitate satisfăcătoare, lipsa efectelor indozirabile, preț accesibil.

Caracteristica calitativă a inofensivității preparatelor anestezice prezintă **diapazonul anestezic** – diferența dintre concentrația minimă, la care preparatul provoacă anestezie și concentrația toxică minimă, care induce inhibarea centrelor de importanță vitală. O valoare înaltă a acestui indice este o dovadă certă a inofensivității preparatului dat.

Substanțele pentru anestezie inhalatorie prin difuzie simplă pătrund din pulmoni în sânge. Absorbția preparatului în sânge depinde de concentrația lui în aer, de volumul și frecvența respiratorie, permeabilitatea alveolelor, solubilitatea substanței anestezice în sânge și țesuturi. Majoritatea preparatelor pentru anestezie inhalatorie se distribuie uniform în organism și se elimină prin pulmoni sub formă neschimbată.

Eterul etilic posedă activitate anestezică exprimată, toxicitate redusă, diapazon anestezic larg, însă este dificil de dirijat, comparativ cu preparatele fluorului sau cele gazoase.

La folosirea eterului se disting toate perioadele și fazele narcozei descrise mai sus. Faza de analgezie se caracterizează prin inhibiția sensibilității algice,

păstrarea cunoștinței, însă se dereglează orientarea. Faza de excitare are o durată de 10-20 minute. Se constată pierderea cunoștinței, excitare verbal-motorie, midriază, accelerarea respirației, tahicardie, tuse, hipersecreția glandelor salivare și bronșice, este posibilă voma, apnoea, stopul cardiac.

Pentru faza anesteziei chirurgicale este caracteristică pierderea cunoștinței, lipsa sensibilității algice, areflexie. Se constată mioză, bradicardie, stabilizarea TA, relaxarea musculaturii striate. Eterul potențează și prelungește acțiunea preparatelor antidepolarizante curareforme. Funcția renală se inhibă, este posibilă albuminuria, dezvoltarea acidozei.

Trezirea postanestezică este îndelungată, timp de 30 minute, pentru restabilirea funcției cerebrale fiind necesare câteva ore. În perioada postanestezică este posibilă voma, dezvoltarea bronhopneumoniei induse de acțiunea iritantă a eterului asupra mucoasei căilor respiratorii.

La supradozarea preparatului se declanșează perioada toxică în care are loc abolirea respirației spontane și inhibarea centrului vasomotor, survine asfixia, insuficiența cardiovasculară. Dacă nu se întreprind măsurile corespunzătoare, bolnavul poate muri. La ora actuală eterul etilic este puțin utilizat din cauza complicațiilor severe.

Răspândire largă în anestezilogie a căpătat **Ftorotanul** (*Halotan[®]*) caracterizat prin diapazon anestezic mare, activitate anestezică înaltă (întrece de 3-4 ori eterul), inducere rapidă a narcozei (peste 3-5 minute), cu o fază de iritație scurtă, ușor dirijabilă și o revenire din anestezie timp de 5-10 minute. Preparatul induce o relaxare mai puțin exprimată a musculaturii striate, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale. Sunt posibile aritmiile cardiace induse de influența directă a halotanului asupra miocardului și sensibilității lui față de adrenalină. Din aceste considerente, administrarea α și β -adrenomimetice în decursul anesteziei cu ftorotan este contraindicată. Preparatul în cauză deprimă secreția glandelor bronșice, gastrice. Circa 20% din ftorotan se supune biotransformării în organism.

Izofluranul și **enfluranul** după proprietățile farmacologice se aseamănă cu ftorotanul, însă spre deosebire de acesta într-o măsură mai mică sensibilizează miocardul față de catecolamine și mai accentuat relaxează musculatura striată.

Protoxidul de azot este o substanță gazoasă practic netoxică. Nu posedă acțiune iritantă și nu provoacă efecte adverse. Dezavantajul principal constă în activitatea narcotică minoră (provoacă anestezie doar în concentrație de 94-95% în aerul inspirat). Utilizarea unor concentrații atât de înalte este practic imposibilă din cauza instalării hipoxiei spontane. În anestezilogie se indică în amestec cu oxid de azot de 80% și oxigen de 20%. Deseori se folosește în combinație cu alte preparate anestezice (eter, ftorotan și substanțe medicamentoase pentru anestezie neinhalatorie).

2. Anestezice generale intravenoase

Preparatele pentru anestezie neinalatorie (tab. 16, pag. 103) se administrează parenteral intravenos (rareori enteral).

Clasificarea anestezicelor generale intravenoase (după durata acțiunii):

1. *Cu durată de acțiune scurtă (până la 15 minute):* propanidid, ketamină, metohexital, diprivan.
2. *Cu durată de acțiune medie (20-30 minute):* tiopental de sodiu, hexenal.
3. *Cu durată de acțiune durabilă (60-90 minute):* oxibutirat de sodiu.

Propanididul (*Sombrevina^R*) prezintă un lichid uleios care se distinge prin rapiditatea acțiunii, efectul instalându-se timp de 30-40 secunde. Durata acțiunii anestezice constituie 3-5 minute. Se utilizează pentru anestezie (intercurentă) în efectuarea intervențiilor chirurgicale de scurtă durată. Poate provoca următoarele efecte indesezirabile: hipoventilație cu apnoe scurtă nemijlocit după administrare, tahicardie moderată, hipotensiune. Persistă pericolul trombogenezei ca urmare a acțiunii iritante pe traectul venelor. Este descompus de către colinesteraza plasmatică.

Ketamina (*Ketalar^R*, *Calipsol^R*) este o substanță pulverizantă utilizată sub formă de soluții pentru administrare intramusculară și intravenoasă. Provoacă o stare similară neuroleptanalgeziei, anestezie chirurgicală nu se dezvoltă. La administrare intravenoasă efectul apare peste 30-60 secunde și continuă 5-10 minute, iar la cea intramusculară – peste 2-6 minute și continuă 15-30 minute. Relaxarea musculaturii scheletice nu are loc, se constată mișcări involuntare ale extremităților, creșterea TA, tahicardie, uneori sialoree, creșterea tensiunii intraoculare. În perioada postoperatorie deseori se semnalează halucinații, vise neplăcute.

Metohexitalul (*Brietal^R*) este un derivat al acidului barbituric. Narcoza apare peste 30 secunde după administrare. Se utilizează în intervențiile chirurgicale de scurtă durată și anestezia de pornire. Poate provoca hipotensiune, tahicardie, iritație la locul de administrare, uneori bronhospasm, apnoe.

Tiopentalul de sodiu (*Pentotal^R*) induce anestezie la un minut din momentul administrării, cu o durată de 20-30 minute. Preparatul se acumulează în țesutul adipos și se inactivează în ficat. Poate genera mioclonii, laringospasm, iar la eliminare rapidă pot apărea colaps, apnoe.

Oxibutiratul de sodiu este analogul sintetic al metabolitului natural – GABA. Fiind administrat intravenos, oxibutiratul de sodiu (spre deosebire de GABA) traversează ușor bariera hematoencefalică, exercitând acțiune inhibitoare asupra funcțiilor SNC. Pe lângă efectul anestezic, posedă acțiune somniferă și antihipoxică. Activitatea analgezică este moderată cu asigurarea unei relaxări marcate a musculaturii striate. Perioada de anestezie generală apare peste 30-40 minute de la administrarea intravenoasă și are o durată de 1,5-3 ore. Preparatul poate fi administrat și peroral inducând narcoză în 40-60 minute cu o durată de 1,5-

2,5 ore. Toxicitatea preparatului este minoră. Uneori se dezvoltă hipokaliemie, este posibilă voma. Oxibutiratul de sodiu se folosește pentru anestezie de pornire și de bază, pentru analgezia nașterilor, în calitate de preparat antitusiv, în caz de edem cerebral hipoxic.

În anesteziologia contemporană se asociază, de regulă, două sau trei preparate anestezice, ceea ce contribuie la înlăturarea fazei de iritare și la declanșarea anesteziei. Avantajul anesteziei combinate constă în posibilitatea diminuării influenței toxice a componentelor amestecului și reducerii efectelor adverse.

Tabelul 16

Preparate anestezice generale

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Halotan Halothanum	Flacoane de 250 ml	Inhalator 0,5-3% în amestecul inspirat
2.	Propanidid Propanididum	Fiole de 5%-10 ml	Intravenos câte 0,005-0,01 g/kg
3.	Tiopental sodic Thiopentalum natrium	Flacoane de 0,5 și 1 g	Intravenos câte 0,4-0,6 g
4.	Ketamină Ketaminum	Flacoane de 1% – 20 ml, de 5% – 10 ml	Intravenos soluție de 1% câte 0,002 g/kg. Intramuscular soluție de 5% câte 0,006 g/kg

5.2. Alcoolul etilic

Alcoolul etilic este o substanță cu acțiune anestezică tipică. La administrarea locală exercită efect antiseptic exprimat, datorită capacității de a coagula proteinele microbiene. Este folosit pentru dezinfectarea instrumentelor, prelucrarea mâinilor chirurgului și a câmpului operator. Activitatea antimicrobiană crește concomitent cu majorarea concentrației lui. Totodată, pentru prelucrarea pielii se recomandă utilizarea alcoolului etilic de 70% care pătrunde în straturi mai profunde ale epidermului decât cel de 95%, care manifestă acțiune tanantă.

Farmacocinetica. Administrat peroral, alcoolul etilic se absoarbe rapid din stomac (până la 20%) și intestinul subțire (80%). Viteza absorbției depinde de conținutul tractului digestiv și intensitatea peristaltismului. Lipidele și glucidele rețin absorbția. Circa 90% din alcoolul administrat în organism se metabolizează până la CO_2 și H_2O . Oxidarea în ficat este însoțită de eliminarea unei cantități mari de energie (7,1 kkal/g). Eliminarea alcoolului etilic în stare neschimbată este realizată prin intermediul pulmonilor, rinichilor și glandelor sudoripare.

Farmacodinamia. Acțiunea resorbtivă a alcoolului etilic e îndreptată, îndeosebi, asupra sistemului nervos central. El exercită un efect inhibant care se accentuează pe măsura creșterii concentrației alcoolului etilic în sânge și în encefal și se realizează prin 3 faze principale: 1) iritație; 2) anestezie generală; 3) agonie.

În cadrul primei faze apare euforia, buna dispoziție, omul devine peste măsură de sociabil, vorbăreț. Se dereglează reacțiile psihomotorii, comportamentul, autocontrolul, aprecierea adecvată a ambianței. La creșterea concentrației de alcool etilic în sânge survine analgezia, somnolența, ulterior se dereglează cunoștința, se inhibă reflexele spinale. Survine faza de anestezie generală, care este de scurtă durată și trece în faza de agonie. Diapazonul anestezic mic și faza de iritație pronunțată nu permit folosirea alcoolului etilic în calitate de anestezic general.

Alcoolul etilic exercită influență asupra termoreglării, manifestată prin creșterea termolizei. Ca rezultat, la frig alcoolul etilic favorizează suprarăcirea, dar nu o împiedică, cum deseori se crede. Efectul diuretic al alcoolului este indus de reducerea producției hormonului antidiuretic de către lobul posterior al hipofizei. Alcoolul etilic provoacă hipersecreția glandelor salivare și gastrice, intensifică secreția HCl, reduce activitatea pepsinei care se intensifică pe măsura creșterii concentrației alcoolului. Concentrațiile înalte de alcool etilic măresc producția de mucus de către glandele gastrice, provoacă spasmul pilorisului și micșorează motilitatea gastrică.

Indicații. În practica medicală acțiunea resorbtivă a alcoolului etilic practic nu se folosește, acesta fiind rareori utilizat în calitate de remediu antișoc, somnifer și sedativ. În caz de utilizare îndelungată se dezvoltă toleranță și dependență.

Intoxicație. Intoxicația acută cu alcool etilic survine la o concentrație a acestuia în plasma sanguină de 3-4 g/l, iar moartea la o concentrație de 5-8 g/l din momentul abolirii respirației.

În caz de comă alcoolică se va asigura în primul rând o respirație adecvată. Cu acest scop se efectuează toaleta cavității bucale, curățarea căilor respiratorii superioare, oxigenoterapia, iar în caz de necesitate – ventilație artificială a plămânilor. Este bine venită administrarea analepticelor respiratorii (cordiamină, cafeină, bemegrid), spălătura gastrică, tratamentul simptomatic (utilizarea preparatelor cardiovasculare, antivomitice ș.a.), aflarea la cald.

Intoxicația cronică cu alcool etilic (alcoolismul) se caracterizează printr-o simptomatologie variată. Sunt afectate în primul rând activitatea nervoasă superioară, manifestată prin scăderea capacității de muncă mintală, atenției și memoriei, pot apărea și tulburări psihice (delirium tremens), leziuni ale inervației periferice (neurite, polineurite). Sunt posibile dereglări marcate și din partea organelor interne: gastrită cronică, ciroză hepatică, distrofia adipooasă a inimii și rinichilor. Are loc degradarea psihică și fizică a personalității.

Tratamentul alcoolismului se efectuează în staționar. Refuzul de la alcool trebuie să facă treptat, în caz contrar pot apărea fenomene grave de abstenență (acces de delirium tremens). Tratamentul include preparatul **disulfiram** (*teturam*), care se administrează cu cantități mici de alcool etilic. Mecanismul de acțiune al teturamului constă în reținerea oxidării alcoolului etilic la nivelul acetaldehidei (inhibă aldehiddehidrogenaza). Acumularea ultimei în organism provoacă intoxicație însoțită de senzație de frică, dureri precordiale, cefalee, hipotensiune, transpirație abundentă, greață, vomă. Efectele enumerate formează la pacienți reflexe negative la alcoolul etilic. Se utilizează, de asemenea, un preparat al teturamului cu durată de acțiune lungă **esperal** (*Radoter^R*), comprimatele căruia se implantează subcutanat. Se recomandă ca tratamentul medicamentos al alcoolismului să se asocieze cu psihoterapia.

5.3. Hipnoticele

Hipnoticele sunt medicamente care induc somnul sau facilitează instalarea lui. Administrarea asigură instalarea mai rapidă a somnului și creșterea duratei acestuia, consecința fiind reducerea frecvenței și duratei hiposomniilor. În calitate de remedii hipnotice se utilizează preparatele cu acțiune de tip narcotic, care nu pot fi folosite în anesteziologie din cauza diapazonului anestezic mic (barbiturice, unii compuși alifatici) și, de asemenea, unele tranchilizante.

Clasificarea hipnoticelor:

1. Hipnotice cu acțiune narcotică:

1.1. *Compuși heterociclici:*

- a) derivații acidului barbituric: luminal (Fenobarbital^R), etaminal sodic (Pentobarbital^R, Nembutal^R), ciclobarbitol (Reladorm^R).
- b) derivații imidazopiridinei: zolpidem (Ivadal^R);
- c) derivații ciclopirolonului: zopiclon (Imovan^R).

1.2. *Compuși alifatici:* cloralhidratul, bromisovalul (Bromural^R).

2. Tranchilizante (anxiolitice) cu acțiune hipnotică – derivații benzodiazepinei: nitrazepam (rasedorm, eunocin), diazepam (sibazon, seduxen, relanium), fenazepam.

În fiziologia contemporană somnul este tratat ca o stare fiziologică a organismului în care activitatea structurilor hipnogene a creierului este mărită, iar a sistemului reticulat ascendent activator – scăzută. Preparatele hipnotice modifică interferența acestor două sisteme în favoarea celei hipnogene. Mecanismul de acțiune al hipnoticelor nu este pe deplin elucidat. Se presupune că barbituricele exercită acțiune inhibantă asupra activității sistemului reticulat activator al trunchiului cerebral, în timp ce tranchilizantele acționează

preponderent asupra sistemului limbic. Nu se exclude, de asemenea, influența preparatelor nominalizate asupra sintezei și eliminării „peptidei somnului”.

Somnul hipnotic este asemănător celui fiziologic, în sensul că bolnavul poate fi trezit, ceea ce este imposibil în somnul narcotic. Totodată, somnul provocat de majoritatea hipnoticelor după evoluție se deosebește de cel fiziologic. În somnul fiziologic se succed două perioade: somnul „lent” și somnul „rapid”. Majoritatea hipnoticelor modifică structura somnului prin creșterea perioadei de somn lent, scurtarea perioadei de instalare a somnului și a duratei somnului cu unde lente, reducerea perioadelor de somn cu unde rapide în care apar mișcări rapide ale globilor oculari și vise. Suspendarea hipnoticelor se manifestă prin fenomenul „rebound”, caracterizat prin creșterea duratei somnului „rapid”, însoțit de vise, coșmaruri nocturne.

Mecanismul de acțiune. Hipnoticele barbiturice determină efect deprimant asupra sistemului nervos central ca urmare a facilitării mediației GABA-ergice (se leagă de un receptor specific din imediata vecinătate a canalelor de clor, fapt ce permite un influx crescut al acestui ion), cu hiperpolarizarea membranei neuronale și hipoexcitabilitate excitatorie a glutamatului care acționează ca aminoacid excitator în sistemul nervos central.

Farmacocinetica. Fiind administrate oral, barbituricele se absorb foarte bine la nivelul tubului digestiv, legându-se variabil de proteinele plasmatică, distribuite pe larg în țesuturi. Ulterior sunt supuse oxidării microsomale hepatice (îndeosebi fenobarbitalul). Eliminarea barbituricelor se face în principal pe cale renală, sub formă de metaboliți glucuronoconjugați.

Administrarea îndelungată a derivaților acidului barbituric conduce la apariția fenomenului de inducție enzimatică. Acesta atinge intensitatea maximă după o săptămână de tratament neîntrerupt și se menține o perioadă variabilă de timp (de la câteva zile la câteva săptămâni după sistarea administrării). Acest fenomen este determinat de stimularea biosintezei hepatice a următoarelor enzime: citocromul P_{450} , NADPH – citocrom C reductaza, glucuronil – transferaza, ALA (acid delta – aminolevulinic) – sintetaza și aldehiddehidrogenaza.

Efectele farmacodinamice și indicațiile hipnoticelor. Derivații barbiturici pot avea efecte sedative, hipnotice sau narcotice, în funcție de doză. Unele barbiturice, de exemplu, fenobarbitalul, posedă și proprietăți anticonvulsivante (la doze echivalente cu cele hipnotice). Se administrează, de regulă, în calitate de hipnotice, însă sunt utilizate și în calitate de sedative (1/3-1/5 din doza hipnotică). Fenobarbitalul este și un antiepileptic activ.

Efecte adverse. Administrarea barbituricelor poate genera următoarele efecte adverse: somnolență, sedare, senzații de moleșală, dereglarea reacțiilor psihomotorii, atenției. O asemenea stare poartă denumirea de fenomenul postacțiune sau rebound. Cu cât mai lent se elimină preparatul din organism, cu atât mai pronunțat este efectul de postacțiune.

Administrarea prelungită (săptămâni sau luni) a barbituricelor conduce la instalarea fenomenului de toleranță și poate fi cauza dependenței medicamentoase, psihice și fizice. La utilizarea grupei date de preparate în doze terapeutice rareori se constată efecte nedorite, însă sunt posibile: reacții alergice, artralгии, hepatită, hipotonie, ataxie.

Reprezentanții principali ai hipnoticelor:

Luminalul (*Fenobarbitalul*^R). În doză de 100-200 mg, administrat oral sau intravenos, fenobarbitalul induce efecte hipnotice instalate în 30-45 de minute și cu o durată mare de acțiune (peste 6-8 ore). Este indicat în hiposomniile de menținere. Provoacă reacție de somnolență și sedare neplăcută la trezire. Dozele de 20-40 mg administrate oral, induc efect sedativ, util în caz de agitație psihomotorie, nevroze, manevre medicale sau chirurgicale, după administrarea de medicamente cu efecte stimulante centrale.

În doză de 200 mg fenobarbitalul este indicat în tratamentul convulsiilor de diverse etiologii. Pentru prevenirea crizelor convulsive la bolnavii epileptici este folosit în doză de 100 mg de 3 ori în zi, oral. În doze mici manifestă efect hipotensiv, antiaritmie și anestezic local.

Etaminalul sodic se acumulează în țesutul adipos și se elimină repetat în sânge. Somnul survine rapid (peste 15-20 minute) și durează 3-6 ore. Exerciță efect sedativ, hipnotic, narcotic și anticonvulsiv.

Intoxicația acută cu barbiturice survine în cazul supradozării întâmplătoare sau premeditate a preparatelor. Apare inhibarea funcției SNC, în cazuri grave se dezvoltă coma, pierderea cunoștinței, inhibiția activității reflectorii, suprimarea centrelor bulbare (scade volumul respirator, presiunea arterială, se constată hipotermie și hipoxie).

Tratamentul intoxicației acute cu barbiturice constă în:

- ❑ eliminarea toxinei din organism prin spălătură gastrică, hemodializă sau hemoperfuzie și alcalinizarea urinei prin administrate intravenoasă de bicarbonat;
- ❑ combaterea alcalozei respiratorii și a hipoxiei cerebrale prin administrare de oxigen, intubație oro-traheală și ventilație controlată;
- ❑ combaterea colapsului prin administrare de amine adrenomimetice, soluții hidroelectrolitice;
- ❑ neutralizarea toxinei în tubul digestiv prin administrare orală de cărbune activat sau sorbitol;
- ❑ forțarea diurezei prin administrarea de furosemid (numai după corectarea hipotensiunii) și prin alcalinizarea urinei în scopul eliminării toxinei.

Zolpidemul (*Ivadal^R*) este un derivat al imidazopiridinelor. Reduce timpul adormirii, micșorează numărul trezirilor nocturne, mărește durata somnului. Într-o măsură mai mică decât barbituricele, favorizează dezvoltarea toleranței și dependenței medicamentoase, mai puțin dereglează structura somnului. Efectele adverse survin rar, înregistrându-se dureri abdominale, reacții alergice, cefalce.

Zopiclonul (*Imovan^R*) face parte din derivații ciclopilorilor. În paralel cu acțiunea hipnotică exercită efect psihotrop. Se distinge prin afinitate înaltă față de complexul receptorilor GABA, nu perturbă structura fiziologică a somnului. Este tolerat bine de organism, practic nu provoacă fenomenul “rebound” și alte efecte de postacțiune. Din efectele adverse se pot semna reacțiile alergice, rareori nausee, vomă.

Cloralhidratul este un derivat alifatic. Exerciță efect hipnotic pronunțat cu o durată de 8 ore. Practic nu dereglează structura somnului și nu se cumulează în organism. Poate provoca toleranță, dependență medicamentoasă, fizică și psihică. Se utilizează peroral și rectal în calitate de preparat hipnotic, sedativ și anticonvulsivant. Efecte adverse ale cloralhidratului sunt acțiunea iritantă exprimată și acțiunea toxică asupra organelor parenchimotoase și cord.

Hipnoticele benzodiazepinice

Majoritatea preparatelor din clasa hipnoticelor benzodiazepinice, pe lângă acțiune anxiolitică manifestă efect hipnotic exprimat. Caracteristicile farmacologice generale ale benzodiazepinelor sunt descrise la capitolul *Tranchilizantele*.

Nitrazepamul (*Radedorm^R, Eunoctin^R*) este un derivat benzodiazepinic la care predomină efectul hipnotic. Preparatul posedă și activitate anxiolitică, sedativă, anticonvulsivantă și miorelaxantă. Efectul hipnotic este realizat în urma interacțiunii cu receptorii benzodiazepinici, ceea ce contribuie la creșterea sensibilității receptorilor GABA-ergici față de GABA și la intensificarea acțiunii deprimante a preparatului. Efectul hipnotic se dezvoltă peste 30-60 minute de la administrare și durează 8 ore. Postacțiunea este slab pronunțată, cumulează în organism. Spre deosebire de barbiturice, mai puțin dereglează structura somnului, posedă diapazon terapeutic mare și într-o măsură mai mică provoacă toleranță și dependență medicamentoasă.

Diazepamul (*Sibazon^R, Seduxen^R, Relanium^R*) prezintă un preparat anxiolitic cu spectru larg de acțiune. Se fixează pe receptorii benzodiazepinici ai sistemului limbic, talamusului și hipotalamusului sporind sensibilitatea receptorilor GABA-ergici. Pe lângă acțiune anxiolitică posedă efect hipnotic, spasmolitic, miorelaxant și anticonvulsivant puternic.

Tabelul 17

Preparate hipnotice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Fenobarbital Phenobarbitalum	Comprimate a câte 0,05 și 0,1 g	Peroral câte 0,05-0,1 g
2.	Bromisoval Bromisovalum	Comprimate a câte 0,3 g	Peroral câte 0,6 g
3.	Nitrazepam Nitrazepamum	Comprimate a câte 0,005 g; 0,001 g	Peroral câte 0,005-0,01 g
4.	Diazepam Diazepamum	Comprimate a câte 0,005 g; 0,002 g; 0,01 g Fiole de 0,5% - 2 ml	Peroral câte 0,002-0,01 g de 3-4 ori pe zi; intramuscular și intravenos câte 2 ml
5.	Zopiclon Zopiclonum	Comprimate a câte 0,0075 g	Peroral câte 0,0075-0,015 g
6.	Zolpidem Zolpidemum	Comprimate a câte 0,01 g	Peroral câte 0,01 g

5.4. Antiepilepticele

Antiepilepticele sunt preparate medicamentoase utilizate în scopul prevenirii convulsiilor, sau echivalentelor lor, specifice epilepsiei (vezi tab. 18).

Epilepsia este o boală destul de frecventă (afectează circa 1% din populația globului), caracterizată prin apariția unor crize, total imprevizibile ca număr, moment de apariție sau frecvență. Maladia este cauzată de o dereglare funcțională la nivel cortical. În funcție de afectare și întinderea acesteia se manifestă clinic prin variate mișcări involuntare (până la convulsii tonico-clonice), cu sau fără pierderea cunoștinței (în formele severe acest aspect este întotdeauna prezent). Există și forme de epilepsie fără manifestări motorii (vezi mai jos).

Deși se cunosc circa 40 de tipuri de epilepsie, crizele epileptice se pot împărți în două grupe: parțiale și generalizate.

a) **Crizele parțiale** debutează într-o anumită zonă a unei emisfere a cortexului cerebral și sunt consecința unei leziuni anterioare a scoarței (infarct, traumatism, abces, encefalită etc.). Crizele parțiale sunt de 3 tipuri:

- **Crize parțiale simple** – focarul este limitat ca întindere. Pacientul prezintă unele mișcări necontrolate (la nivelul degetelor, mâinii, gâtului etc.), dar rămâne conștient. Durata acestei crize este de circa 30 secunde.
- **Crize parțiale complexe** (crize psihomotorii). În aceste crize, excitația corticală acoperă arii extinse pe una din emisferele cerebrale. Pacientul este inconștient și poate prezenta o varietate de mișcări necontrolate.

- *Crize parțiale secundar generalizate.* Pornind de la un focar epileptogen, excitația cuprinde zone extinse pe ambele emisfere cerebrale. Pacientul este inconștient și, după unele manifestări, se mimează o criză parțială simplă sau complexă, intră în faza de convulsii tonico-clonice. După o perioadă de contractură generalizată a musculaturii striate – faza tonică, ce durează 30-60 secunde, urmează faza clonică, cu contracturi și relaxări musculare ce țin circa două minute.
- b) *Crizele generalizate* se caracterizează prin debutul excitației corticale simultan pe ambele emisfere cerebrale însoțită fiind întotdeauna de pierderea cunoștinței. Sunt și ele de trei tipuri:
- *Crizele akinetice* („petit mal”) se caracterizează prin lipsa manifestărilor motorii. Pacientul este inconștient circa 30 secunde.
 - *Crizele mioclonice.* Apar contracții de scurtă durată ale diferitelor grupe musculare, corespunzător ariei motorii interesate (orbicularul ochiului, mână, picior etc.).
 - *Convulsiile tonico-clonice* sunt asemănătoare cu cele consecutive crizelor parțiale secundar generalizate, dar care nu sunt precedate de manifestări caracteristice crizelor parțiale simple sau parțiale complexe. Convulsiile tonico-clonice caracterizează așa-zisa epilepsie majoră sau „grand mal”.

O formă aparte de epilepsie este reprezentată de *status epilepticus*, însoțit de crize convulsivante cu pierderea cunoștinței care în lipsa terapiei duce inevitabil la exitus. Indiferent de tipul de criză epileptică (cu excepția celor generalizate akinetice), procesul debutează cu activarea unui focar epileptogen, care descarcă o serie de potențiale de acțiune. Acestea, în funcție de tipul de epilepsie, se răspândesc pe arii diferite ca întindere. În generarea potențialelor de acțiune un rol crucial îl dețin canalele rapide de Na^+ . La pătrunderea acestui ion în celulă are loc declanșarea fenomenului. Nu este exclus, că acțiunea unui șir de antiepileptice se datorează creșterii conținutului de acid gamaaminobutiric (GABA). Se susține ideea, că efectul anticonvulsivant poate fi indus și de acțiunea preparatelor asupra diferitelor tipuri de ATP-aze ale terminațiilor nervoase, ceea ce trebuie să se răsfângă asupra eliberării mediatorilor.

Din aceste considerente, **mecanismul de acțiune** al antiepilepticelor constă în diminuarea excitabilității neuronilor din focarul epileptogen și stoparea răspândirii impulsției patologice. În cazul unor preparate aceasta se obține prin blocarea canalelor de sodiu, iar a altora prin activizarea receptorilor GABA-ergici (fenobarbital, benzodiazepine).

Clasificarea preparatelor antiepileptice după utilizarea clinică:

1. *Preparate utilizate în crizele tonico-clonice generalizate (grand mal):* luminal (Fenobarbital^R), fenitoină (Difenină^R), primidon (Hexamidină^R), acid valproic, clonazepam, carbamazepină (Finlepsină^R), lamotrigină.
2. *Preparate utilizate în crizele parțiale complexe (crize psihomotorii):* carbamazepină, difenină, luminal, primidon, clonazepam, beclamid (Cloracon^R), lamotrigină.
3. *Preparate utilizate în crizele akinetice (petit mal):* etosuximidă, trimetadion (Trimetină^R), acid valproic, clonazepam, lamotrigină.
4. *Preparate utilizate în crizele mioclonice:* clonazepam, acid valproic.
5. *Preparate utilizate în status epilepticus:* diazepam, lorazepam, clonazepam, luminal, difenină sodică, preparate narcotice.

Fenobarbitalul se referă la preparatele hipnotice, derivat al acidului barbituric. Efectul antiepileptic se manifestă în doze subhipnotice.

Mecanismul de acțiune. Inhibă excitabilitatea neuronilor focarului epileptic. În cazul administrării îndelungate se cumulează și poate provoca dependență medicamentoasă.

Fenitoina (Difenina^R) – posedă acțiune antiepileptică selectivă.

Mecanismul de acțiune. Contribuie la eliminarea activă din neuronii creierului a ionilor de Na⁺ și scade excitabilitatea celulelor encefalului, măbind în același timp conținutul de GABA. Se absoarbe bine din tubul digestiv, se biotransformă în ficat sub formă de metaboliți și se elimină din organism prin rinichi. Reducerea cu 50% a conținutului preparatului în plasmă se realizează timp de 20-30 ore. Spre deosebire de fenobarbital, nu exercită influență inhibantă generală asupra SNC.

Efecte adverse. Vertij, tremor, nistagm, diplopie, gingivită hiperplastică, nausee, vomă, reacții alergice.

Primidonul (Hexamidină^R) este derivatul pirimidinei. După structura chimică se aseamănă cu fenobarbitalul, însă este mai puțin activ și mai puțin toxic.

Efecte adverse. Poate provoca cefalee, nausee, ataxie, reacții alergice.

Beclamida (Cloracon^R) face parte din grupul β -clorpropionamidei. Posedă activitate anticonvulsivantă pronunțată.

Mecanismul de acțiune. Inhibă transmisia impulsurilor de la căile piramidale și segmentare spre motoneuronii măduvei spinării.

Efecte adverse. Acționează negativ asupra ficatului, măduvei osoase, rinichilor.

Carbamazepina este derivat al dibenzodiazepinei. Efectul antiepileptic se asociază cu cel psihotrop – ridică dispoziția, sporește activitatea vitală. Este eficientă în crizele psihomotorii, însă poate fi utilizată în crizele epileptice majore și minore.

Efecte adverse. Dispepsie, vertij, cefalee, dereglarea acomodăției, leucopenie, trombocitopenie.

Trimetina prezintă derivatul oxazolidionelor.

Mecanismul de acțiune. Inhibă reflexele polisinaptice ale măduvei spinării, scade labilitatea neuronilor săi. Este eficient în crize epileptice minore și în echivalentele psihice și vasomotorii. Concomitent cu acțiunea anticonvulsivantă, manifestă activitate analgezică. Se absoarbe bine din tractul digestiv și se distribuie uniform în organism. Se scindează în ficat prin demetilare și se elimină lent din organism. În cazul administrării îndelungate se cumulează.

Efecte adverse. Provoacă somnolență, nausee, cefalee, vertij, fotofobie, reacții alergice, modificări din partea sistemului sanguin (anemie, monocitoză, agranulocitoză, trombocitopenie), rareori hepatite, nefroze, ataxie, dereglarea memoriei, halucinații.

Contraindicații. Afecțiuni ale sângelui, renale, hepatice, ale nervului optic, sarcină.

Etosuximida – reprezentant al grupei succinimidelor.

Mecanismul de acțiune. Inhibă activitatea GABA-transferazei, ceea ce indică la influența preparatului asupra proceselor de transmisie sinaptică, contribuind astfel la acumularea mediatorilor cu efect inhibitor în SNC. Este mai puțin toxică decât trimetina.

Indicații. În cazul crizelor epileptice majore și mioclonice.

Efecte adverse. Scăderea poftei de mâncare, dureri abdominale, diaree, nausee, vomă, cefalee, somnolență, ataxie, eozinofilie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică. Rareori dereglează funcția renală, pot surveni reacții alergice.

Contraindicații. Maladii ale sângelui, renale, hepatice, ale nervului optic; sarcină, hipersensibilitate față de preparat.

Acidul valproic este deosebit de eficient în toate formele de epilepsie.

Mecanismul de acțiune este complex. Compusul blochează canalele rapide de sodiu, ceea ce îl face eficient în controlul convulsiilor tonico-clonice și crizelor parțiale. Totodată, acidul valproic inhibă enzima GABA-transferaza, creând condiții pentru acumularea GABA în structurile centrale. Și prin acest mecanism acidul valproic de asemenea este eficient în terapia crizelor parțiale și generalizate mioclonice.

Lamotrigina blochează canalele de sodiu, crescând perioada refractară a celulei nervoase. Se utilizează în convulsiile induse prin electroșoc și în tratamentul crizelor epileptice rezistente la altă terapie (în general în asociere cu un alt agent medicamentos). Se absoarbe bine digestiv și este metabolizată prin glucuronoconjugare. Perioada de înjumătățire este de 10-30 ore. Se elimină renal. Lamotrigina poate induce greață, vomă, atonie, disartrie, amețeli etc.

În *status epilepticus* eficiența terapeutică se obține la administrarea intravenoasă a diazepamului și clonazepamului. Concomitent, parenteral, pot fi administrate săruri salinice ale fenobarbitalului, difeninei și preparate anestezice inhalatorii.

Tabelul 18

Preparate antiepileptice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Difenină Dipheninum	Comprimate a câte 0,117 g	Peroral câte 0,117 g
2.	Primidon Primidonum	Comprimate a câte 0,25 g	Peroral câte 0,25 g de 1-3 ori în zi
3.	Acid valproic Acidum valproicum	Comprimate a câte 0,3 g; drajeuri a câte 0,3 g; capsule a câte 0,3 g sirop de 5,7% în flacoane de 100 și 150 ml; pulbere parenterală a câte 400 mg în flacoane	Peroral câte 0,5-1,2 g de 3 ori în zi; intravenos – 5-10 mg/kg c/zi
4.	Clonazepam Clonazepamum	Comprimate a câte 0,001 g.	Peroral câte 0,001-0,002 g
5.	Carbamazepină Carbamazepinum	Comprimate a câte 0,2 g; 0,4 g.	Peroral câte 0,2-0,4 g
6.	Lamotigină Lamotiginum	Comprimate a câte 0,025 g; 0,05 și 0,1 g.	Peroral câte 0,025-0,1g

5.5. Antiparkinsonienele

Boala Parkinson, descrisă pentru prima oară de către James Parkinson (1817) ca *paralysis agitans*, este desemnată de patru simptome principale:

- rigiditate musculară, consecință a dereglării mecanismului inhibitor central;
- tremor involuntar în repaus, care se atenuează uzual, în timpul mișcărilor voluntare;
- scăderea forței de contracție a musculaturii striate;
- hipokinezie cu tulburări de postură și echilibru.

Boala și sindromul parkinsonian sunt determinate de apariția unor leziuni degenerative ale neuronilor dopaminergici din corpul striat (nucleul caudat și putamen) și substanța neagră. Aceste leziuni se soldează cu reducerea substanțială a concentrației de dopamină (peste 80%). Din aceste considerente, unul din principiile de bază ale farmacoterapiei parkinsonismului prezintă lichidarea

deficitului de dopamină prin administrarea predecesorului său – L-DOPA, care traversează barierele tisulare și sub influența dopa-decarboxilazei se transformă în dopamină. Sporirea activității sistemului dopaminergic este posibilă, de asemenea, pe calea intensificării eliminării dopaminei sau stopării recaptării ei neuronale.

Structurile nervoase menționate conțin și o cantitate semnificativă de acetilcolină, pe lângă enzimele implicate în sinteza și hidroliza ei; neuronii colinergici în boala Parkinson nu sunt afectați.

În condiții normale, neuronii dopaminergici inhibă mediația GABA-ergică la nivelul corpului striat, în timp ce neuronii colinergici exercită un efect stimulator. Se consideră că această relație antagonistă între mediația dopaminergică și cea colinergică asigură controlul extrapiramidal al activității musculaturii striate.

În parkinsonism acest control devine inefficient ca urmare a dezechilibrului funcțional dintre cele două tipuri de mediație, determinat de deficiența sistemului dopaminergic. Din aceste considerente, terapia bolii Parkinson are la dispoziție două modalități farmacodinamice raționale, în scopul echilibrării relației dintre sistemul dopaminergic și cel colinergic:

- redresarea mediației dopaminergice;
- inhibarea activității colinergice excesive.

Clasificarea preparatelor antiparkinsoniene:

1. Preparare care amplifică procesele dopaminergice:

- 1.1. Preparare, predecesoare ale dopaminei: *levodopa*, *Madopar^R*, *Nakom^R*.
- 1.2. Dopaminomimeticele: *bromcriptină (Parlodel^R)*.
- 1.3. Preparare, inhibitoare ale monoaminooxidazei-B: *selegilina (Deprenil^R)*.

2. Preparare care stopează influența glutamaterică: midantan.

3. Preparare care blochează receptorii colinergici: trihexifenidilul (Ciclodol^R), preparatele atropinei, Triperiden^R, difeniltropina clorhidrat (Tropacină^R), dietazina clorhidrat (Dinezină^R).

Levodopa prezintă izomerul levogir al dioxifenilalaninei. Se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Se metabolizează prin decarboxilare, conjugare, reaminare și O-metilare. Efectul maximal se instalează peste 25-30 ore. Eliminarea se realizează prin rinichi.

Levodopa prezintă predecesorul metabolic al dopaminei și noradrenalinei. La administrarea lui în organism crește conținutul de catecolamine în SNC, ceea ce amplifică mediația adrenergică. Preparatul mărește volumul mișcărilor, atenuează tremorul.

Indicații. Boala Parkinson, parkinsonism simptomatic.

Efecte adverse. Unul din efectele adverse principale este dezvoltarea toleranței (atenuarea efectului curativ al levodopei). Concomitent pot fi semnalate nausee, vomă, anorexie, insomnie, flășing, hipotonie ortostatică, aritmie, midriază, amplificarea tremorului.

Contraindicații. Glaucom, afecțiuni grave ale sistemului cardiovascular, hipertensiune arterială, maladii ale sângelui, tulburări exprimate ale funcției hepatice, renale, glandelor endocrine, primul trimestru de sarcină, alăptarea, copii până la 12 ani.

În scopul reducerii efectelor adverse, îndeosebi dezvoltarea toleranței, și amplificării efectului curativ al L-Dopei s-au sintetizat preparate ce conțin L-Dopa și inhibitori ai decarboxilării ei extracerebrale. Dintre acestea menționăm:

Nakomul^R conține 0,25 g de levodopă și 0,5 g de benserazidă.

Bromcriptina după structura chimică prezintă un derivat semisintetic al alcaloizilor de ergot. Stimulează receptorii D₂-dopaminergici. Suprimă producția prolactinei și a hormonului de creștere.

Efecte adverse. Greață, vomă, hipotensiune ortostatică, diskinezie, constipație.

Selegilina (Deprenil^R) face parte din inhibitorii MAO-B, inhibă procesele de inactivare a dopaminei. Se utilizează în combinație cu levodopa.

Amantadina clorhidrat (Midantan^R). Blochează receptorii glutamatici diminuând pe această cale influența stimulatorie excesivă a neuronilor glutamatici corticali din neostriatum, dezvoltată pe fondul insuficienței dopaminei. Ultima atenuează manifestările clinice ale maladiei Parkinson – rigiditate, tremor, akinezie. S-a stabilit că midantanul posedă și acțiune neuroprotectorie față de neuronii substanței negre datorată inhibiției receptorilor neuronilor menționați și reducerii pătrunderii ionilor de calciu în celulă.

Midantanul se utilizează în tratamentul bolii Parkinson și parkinsonismului simptomatic (postencefalic sau cerebrovascular), preponderent în cazul când levodopa este contraindicată. Ameliorarea stării bolnavului are loc peste 1-2 zile și mai mult; efectul maxim se constată peste câteva zile, uneori săptămâni.

Reacții adverse: insomnie, halucinații, hipotensiune ortostatică, dispepsie, cefalee. Pentru a reduce efectele adverse, este adecvată utilizarea combinată cu levodopa.

Trihexifenidilul (Ciclodol^R). Se absoarbe bine din tractul digestiv și comparativ rapid se excretă renal sub formă de metaboliți și în stare neschimbată. Este un blocator central și periferic al sistemelor colinergice, acțiunea centrală fiind mai puternică. Este mai eficient în contextul rigidității musculare, practic neacționând asupra tremorului. Inhibă sialoreea.

Indicații. Boala Parkinson, ateroscleroza postencefalică, boala Little (diplegia spastică infantilă), paralizii spastice cauzate de dereglarea sistemelor piramidal și extrapiramidal, profilaxia și tratamentul tulburărilor extrapiramidale în farmacoterapia cu neuroleptice.

Efecte adverse. Xerostomie, tahicardie, creșterea tensiunii intraoculare, constipații, retenția urinei, reacții alergice; în caz de ateroscleroză exprimată – anxietate, greață, vomă, euforie.

Contraindicații. Glaucom, fibrilație atrială, afecțiuni hepatice și renale, maladii cardiovasculare, hipertensiune arterială, ateroscleroză exprimată.

Difeniltropina clorhidrat (Tropacină^R) după proprietățile farmacologice se aseamănă cu atropina, fiind însă mai puțin activă față de N-colinoreceptorii periferici. Tropacina posedă proprietăți ganglioplegice. Exerciță acțiune spasmolitică asupra musculaturii netede a organelor interne și vaselor sanguine.

Indicații. Parkinsonismul de orice etiologie (idiopatic, postencefalic, aterosclerotic), afecțiunile extrapiramidale provocate de neuroleptice, pareze și paralizii spastice. În tratamentul parkinsonismului uneori se utilizează și alte colinoblocante centrale: triperidenul, dinezina, etpenalul și altele.

Toate preparatele antiparkinsoniene enumerate nu se referă la remediile tratamentului etiotrop. Ele doar anihilează sau atenuează sindromul parkinsonismului, efectul curativ persistând numai pe durata administrării lor.

Tabelul 19

Preparate antiparkinsoniene

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Formă de prezentare	Mod de administrare
1.	Levodopă Levodopum	Comprimate a câte 0,5; 0,25 g	Peroral câte 0,25-0,1 g
2.	Midantan Midantanum	Comprimate filmate a câte 0,1 g	Peroral câte 0,05-0,1 g
3.	Selegilină Selegilinum	Comprimate a câte 0,005 și 0,01 g	Peroral câte 0,005-0,01g în zi
4.	Trihexifenidil Trihexyphenidilum	Comprimate a câte 0,002 g	Peroral câte 0,001-0,1 g

5.6. Analgezicele

Substanțele analgezice sunt preparate care deprimă selectiv sensibilitatea algică fără a deregla conștiința.

Clasificarea:

1. Preparate cu acțiune preponderent centrală:

- 1.1. *Analgezice opiacee* – stupefianțe: morfină, codeină, omnopon, fentanil, piritramidă, pentazocină, butorfanol.
- 1.2. *Preparate neopiacee*: ketorolac (Ketanov^R), dimenoxadol clorhidrat (Estocină^R).
- 1.3. *Analgezice cu acțiune mixtă* – tramadol.

2. Preparate cu acțiune preponderent periferică – analgezice nestupefianțe (preparatele din acest grup sunt expuse în compartimentul antiinflamatoare nesteroidiene).

5.6.1. Analgezice stupefianțe și antagoniștii lor

Combaterea durerii prin mecanism nervos central reprezintă efectul principal al acestei clase de substanțe care generează și alte acțiuni în cadrul SNC, teritoriul vascular, renal, respirator etc.

Analgezicele stupefianțe (opioace), spre deosebire de cele nestupefianțe, se caracterizează prin:

1. Efect analgezic exprimat în cadrul traumelor, infarctului de miocard, tumorilor;
2. Influență specifică asupra SNC (dezvoltarea euforiei, dependenței fizice și psihice, toleranței, sindromului de abinență);
3. Prezența antagoniștilor specifici.

Efectele farmacologice ale analgezicelor opioace și antagoniștilor lor sunt determinate de interacțiunea cu receptorii de opioace localizați atât în SNC, cât și în țesuturile periferice. Se disting următoarele tipuri de receptori de opioace – miu, kapa, delta, sigma, epsilon. Liganzii endogeni ai acestor receptori sunt encefalinele, endorfinele. Din aceste considerente, preparatele date sunt definite ca analgezice opioace.

În funcție de principiul interacțiunii substanțelor medicamentoase cu receptorii opioacei, distingem următoarele grupe farmacologice de bază:

Clasificarea analgezicelor opioace după principiul interacțiunii cu receptorii de opioace

- I. **Agoniști**: morfină, codeină fosfat, trimeperidină (Promedol^R), fentanil.
- II. **Agoniști – antagoniști**: pentazocină, butorfanol, nalorfină.
- III. **Antagoniști**: naloxon clorhidrat, naltrexon.

Clasificarea analgezicelor opiacee după origine:

I. Preparate de origine vegetală:

1. *Alcaloizii opiului* – morfină, codeină fosfat.
2. *Preparatul novogalenic al opiului* – omnopon.

II. Preparate sintetice:

1. *Derivații fenilpiperidinei* – fentanil.
2. *Derivații difenilmetanului* – piritramidă (Dipidolor^R).
3. *Derivații benzomorforanului* – pentazocina (Fortral^R).
4. *Derivații fenantrenei* – tramadol (Amadol^R, Mabron^R).
5. *Preparate din alte grupe* – tilidină (Valoron^R), dimenoxadol clorhidrat (Estocină^R).

În sens etimologic, denumirea de *opiu* provine de la cuvântul grecesc ce definește noțiunea de suc și se referă la picăturile de lichid albicios ce se scurge din capsulele de mac alb (*Papaver somniferum album*) la incizia lor imediat după căderea petalelor. La contactul cu aerul, sucul se oxidează rapid colorându-se în maro și transformându-se într-o substanță de consistență moale, care și reprezintă opiul. Ultimul conține peste 20 de alcaloizi (principii active), împărțiți în mai multe grupe în funcție de structură.

Clasificarea alcaloizilor de opiu după structura chimică:

1. *Derivații fenantrenei, ce se caracterizează prin influență exprimată asupra SNC:* morfină, codeină, tramadol.
2. *Derivații izochinolinei, care inhibă activitatea contractilă a mușchilor (spasmolitice):* papaverină, halotan (Ftorotan^R).

Preparatul de referință din grupul analgezicelor opiacee este **morfina** extrasă pentru prima dată din opiu de către farmacistul german Sertürner în 1806.

Farmacocinetica. Absorbția morfinei din tractul digestiv este individuală (sunt relatări despre absorbție satisfăcătoare și moderată). În plasma sanguină formează complexe cu proteinele. Se distribuie în toate organele și țesuturile. Penetrează bariera placentară, fiind determinat în laptele matern, mai dificil traversează bariera hematoencefalică. Se metabolizează preponderent în ficat, se elimină cu bila, este posibilă reabsorbția (circulația enterohepatică). Ulterior morfina și conjugații ei se elimină în stare neschimbată exclusiv prin rinichi și în cantități mici cu masele fecale. Efectul se manifestă la administrarea perorală peste 20-30 min, intramusculară – peste 10-15 min, intravenoasă – peste 1 minută.

Farmacodinamia. Mecanismul acțiunii analgezice este determinat de:

1. Deprimarea procesului de transmisie interneuronală a impulsurilor algice în partea centrală a căii aferente la nivelul măduvei spinării, porțiunilor centrale ale mezencefalului și diencefalului, anumitor porțiuni ale creierului ca urmare a:

- a) interacțiunii cu receptorii de opiacee miu-I supraspinali și cu receptorii de opiacee miu- și capa- spinali;
 - b) inhibării activității adenilatciclazei, canalelor de calciu (pentru unele preparate de potasiu);
 - c) hiperpolarizării membranei neuronale;
 - d) diminuării eliminării neurotransmițătorilor durerii legați de stimulația nociceptivă: a peptidei (substanță P), colecistokininei, somatostatinei, L-glutaminei ș.a.
2. Dereglarea percepției subiectiv emotive a aprecierii durerii și reacțiilor la ea (în urma influenței analgezice și tranchilizante).

Influența morfinei asupra diverșilor receptori de opiacee determină mozaicitatea acțiunii lui asupra SNC.

Morfina inhibă:

1. Anumite zone ale scoarței și formațiunii reticulate, ceea ce determină efecte somnifere și tranchilizante;
2. Centrul respirator, diminuând sensibilitatea lui la bioxidul de carbon, iar prin acțiune reflectorie la micșorarea frecvenței respiratorii (aparitia respirației Cheyne-Stokes);
3. Centrul vasomotor, provocând hipotensiune;
4. Centrul termoreglator – scade temperatura corpului;
5. Centrul tussiv al trunchiului cerebral, se inhibă reflexul tusei;
6. La unele persoane centrul vomei;
7. Reflexele polisinaptice.

Morfina excită:

1. Centrii hipotalamusului, responsabili de emoție (provoacă euforie);
2. Centrii nervului oculomotor (mioză, intensificarea secreției hormonului antidiuretic și micșorarea diurezei);
3. Centrul nervului vag (provoacă bradicardie);
4. Zona hemoreceptoare (trigger zone), situată la fundul ventriculului IV și care stimulează centrul vomitiv;
5. Centrii măduvei spinării, ceea ce duce la creșterea tonusului sfincterilor;
6. Reflexele monosinaptice (genu-cubital).

Morfina acționează asupra receptorilor de opiacee ai organelor cu musculatură netedă, mărand tonusul bronhiilor (favorizează, de asemenea, eliminarea histaminei), intestinului, sfincterului Oddi, căilor biliare, ureterelor (disurie). Scade secreția pancreasului, eliminarea bilei, ca urmare se stopează propulsarea chimului prin intestin, survin constipații.

Indicații. Dureri stabile, cauzate de traume, intervenții chirurgicale, infarct de miocard, tumori maligne, tusea, ce prezintă pericol vital, dispnee exprimată, insuficiență cardiacă, edem pulmonar.

Intoxicația acută cu morfină se manifestă prin:

1. Pierderea cunoștinței, stare stuporoasă;
2. Inhibarea respirației, apariția respirației Cheyne-Stokes, hipoxie exprimată, acidoză tisulară, cianoza pielii și mucoaselor;
3. Inhibiția centrului vasomotor – hipotensiune arterială. Creșterea permeabilității vasculare;
4. Excitarea nervului oculomotor – mioză;
5. Stimularea centrului nervului vag – bradicardie;
6. Hipertonie musculară, bronhospasm, convulsii tonico-clonice;
7. Dereglarea termoreglării, scăderea temperaturii, acidoză.

Tabelul 20

Asistența medicală în intoxicația acută cu morfină

Nr. d/o	Înlăturarea și detoxicarea toxinei	Nr. d/o	Restabilirea funcțiilor vitale ale organismului
1.	Spălătură gastrică repetată cu soluție permanganat de potasiu de 0,02%	1.	Soluție atropină sulfat de 0,1% – 1 ml subcutan
2.	Purgativ salin-sulfat de magneziu, sulfat de sodiu-30,0	2.	Inhalarea oxigenului
3.	Diureză forțată	3.	Analeptice respiratorii: sol. etimizol 1,5%-2,4 ml intramuscular, intravenos de 1-2 ori în zi, ventilarea artificială a plămânilor, 2 ml de cordiamină subcutanat
4.	Administrarea intravenoasă a soluției de hidrocarbonat de sodiu de 4%, glucoză de 5%, clorură de sodiu de 0,9%	4.	Încălzirea corpului
5.	Dializă peritoneală	5	Soluție clorură de tiamină de 5% – 3 ml intramuscular
6.	Soluție nalorfină clorhidrat, soluție naloxonă clorhidrat de 0,04%-1,2 ml intravenos cu repetare peste 10-15 min (însă nu mai mult de 8 ml)		

În cazul apariției dependenței medicamentoase se indică preparatele din grupul agoniştilor – antagoniştilor, antagoniştilor specifici, tranchilizantelor, antidepresantelor, nootropelor, vitaminelor.

Codeina diferă de morfină prin:

1. Inhibarea mai puțin accentuată a centrului respirator;
2. Influența mai atenuată asupra musculaturii intestinelor și proceselor metabolice;
3. Se utilizează în calitate de preparat antitusiv în tusea neproductivă.

Pentru omnopon este caracteristic:

1. Este un preparat neogalenic (o sumă de alcaloizi ai opiului, unde conținutul morfinei constituie 50%);
2. Mai puțin crește tonusul musculaturii netede (conține papaverină);
3. Spre deosebire de morfină, se întrebuințează și în durerile însoțite de spasmul musculaturii netede.

Etilmorfină, după proprietățile farmacologice, este similară morfinei, însă exercită acțiune antitusivă mai pronunțată. Se utilizează în calitate de preparat antitusiv și în oftalmologie: cheratite, infiltrate (posedă acțiune iritantă, care conduce la dezvoltarea analgeziei și ameliorarea circulației limfatice).

Trimeperidina (Promedol[®]), spre deosebire de morfină:

1. Este un preparat sintetic;
2. Manifestă o activitate analgezică mai atenuată;
3. Este mai puțin toxic;
4. Influențează mai puțin centrul trunchiului cerebral;
5. Micșorează tonusul muscular al bronhiilor, colului uterin, ureterelor, generează un spasm mai moderat al mușchilor căilor biliare și intestinului;
6. Intensifică activitatea contractilă a miometrului;
7. Spre deosebire de morfină, se utilizează și în durerile cauzate de spasmul căilor biliare, ureterelor și intestinului.

Particularitățile fentanilului în raport cu morfina:

1. Prezintă un preparat sintetic;
2. Posedă proprietăți analgezice mai accentuate;
3. Este mai toxic;
4. La administrarea intravenoasă acționează mai rapid (peste 1-3 min), însă pe o durată scurtă (20-30 min), iar la administrare intramusculară efectul maximal se instalează peste 3-10 minute;
5. Provoacă inhibiția exprimată a centrului respirator (până la apnee), cauzează rigiditatea musculaturii toracice și a peretelui abdominal.

6. Se indică, de regulă, în caz de neuroleptanalgezie în asociere cu droperidol și în ataractanalgezie în combinație cu sibazonul.

Neuroleptanalgezia se caracterizează prin:

1. Toxicitate mică;
2. Posibilitatea blocării conductibilității impulsurilor nervoase la diferite niveluri ale SNC, asigurând sumarea efectelor analgezice, pe de o parte a analgezicului opioid – fentanilului, pe de altă parte – a neurolepticului droperidol;
3. Spectru larg al acțiunii curative;
4. Reversibilitate și dirijabilitate după anestezie, efect antișoc, efect sedativ.

Ataractanalgezia diferă de neuroleptanalgezie prin utilizarea tranchilizantului sibazon în locul neurolepticului droperidol.

Pentazocina spre deosebire de morfină:

1. Prezintă un preparat sintetic;
2. Cedează după activitatea analgezică și durata de acțiune;
3. Mai rar provoacă dependență medicamentoasă;
4. Inhibă mai moderat respirația;
5. Mai rar se dezvoltă constipații;
6. Contribuie la creșterea tensiunii arteriale și dezvoltarea tahicardiei.

Butorfanolul după proprietățile farmacologice este similar pentazocinei, fiind de 3-5 ori mai activ decât morfina. Mărește tensiunea în artera pulmonară și accelerează lucrul cordului, datorită cărui fapt nu se recomandă în infarct de miocard. Respirația se inhibă într-o măsură mai mică, decât în cazul morfinei, mai rar provoacă dependență medicamentoasă. Se administrează intravenos sau intramuscular, uneori intranazal (peste 3-4 ore).

Piritramida (*Dipidolor[®]*), analgezic opiaceu cu durată scurtă de acțiune, administrat în caz de dureri de diversă origine, îndeosebi, în intervențiile chirurgicale. Poate fi utilizat pentru neuroleptanalgezie, ataractanalgezie.

Tilidina (*Valoron[®]*), derivatul acidului carbonic, se indică per os sub formă de picături (exercită acțiune rapidă), sau sub formă de supozitoare și injecții în caz de dureri cauzate de traume, intervenții chirurgicale, combustii, tumori, infarct de miocard.

Dimenoxadolul clorhidrat (*Estocină[®]*) are o structură similară cu M-colino-blocantele (derivatul acidului etoxiacetic). Manifestă activitate analgezică, antitusivă și moderat antiinflamatorie. După efectul analgezic este mai puțin activă decât morfina și promedolul.

În calitate de antagoniști ai analgezicelor opiacee se indică parenteral naloxonul și peroral – naltrexonul.

În caz de intoxicație se poate administra agonist-antagonistul **Nalorfina clorhidrat**, care combate inhibarea centrului respirator, bradicardia, voma, spasmul sfincterelor sistemului digestiv. Totuși, nalorfina manifestă activitate analgezică inferioară morfinei, inhibă moderat respirația, scade frecvența contracțiilor cardiace, îngustează pupila (mioză). În calitate de preparat analgezic, nalorfina nu se indică din cauza acțiunii psihozomimetice, apariției năusei și vomei.

Tramadolul (*Amadol^R*, *Mabron^R*) este un analgezic cu activitate mixtă (opioidă + neopioidă). El interacționează cu receptorii de opiacee, influențând activitatea sistemului monoaminergic, care participă la reglarea conductibilității impulsurilor nervoase. Componentul neopioid al efectului analgezic, posibil, ține de recaptarea neuronală a serotoninei și noradrenalinei. Exerciță activitate analgezică moderată, practic nu provoacă dependență medicamentoasă. Asigură efect analgezic durabil, până la 9 ore, nu dereglează circulația sanguină, poate induce voma.

Ketorolacul (*Ketanov^R*) este un preparat cu acțiune predominant analgezică, dar manifestă și efect antipiretic și antiinflamator. Se utilizează în tratamentul de scurtă durată a durerii.

Tabelul 21

Preparatele analgezice opiacee

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Formă de prezentare	Modul de administrare
1.	Morfină Morphinum	Comprimate a câte 0,01 g Fiole de 1% – 1 ml	Peroral și subcutanat câte 0,01 g
2.	Fentanil Phentanilum	Fiole de 0,005% – 2 și 5 ml	Intramuscular, intravenos câte 0,00005 – 0,0001 g (1-2 ml)
3.	Piritramidă Piritramidum	Fiole de 2 ml	Intramuscular câte 7,5-15 mg (1-2 ml)
4.	Pentazocină Pentazocinum	Fiole de 3% – 1 și 2 ml	Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,03 g (1 ml)
5.	Butarfanol Butorphanolum	Fiole de 0,2% – 1 ml	Intramuscular câte 2 mg, intravenos câte 1 mg, fiecare 3-4 ore.
6.	Tramadol Tramadolum	Capsule, comprimate a câte 50 mg; picături buvabile în flacoane – 10 ml; fiole 1-2 ml; supozitoare rectale	Peroral câte 50 mg sau 20 picături; subcutanat, intramuscular, intravenos câte 50-100 mg; rectal câte 100 mg
7.	Ketorolac Ketorolacum	Comprimate a câte 10 mg; fiole de 3% – 1 ml	Peroral câte 0,01 g de 3 ori în zi; intramuscular câte 0,01-0,03 g

5.6.2. Analgezice nestupefiantе (preparate antiinflamatoare nesteroidiene)

Reprezintă o clasă de medicamente, eterogenă din punct de vedere structural, care asociază efecte analgezic, antipiretic și antiinflamator. Mecanismul acțiunii antiinflamatorii este redat în capitolul XIV „Antiinflamatoarele”.

Preparatele din acest grup sunt denumite antiinflamatoare nesteroidiene pentru a le deosebi de glucocorticoizi.

Caracteristica comparativă cu analgezicele opiacee:

1. Efectul analgezic este mai puțin exprimat (mai frecvent se indică în cefalee, dureri dentare, mialgii);
2. Manifestă efect analgezic, antiinflamator, antipiretic;
3. Nu provoacă dependență medicamentoasă, euforie, abstinență, nu inhibă centrul respirator.

Clasificarea analgezicelor nestupefiantе după structura chimică:

1. *Derivații de acid salicilic:* acid acetilsalicilic (Aspirină[®]), salicilamidă (Algamon[®], Salamid[®]), salicilat de metil, colină salicilat (Sahol[®]), acetilsalicilat de lizină (Acelysin[®], Aspisol[®]), diflunisal (Dolobid[®]), Alka – Seltzer[®];
2. *Derivații de pirazon:* metamizol (Analgină[®]), fenilbutazon (Butadion[®]), Spasmalgon[®], Anapirină[®], Reopirină[®];
3. *Derivații de anilină:* paracetamol (Panadol[®], Efferalgan[®]);
4. *Derivații de indol:* indometacin (Metindol[®]), sulindac (Clinoril[®]);
5. *Derivații de acid fenilacetic:* diclofenac, ketorolac;
6. *Derivații de acid fenamic:* acid mefenamic (Ponstel[®], Tanston[®]), acid flufenamic (Arlet[®]);
7. *Derivații de acid propionic:* ibuprofen (Brufen[®]), naproxen (Daprox entero[®]), ketoprofen (Ketonal[®]), acid tiaprofenic (Surgam[®]);
8. *Derivații de acid oxamic:* piroxicam (Diclofen[®], Erazon[®]), tenoxicam (Artrocam[®], Tilcotil[®]), meloxicam (Movalis[®]);
9. *Diverse:* acid niflumic (Donalgină[®]), dimexid, azapropazon (Prolixan[®]), bișofit, glucosamină (Donma[®]), nimesulid (Mesulid[®], Nimesil[®]), amizon.

Efectul analgezic al analgezicelor neopiacee se manifestă prin dureri musculare (mialgii), dureri în articulații (atralgii), dureri la nivelul nervilor (neuralgii), cefalee și dureri dentare.

Mecanismul efectului analgezic constă din 2 componente:

1. Componentul periferic:

- a) analgezicele neopiacee dereglează sinteza, eliberarea și stimularea mediatorilor algici (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei, kininelor);
 - b) reduce activitatea enzimelor fibrinolitice (fibrinolizinei, proteazelor).
- 2. Componentul central** acționează asupra tuberozităților (protuberanțelor) talamice, măbind pragul lor de excitabilitate, împiedică conducerea impulsurilor dureroase spre căile aferente.

Mecanismul efectului antipiretic este, de regulă, determinat de intensificarea procesului de termoliză prin intermediul dilatării vaselor cutanate și intensificării transpirației ca urmare a inhibiției formării prostaglandinei E_2 (PGE_2) și restabilirii activității neuronilor structurilor termoreglatoare cerebrale.

Mecanismul efectului antiinflamator al antiinflamatoarelor nesteroidiene este determinat de următoarele proprietăți ale acestora:

- 1) inhibă activitatea ciclooxygenazei, reducând astfel formarea prostaglandinelor, endoperoxizilor, radicalilor liberi ai oxigenului cu inhibarea peroxidării lipidelor;
- 2) inactivează histidindecarboxilaza, triptofandecarboxilaza și alte enzime, și reduce acțiunea histaminei, serotoninei și altor substanțe biogene (mediatorii inflamației);
- 3) stabilizează membranele lizozomale, diminuează eliminarea enzimelor (proteazelor), inhibă reacția celulară în contextul iritației flogogene, suprimă formarea complexului antigen-anticorp;
- 4) reduce formarea de ATP și asigurarea energetică a proceselor biochimice cu rol în inflamație (măbind permeabilitatea vasculară și migrația leucocitelor);
- 5) împiedică denaturarea proteinelor și exercitarea activității anticomplementare;
- 6) inhibă activitatea fosfodiesterazei, majorează concentrația de AMPc intracelular;
- 7) suprimă influența PGE_2 asupra imunității celulare (asupra proliferării limfocitelor-T, activității chilerilor naturali, sensibilității receptorilor la limfocitele-T);
- 8) micșorează permeabilitatea capilarelor, diminuează activitatea hialuronidazei;
- 9) exercită acțiune antiproliferativă, care constă în reducerea formării granuloamelor ca urmare a diminuării activității serotoninei, bradikininei din focarul inflamator, ce stimulează mitoză fibroblaștilor. Ca urmare, se reduce formarea de mucopolizaharide și se previne dezorganizarea țesutului conjunctiv;
- 10) stimulează sinteza glucocorticoizilor.

Substanțe medicamentoase cu acțiune asupra funcției organelor și sistemelor efectoare

Capitolul VI. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI RESPIRATOR

Tratamentul medicamentos al maladiilor bronho-pulmonare se plasează pe unul din locurile de frunte în practica clinică și de ambulator. Această terapie, de regulă, poartă un caracter complex și include utilizarea multor preparate, descrise în alte capitole ale manualului. În acest compartiment va fi expusă doar farmacologia preparatelor medicamentoase cu acțiune preponderentă asupra funcției aparatului respirator.

Clasificarea preparatelor medicamentoase cu acțiune asupra sistemului respirator

1. Analepticele respiratorii;
2. Antitusivele;
3. Expectorantele;
4. Substanțele medicamentoase utilizate în astmul bronșic;
5. Substanțele medicamentoase utilizate în edemul pulmonar.

6.1. Analepticele respiratorii

Reprezentanții acestei clase stimulează centrii respiratori și cardiovasculari, determinând creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii și a valorilor presiunii sanguine. Acțiunea acestora nu se limitează la structurile medulare și bulbare, vizând și alte etaje ale sistemului nervos central. Astfel, stimularea cortexului motor declanșează convulsii tonico-clonice, analepticele bulbare fiind utilizate în domeniul experimental pentru testarea eficienței medicamentelor anticonvulsivante.

Una din cele mai primejdioase stări clinice este inhibiția subită a respirației sau apneea, care pot surveni ca urmare a intoxicației cu barbiturice, supradozării analgezicelor opiacee, asfixiei noi-născuților, lipotemiei, insuficienței cardiace ș.a.

Analepticele respiratorii pot fi divizate în următoarele grupe:

1. *Preparate cu acțiune directă (centrală):* etimizol, niketamid (Cordiamină[®]), camfor, sulfocamfocaină, Pentetrazol (Corazol[®]), bemegrid.
2. *Preparate cu acțiune reflectorie:* cititon, lobelină, carbogen.

În compartimentul dat vor fi descrise numai medicamentele din primul grup, cele din al doilea grup au fost descrise în compartimentul **4.1. Colinomimeticele.**

Unul din preparatele de bază cu acțiunea asupra centrului respirator este **Etimizolul.**

Mecanismul de acțiune al etimizolului este determinat de influența inhibitoare asupra fosfodiesterazei și acumularea AMP-lui ciclic în țesuturi.

Farmacodinamia. Efectele principale ale etimizolului sunt:

1. Stimularea centrului respirator (accelerarea și aprofundarea respirației);
2. Influență tranchilizantă asupra scoarței cerebrale (spre deosebire de alte preparate, reduce pericolul reacțiilor convulsive);
3. Stimularea funcției adrenocorticotrope a hipofizei, mărirea nivelului corticosteroizilor în sânge, ceea ce determină efectele: antiinflamator, antialergic, imunomodulator, bronholitic (cauzat de acțiunea spasmolitică directă);
4. Sporirea sintezei de surfactant pulmonar, care contribuie la revenirea stării inițiale a alveolelor și menținerea acestora;
5. Capacitatea moderată de a mări tonusul musculaturii cordului, musculaturii striate, de a dilata vasele coronariene, de a micșora agregția trombocitelor.

Indicații:

1. Intoxicație cu preparate anestezice și analgezice;
2. În timpul sau după complicațiile narcozei în clinica chirurgicală;
3. Atelectazie pulmonară și alte stări însoțite de hipoventilație pulmonară;
4. Asfixie și stări de postasfixie la nou-născuți;
5. Artrite și poliartrite;
6. Unele forme de astm bronșic.

Contraindicații: Excitație respiratorie și psihică.

Reacții adverse: Nauze, fenomene dispeptice, neliniște, vertij, dereglarea somnului.

Camforul se obține din laur de camforă sau pe cale sintetică din ulei de brad alb. Este unul din preparatele analeptice de bază.

Mecanismul de acțiune și efectele principale:

1. Stimulează direct și reflector centrul respirator și vasomotor (excită receptori pielii și zonei sinocarotidiene), accelerează și aprofundează respirația, poate mări tensiunea arterială;
2. Mărește contractibilitatea miocardului (ameliorează procesele metabolice, sporește sensibilitatea față de influențele simpatice);
3. Ameliorează circulația coronariană și microcirculația, mărește tonusul vaselor periferice;
4. Stimulează sinteza interferonului (acțiune antivirală);

5. Manifestă efect expectorant, fiind eliminat prin căile respiratorii, exercită acțiune benefică asupra ventilației alveolare, circulației pulmonare;
6. Posedă efect antiseptic;
7. În cazul administrării topice exercită acțiune iritantă, revulsivă și antimicrobiană.

Indicații:

1. Insuficiență cardiacă acută și cronică (în tratament complex);
2. Colaps;
3. Abolirea respirației în caz de pneumonie și alte maladii infecțioase;
4. Intoxicație cu preparate narcotice și hipnotice, supradozarea cu glicozide cardiace;
5. Topic pentru fricționări în caz de artrite, reumatism.

Reacții adverse. Infiltrație pe locul administrării, reacții alergice.

Sulfocamfocaina, spre deosebire de camforă, este solubilă în apă, poate fi administrată intravenos și intramuscular (luând în considerare prezența novocainei, e necesar de controlat sensibilitatea individuală față de ea).

Cordiamina (derivatul dietilamidei acidului nicotinic) exercită influență directă și reflectorie (stimularea receptorilor zonei sinocarotidiene) asupra centrului respirator și vasomotor. Cordiamina îmbunătățește circulația coronariană, metabolismul miocardului, posedă efect hepatoprotector și antipelagric moderat.

Indicații:

1. Dereglări acute și cronice ale circulației sanguine;
2. Pentru mărirea tonusului vascular și în caz de abolire a respirației la bolnavii cu maladii infecțioase și la reconvalescenți;
3. În caz de colaps acut și asfixie;
4. În stările de șoc survenite în timpul intervențiilor chirurgicale și în perioada postoperatorie;
5. Asfixie a nou-născuților;
6. Intoxicații cu anestezice, hipnotice, analgezice.

Contraindicații. Predispoziție la reacții convulsive.

Efecte adverse. Convulsii.

Bemegridul manifestă influență stimulatorie nemijlocit asupra centrului respirator și vasomotor.

Indicații:

1. În intoxicații cu barbiturice de gravitate ușoară;
2. Pentru abolirea apneei în caz de anestezie cu barbiturice și alte preparate narcotice;
3. Pentru întreruperea anesteziei cu barbiturice și accelerarea trezirii.

Contraindicații. Excitație psihomotorie, intoxicații grave cu barbiturice.

Efecte adverse. Greață, vomă, fasciculații musculare, convulsii.

În prezent, analepticele respiratorii se utilizează rar, deoarece, în primul rând, măresc esențial necesitatea creierului în oxigen, neasigurând normalizarea respirației și a circulației sanguine. În al doilea rând, ca urmare a acțiunii neselective a acestor preparate asupra centrilor nervoși și capacității lor de a stimula centrul motori ai scoarței cerebrale, pot provoca convulsii.

Astfel, analepticele respiratorii sunt contraindicate în intoxicații cu toxinele ce provoacă convulsii, de asemenea cu substanțele ce excită SNC și în caz de meningită, tetanos, crize epileptice în antecedente.

6.2. Antitusivele

Tusea este un act reflector de protecție și de autocurățare a căilor respiratorii de substanțe excitante pătrunse din exterior și de produsele formate endogen (puroi, mucus, sânge etc.). Tusea îndelungată și frecventă exercită influență nefastă asupra organismului. Creșterea sistematică în caz de tuse a presiunii intratoracice și intrabronșice în caz de tuse conduce la formarea treptată a emfizemului pulmonar și la sporirea rezistenței vasculare periferice inducând astfel dezvoltarea insuficienței cardio-pulmonare.

Deosebim tuse uscată și umedă, productivă și neproductivă. Tusea este productivă atunci când este folositoare și este însoțită de eliminarea secretului, exsudatului, transudatului și a agenților pătrunși din mediul extern. Tusea uscată, chinuitoare, de altfel nefolositoare, se numește neproductivă. Tusea productivă prezintă un mecanism protector și nu este necesar să fie inhibată, spre deosebire de cea neproductivă. Însă dacă aceasta este cauzată de formarea unui secret vâscos, dificil de expectorat, ea trebuie transformată în tuse productivă.

Inhibarea tusei este asigurată de preparatele antitusive.

Clasificarea preparatelor antitusive după mecanismul de acțiune

1. Preparat cu acțiune centrală:

- ❑ *Antitusive opiacee*: codeina (Codalin[®]), etilmorfina clorhidrat;
- ❑ *Antitusive nestupefiante*: dextrometorfan (Tussină[®]), oxeladină (Tusuprex[®]), glaucină (Glauvent[®], Tusidil[®]).

2. Preparat cu acțiune periferică: prenoxidiazină (Libexin[®]).

3. Preparat cu acțiune mixtă: butamirat citrat (Stoptussină[®]), Bronhobru[®], Bronholitină[®].

Preparatele cu acțiune centrală inhibă centrul tusei situat în regiunea trunchiului cerebral, deci și centrul respirator. Preparatul de bază din acest grup este **codeina**, un alcaloid de opiu foarte apropiat de morfină, doar care spre deosebire de morfină, manifestă efect analgezic și psihotrop redus. Codeina stimulează

sistemul parasimpatic (mioză, bradicardie, uscăciunea mucoaselor și creșterea viscozității sputei), inhibă peristaltismul intestinal (efect antidiareic și constipant). Dezavantajul principal al codeinei și altor antitusive opiacee prezintă pericolul dezvoltării dependenței psihice și fizice.

Antitusivele nestupefiant, spre deosebire de cele opiacee, inhibă direct și selectiv centrul tusei. În doze terapeutice nu inhibă centrul respirator și nu provoacă constipație, nici dependență.

Antitusiv cu acțiune periferică este **prenoxdiazina** (*Libexin^R*). Mecanismul efectului antitusiv este complex și include: a) acțiune anestezică locală; b) acțiune spasmolitică la nivelul bronhiilor; c) acțiunea N-colinolitică asupra receptorilor aferenți ai bronhiilor și pulmonilor. Preparatul este bine tolerat atât de adulți, cât și de copii, deoarece nu provoacă efecte indeziderabile caracteristice pentru antitusivele cu acțiune centrală. În procesul administrării libexinei, se va evita mestecarea ei, întrucât poate surveni analgezia mucoasei cavității bucale.

Antitusivele cu acțiune mixtă prezintă proprietăți antitusive, expectorante, bronholitice moderate și antiinflamatoare. Ca urmare tusea devine mai productivă și mai puțin frecventă. În doze terapeutice preparatele din grupul nominalizat nu provoacă efecte adverse.

Tabelul 25

Caracteristica comparativă a preparatelor antitusive de bază

Denumirea preparatului	Inhibiția centrului de tuse	Inhibiția centrului respirator	Dependență	Constipații	Anestezia căilor respiratorii
Codeină	+	+	+	+	-
Oxeladină	+	-	-	-	-
Glaucină	+	-	-	-	-
Prenoxdiazină (Libexină)	-	-	-	-	+

NOTĂ: „+” – prezența efectului; „-” – lipsa efectului.

6.3. Expectorantele și mucoliticele

Sputa prezintă un secret patologic din căile respiratorii generat de afectarea mucoasei de către factori infecțioși și fizico-chimici. Drept sursă de formare a secretului traheobronșic sunt glandele bronșice, celulele caliciforme, epiteliul bronhiolilor terminale și alveolelor.

Preparate expectorante și mucolitice sunt substanțele medicamentoase care micșorează vâscozitatea sputei și facilitează eliminarea ei (mucus, secretul glandelor bronșice) din căile respiratorii.

Clasificarea preparatelor expectorante și mucolitice după mecanismul de acțiune:

1. Preparate expectorante:

- *cu acțiune directă:* rădăcină de nalbă-mare, frunză-de-podbal, mucaltină, pertusină, guaifenezină, ioduri și bromuri de sodiu și potasiu, uleiuri eterice (de anis, de eucalipt);
- *cu acțiune reflectorie:* iarba de termopsis, terpinhidrat, licorina clorhidrat

2. Preparate mucolitice: acetilcisteină, bromhexină (Flegamin^R), carbocisteină, mesnim (Mistabron^R), ambroxol (Lasolvan^R), enzime proteolitice (tripsina, chimotripsina).

3. Preparate combinate: Bronhicum^R, Doctor MOM^R, Solutan^R, Trisolvin^R, Bronholitină^R, Bronhosan^R.

Divizarea preparatelor medicamentoase în expectorante și mucolitice poartă un caracter condițional, întrucât orice metodă de fluidificare a sputei contribuie la expectorarea ei.

Expectorante cu acțiune directă

Efectul curativ al acestor preparate este determinat de influența lor directă asupra glandelor bronșice, intensificând activitatea lor. Se consideră, că polizaharidele vegetale se absorb în sânge, parțial se elimină prin glandele bronșice și concomitent cu efectul expectorant exercită efect astrigent și antiinflamator.

Expectorante cu acțiune reflectorie

Mecanismul acțiunii lor este determinat de excitația mucoasei stomacului, trecerea excitației în centrii nervilor parasimpatici din trunchiul cerebral care stimulează reflector contracțiile musculaturii bronhiilor, secreția și expectorarea sputei. În doze mari preparatele din grupa menționată provoacă vomă, ca urmare a excitării centrilor vagusului, o porțiune a centrului de vomă.

Expectorantele cu acțiune reflectorie, ca și cele din grupul precedent, pot fi eficiente doar în debutul afecțiunilor respiratorii acute, însoțite de un secret mucos discret. Nausea exprimată și voma prezintă manifestările supradozării acestor medicamente. Ele sunt contraindicate în afecțiunile gastrice și duodenale, în caz de predispoziție la bronhospasm, în caz de sarcină etc.

Mucoliticele sunt substanțele medicamentoase, care fiind eliminate prin mucoasa bronhiilor, lichefiază mucusul bronșic, favorizând expectorarea lui. Preparatele mucolitice modifică proprietățile fizico-chimice ale mucusului bronșic. Ele sunt capabile să dizolve mucina – mucus vâscos format de glandele bronșice, care conține mucopolizaharide, glucoproteide și acizi sialici. Sialoglicoproteidele asigură viscozitatea sputei.

Acetilcisteina, bromhexina și alte preparate mucolitice scindează legăturile disulfidice ale mucoproteidelor și provoacă depolimerizarea sialoglicoproteidelor. Ca urmare, se lichefiază sputa și se facilitează expectorația. Preparatele combinate manifestă proprietăți expectorante, mucolitice, antitusive și bronholitice.

Expectorantele și mucoliticele se indică în tratamentul infecțiilor respiratorii acute, traheitelor, bronșitelor, bronșectaziei.

6.4. Medicația antiasmatică

Bronhospasmul prezintă stenoza bronhiolilor și bronhiilor, survenită ca urmare a excitației fibrelor nervilor vagi, intoxicației cu colinomimetice, inhibitori ai colinesterazei, reacțiilor alergice (astm bronșic). Pentru combaterea bronhospasmului se utilizează preparatele bronhodilatatoare și antiasmatică. În unele conjuncturi, spasmul bronșic poate fi cupat de medicamentele din alte grupe (antibiotice și chimioterapice, antiinflamatoare, antihistaminice, expectorante, corticosteroizi etc.).

În terapia astmatică sunt utilizate trei grupe de bronhodilatatoare:

1. Adrenomimetice:

- a) $\beta_1 + \beta_2$ *adrenomimetice*: orciprenalină sulfat, izoprenalină clorhidrat (Izadrină^R);
- b) β_2 - *adrenomimetice*: salbutamol, clenbuterol, fenoterol, terbutalină;
- c) $\alpha + \beta$ *adrenomimetice*: epinefrină (Adrenalină hidrotartrat^R);

2. M-colinoblocante: ipratropium bromură (Atrovent^R), oxitropiu (Ventilat^R).

3. Preparate care inhibă degranularea mastocitelor sau formarea mediatorilor alergici:

- a) *inhibitori ai fosfodiesterazei*: teofilină (Asmafil^R), aminofilină (Eufilină^R), cromoglicatul disodic (Intal^R), ketotifen (Zaditen^R).
- b) *glucocorticoizi inhalatorii*: beclametason (Becotid^R), flunisolid (Inhacort^R).

Bronhodilatatoarele adrenomimetice

Reprezentanții acestei clase induc relaxarea musculaturii netede bronșice prin stimularea receptorilor β_2 adrenergici. Mecanismul efectului bronhodilatator, produs de adrenomimetice, este determinat de stimularea adenilatciclazei, creșterea AMPc, care activează la rândul său, diferite proteinkinaze, realizând relaxarea musculaturii bronșice.

Unul din agenții adrenomimetici, utilizați ca bronhodilatatoare, este **epinefrina** (Adrenalina^R).

Adrenalina generează efect bronhodilatator marcat și rapid instalat. Este utilă în crizele de astm bronșic, însă poate provoca efecte adverse, apărute în

urma stimulării receptorilor β_1 , ce vizează cordul: tahicardie, aritmii, angor pectoral.

Izoprenalina clorhidrat (*Izadrina^R*) este un β -adrenomimetic neselectiv. Efectul bronhodilatator este marcat și se instalează rapid (5 minute). Similar adrenalinei, izadrina poate prezenta efecte adverse cardiace: tahicardii, aritmii.

β_2 -adrenomimeticele reprezintă un grup de medicamente cu acțiune selectivă asupra receptorilor adrenergici β_2 , fiind eficiente în administrarea orală sau inhalatorie, asigurând un efect bronhodilatator de lungă durată (3-4 ore). Efectele adverse cardiace lipsesc sau sunt atenuate. Administrarea inhalatorie este mai preferată căii orale sau parenterale, deoarece efectul bronhodilatator este mai intens, iar efectele sistemice sunt reduse.

Utilizarea îndelungată a preparatelor β -adrenomimetice creează însă o dificultate, care constă în diminuarea treptată a reactivității β_2 -adrenoreceptorilor și, ca urmare, atenuarea efectului curativ. Cauza acestui fenomen este necunoscută și, posibil, poartă un caracter funcțional, întrucât suspendarea β -adrenomimeticului restabilește treptat eficacitatea lui. Administrarea α -adrenoblocantelor în cazul dat exercită efect terapeutic și readuce la normă sensibilitatea bolnavului față de β_2 -adrenomimetice. O altă cale de lichidare a refractilității bolnavului față de adrenomimetice prezintă trecerea temporală la tratamentul cu preparate muscarinolitice.

Bronhodilatatoare M-colinoblocante

Antagoniștii colinergici de tip muscarinic inhibă competitiv efectul bronhoconstrictor al acetilcolinei eliberate la nivelul terminațiilor fibrelor vagale. Actualmente utilizarea M-colinoliticele de prima generație (atropină, platifilină) este limitată ca urmare a duratei scurte de acțiune, tendinței de a mări viscozitatea sputei și multor altor reacții adverse (xerostomie, dereglări de acomodare, tahicardie, etc.).

În prezent se produc compuși sintetici cu acțiune muscarinolică mai selectivă: **ipratropiu bromid** și **oxitropiu**. Eficiența lor este condiționată de lipsa reacțiilor indezirabile atropinice și producerea unei bronhodilații îndelungate (inhalator – 6-7 ore).

Bronhodilatatoarele metilxantinice

În practica pulmonologică se întrebuințează pe larg inhibitorii fosfodiesterazei, dintre care cel mai marcat efect bronhodilatator îl manifestă derivații metilxantini (**teofilina** și derivatul ei **aminofinilina**).

Mecanismul efectului bronhodilatator al derivaților metilxantini rămâne încă incert, fiind propuse mai multe variante:

- inhibiția fosfodiesterazei cu creșterea consecutivă a concentrației de AMPc;
- blocarea receptorilor adenozinici. Adenozina realizează contracția musculaturii bronșice și stimulează eliberarea de histamină, factor bronhoconstrictor;
- inhibiția transportului ionilor de calciu prin membranele celulare.

La nivel extrapulmonar derivații metilxantinici manifestă efect vasodilatator periferic moderat (dilată vasele coronare, encefalice și renale), efect diuretic moderat. Inhibă agregarea plachetară, stimulează centrul respirator, măresc forța și frecvența contracțiilor cardiace.

Inhibitori ai degranulării mastocitare

Cromoglicatul disodic (*Intal^R*) este un derivat de tip cromonă, utilizat profilactic în procesele alergice, inclusiv în astmul bronșic și rinita alergică. Preparatul nu exercită efect intrinsec, antihistaminic, antiinflamator sau bronhodilatator. Se consideră, că efectul antialergic se datorează stabilizării membranei mastocitelor prin blocarea canalelor de calciu, stoparea degranulării lor și implicit a eliminării mediatorilor alergici (histamină, acetilcolină, serotonină, leucotriene ș.a.).

Cromoglicatul de sodiu este considerat ca agent profilactic de prima elecție, în special în astm cronic rezistent la alte bronhodilatatoare. Se administrează sub forma de pulbere sau aerosol. Eficiența tratamentului se evaluează după cel puțin 4 săptămâni de utilizare. Deși este bine tolerat, cromoglicatul poate genera efecte adverse cu caracter tranzitoriu. Pulberea poate fi iritantă local, cu apariția bronhospasmului, tusei și congestiei nazale. Mai pot apărea: cefalee, vertij, greață, vomă și rareori – reacții de hipersensibilitate (prurit, urticarie, agravarea astmului, edem laringian, anafilaxie).

Ketotifenul, la fel ca și cromoglicatul disodic, stabilizează membrana mastocitelor. Suplimentar, ketotifenul induce efecte similare cu antihistaminicele. În tratamentul cu Ketotifen pot apărea o serie de efecte adverse: amețeli, cefalee, oboseală, uscăciune a gurii, creștere ponderală.

În cazul ineficienței bronholiticelor și cromoglicatului sodic, precum și în formele severe de astm bronșic se utilizează glucocorticoizi inhalatorii.

Beclometasonul și **flunisolidul** posedă acțiune antiinflamatoare, antialergică și antiexsudativă la nivelul căilor respiratorii, reduc superreactivitatea bronhiilor și ameliorează funcțiile respiratorii. În doze terapeutice nu manifestă efecte sistemice.

Astfel, farmacoterapia astmului bronșic este complexă. Utilizarea combinată (asociată sau succesivă) asigură efect bronhodilatator și spasmolitic salutar, datorită sinergismului reciproc al preparatelor din grupele menționate.

6.5. Preparate medicamentoase utilizate în edemul pulmonar

Edemul pulmonar prezintă un sindrom clinic al insuficienței pulmonare acute, determinată de edemul țesutului pulmonar. Se dezvoltă ca urmare a insuficienței cardiace acute ventriculare stângi, în afecțiunile pulmonare cu substanțe chimice, în maladii infecțioase, renale, hepatice, în edem cerebral etc. Din aceste considerente, tratamentul etiotrop al edemului pulmonar se va efectua în concordanță cu factorul declanșator al patologiei în cauză. Cu toate acestea, principiile tratamentului edemului pulmonar sunt îndreptate spre anihilarea următorilor factori patogenetici de bază:

- 1) micșorarea presiunii în capilarele pulmonare;
- 2) combaterea dereglărilor metabolismului gazos;
- 3) reducerea permeabilității barierei hemato-alveolare.

În scopul micșorării presiunii în circuitul mic se utilizează următoarele grupe farmacologice:

- ❑ **ganglioblocante:** trepirium iodură (Higroniu^R), azametoniu bromură (Pentamină^R), hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu^R);
- ❑ **vasodilatatoare musculotrope:** nitropurseat de sodiu, nitroglicerină, izosorbid dinitrat;
- ❑ **α – adrenoblocante:** fentolamină;
- ❑ **doze mici de neuroleptice:** clorpromazină (Aminazină^R), prometazină clorhidrat (Diprazină^R);
- ❑ **diuretice deshidratante:** mannitul și ureea, **diuretice active cu acțiune rapidă:** furosemid, acid etacrinic.

În tratamentul edemului pulmonar sunt eficiente analgezicele opiacee (*morfina*, *fentanil*), care dilată arterele și venele periferice, micșorând astfel presarcina. Are loc redistribuirea sângelui în circuitul mic.

Pentru combaterea dereglărilor metabolismului gazos în caz de edem pulmonar se folosesc remediile antispumă (*etanol* și *antifomsilan*).

Edemul pulmonar este însoțit de formarea spumei în alveole cu apariția hipoxiei pronunțate, care necesită ajutor de urgență. Remediile antispumă micșorează tensiunea superficială a bulelor de spumă, transformând-o în lichid, ceea ce mărește suprafața respiratorie a alveolelor. Vaporii de alcool etilic cu oxigen se inspiră prin cateter nazal sau mască. Inconvenientul alcoolului etilic în cazul dat prezintă acțiunea lui iritantă asupra mucoasei căilor respiratorii. Antifomsilanul, spre deosebire de alcoolul etilic, exercită un efect mai rapid și, fiind administrat sub formă de soluție alcoolică cu oxigen prin inhalație, nu provoacă iritație.

Micșorarea permeabilității barierei hemato-alveolare se realizează prin administrarea intravenoasă a preparatelor antihistaminice (*prometazină*) și a

glucocorticoizilor (*hidrocortizon, prednisolon și dexametazon*), care manifestă efecte antiinflamator și antidepresiv. Preparatele în cauză sunt eficiente numai la etapa inițială de formare a edemului și cu scop profilactic.

O metodă universală de tratament a edemului pulmonar este oxigenoterapia.

În anumite cazuri, pentru intensificarea activității cardiace (exclusiv în stenoza mitrală) se utilizează glicozide cardiace: strofantină, digoxină, corglicon.

Tabelul 26

Preparate bronhopulmonare

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1.	Cordiamin Cordiaminum	Fiole a câte 1,2 ml Flacoane a câte 15 ml	Subcutanat, intramuscular câte 1-2 ml de 1-3 ori pe zi; per os câte 15-40 picături de 2-3 ori în zi.
2.	Camforă Camphora	Fiole de 20% 1-2 ml	Subcutanat câte 0,2-1 g (1-2 ml)
3.	Oxeladină Oxeladinum	Comprimate a câte 0,01; 0,02 g Capsule a câte 0,04 g	Per os câte 20 mg de 3-4 ori pe zi.
4.	Libexină Libexinum	Comprimate a câte 0,1 g	Per os câte 0,1g de 3 ori în zi
5.	Iarbă de termopsis Herbae thermopsidis	Infuzie a câte 0,6-180 ml	Per os câte 15 ml (1 lingură) de 3 ori în zi.
6.	Mucaltină Mucaltinum	Comprimate a câte 0,05 g	Per os câte 1-2 ml comprimate
7.	Acetilcisteină Acethylcysteinum	Fiole de 10% – 2 ml Fiole de 20% 5, 10 ml pentru inhalatii	Intramuscular câte 0,1-0,2 g Inhalator câte 0,4-1 g
8.	Bromhexină Bromhexinum	Comprimate a câte 0,008 g	Per os câte 2 comprimate de 3-4 ori în zi.
9.	Teofilină Theophyllinum	Pulbere; supozitorii a câte 0,2 g	Per os și rectal câte 0,4 g de 3 ori în zi
10.	Aminofilină Aminophyllinum	Pulbere, comprimate a câte 0,15 g; fiole de 2,4% – 1 ml (intramuscular)	Per os câte 0,1-0,15 g de 3 ori în zi; intramuscular câte 0,24-0,36 g (1-1,5 ml); intravenos câte 0,12-0,24 g (5-10 ml)

Capitolul VII. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

Afecțiunile aparatului cardiovascular prezintă cauza principală a invalidității și mortalității populației pe scară mondială. Etiopatogenia bolilor sistemului cardiovascular este complicată, multe aspecte rămânând neelucidate, ceea ce face dificil și tratamentul lor. Pentru farmacoterapia maladiilor cardiovasculare se utilizează un șir de preparate farmacologice care se clasifică în felul următor:

I. Preparate ce influențează activitatea cordului:

- 1.1. Tonicardice;
- 1.2. Antiaritmice;
- 1.3. Antianginoase.

II. Preparate utilizate în modificări patologice ale tensiunii arteriale:

- 2.1. Antihipertensive;
- 2.2. Antihipotensive;
- 2.3. Angioprotectoare;
- 2.4. Preparatele care ameliorează circulația.

7.1. Tonicardicele

Tonicardicele (cardiotonice, glicozide cardiotonice, heterozide cardiotonice, digitalice) se numesc substanțele medicamentoase care intensifică forța de contracție a miocardului (efect inotrop pozitiv) și se utilizează, de regulă, în tratamentul insuficienței cardiace.

Clasificarea tonicardicelor

I. Tonicardice directe (*preparate care influențează nemijlocit funcția și metabolismul miocardului*):

- 1.1. Cardiotonice steroidiene (glicozide cardiotonice);
- 1.2. Cardiotonice nesteroidiene.

II. Tonicardice indirecte (*preparate care reduc pre- și postsarcina cardiacă*):

- 2.1. α_1 -adrenoblocante (prazosina etc.);
- 2.2. β_1 - și β_2 -adrenoblocante (atenolol, propranolol etc.);
- 2.3. Vasodilatatoare periferice (nitroprusidul de sodiu etc.);
- 2.4. Blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem ș.a.);

- 2.5. **Diuretice** – cu excepția celor osmotice (diclotiazidă, furosemid, spironolacton ș.a.);
- 2.6. **Inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensiunei (ECA):** captopril, enalapril, Ednit^R ș.a.);
- 2.7. **Blocantele receptorilor angiotensinei II** (losartan, valsartan ș.a.).

Glicozidele cardiotonice

Glicozidele cardiotonice sunt substanțe neazotate de origine vegetală care manifestă efect cardiotonic selectiv. Sunt cunoscute glicozide semisintetice – metilazid, acedoxin, acetat de strofantină. Se utilizează, în principal, pentru redresarea forței de contracție a miocardului în insuficiența cardiacă congestivă de etiologie diferită.

Din punct de vedere chimic, glicozidele cardiace sunt structuri sterolice, la care se atașează un radical glucidic în poziția 3 și un ciclu lactonic nesaturat în poziția 17.

Studierea corelației dintre *structură chimică-efect farmacodinamic* au arătat că prezența ciclului lactonic nesaturat în poziția 17 a nucleului steric este esențială pentru realizarea efectelor specifice. Ceilalți substituenți și, în special, radicalul glucidic din poziția 3, influențează parametrii de ordin farmacocinetic: absorbție, solubilitate, metabolizare. Radicalul glucidic din structura glicozidelor cardiotonice este alcătuit din 1-4 molecule glucidice de tip glucoză, ramnoză, digitoxoză, cimaroză, fructoză.

Cardiotonicele se conțin în mai mult de 15 plante, dar cele mai principale sunt: *Digitalis purpurea*, *ferruginea*, *lanata*; *Strophantus gratus*, *Kombe*; *Convallaria*; *Adonis vernalis*; *Scilla maritima* etc.

În dependență de sursa de obținere, cardiotonicele se clasifică în:

I. Preparate din degețel (*Digitalis*):

- 1.1. *Degețel roșu* (*Digitalis purpurea*) – digitoxină (Carditoxin^R, Digofton^R, Cardigin^R), cordigit, acetildigoxin (Acedoxin^R).
- 1.2. *Degețel lănos* (*Digitalis lanata*) – digoxină (Dilanacin^R, Lanicor^R, Lancorsin^R), lantozid (Celanid^R), medilazid (Bemecor^R, Lanitop^R), lantozid.

II. Preparate din strofant (*Strophantus*):

- 2.1. *Strophantus Kombe* – strofantin K, strofantidină acetat.
- 2.2. *Strophantus Gratus* – strofantin G (Ouabain^R).

III. Preparate din lăcrămioară (*Convallaria majalis*) – corglicon, tinctură de lăcrămioară.

IV. Preparate din ruscuță de primăvară (*Adonis vernalis*) – infuzie din iarbă de ruscuță, adonizid.

V. Preparate din mixandre sălbatice (*Erysimum*) – cardiovalen, ericrozid.

Efectele farmacodinamice și mecanismul realizării lor

Acțiunea benefică a glicozidelor cardiotonice se explică prin modificarea stării funcțional-biochimice în primul rând a aparatelor cardiovascular, excretor și nervos. Pentru digitalice sunt caracteristice următoarele efecte farmacologice:

A) *Efect inotrop pozitiv* (acțiune sistolică). Glicozidele cardiotonice au ca efect principal creșterea forței și frecvenței contracțiilor miocardului, cu ameliorarea randamentului funcției de pompă a cordului. Ca urmare a efectului inotrop pozitiv, crește debitul sistolic și scade cantitatea de sânge rezidual la sfârșitul sistolei, ceea ce duce la scăderea volumului cordului.

Mecanismul manifestării efectului inotrop pozitiv prezintă rezultanta următoarelor acțiuni ale glicozidelor cardiotonice:

- I. Digitalicele măresc conținutul de calciu ionizat în cardiomiocite prin intermediul următoarelor circumstanțe:
 - inhibiția $\text{Na}^+\text{K}^+ - \text{ATP}$ -zei membranare (această enzimă se consideră receptor selectiv pentru tonicardiacalele steroidiene), drept rezultat al interacțiunii cu SH-grupele ATP-azei, scăderea conținutului K^+ intracelular, majorarea nivelului ionilor de Na^+ și activarea metabolismului sodiu-calciu;
 - facilitarea influxului transmembranar de Ca^{2+} și amplificarea eliberării Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic datorită formării complexului digitalicelor cu ionii de calciu și alte componente ale biomembranelor;
 - eliminarea catecolaminelor din depourile labile și activarea mecanismelor AMP-ciclic dependente.
 - II. Modificarea proprietăților fizico-chimice și conformaționale ale proteinelor contractile, intensificarea activității proteinkinazei, ameliorarea fosforilării proteinelor ce facilitează interacțiunea lor cu calciul.
 - III. Eliberarea factorului endogen cu proprietăți biologice active similare digitalicelor.
 - IV. Realizarea acțiunii trofice salutifere a glicozidelor cardiotonice care se manifestă prin readucerea la normă a indicilor metabolismului energetic, plastic, lipidic și electrolitic, micșorarea necesității miocardului în oxigen și consum de energie, stabilizarea permeabilității membranelor lizozomale.
- B) *Efect cronotrop negativ* (acțiune diastolică). Digitalicele măresc durata și amplitudinea diastolei (figura 5). Efectul cronotrop negativ este realizat prin două mecanisme: pe de o parte, digitalicele cresc tonusul vagal, ca urmare a creșterii sensibilității baroreceptorilor sinocarotidieni, a stimulării

vagale centrale și a facilitării transmisiei colinergice la nivelul miocardului, iar pe de altă parte, glicozidele cardiotonice diminuează tonusul simpatic, cu scăderea acțiunii acestei verigi vegetative asupra nodului sinoatrial.

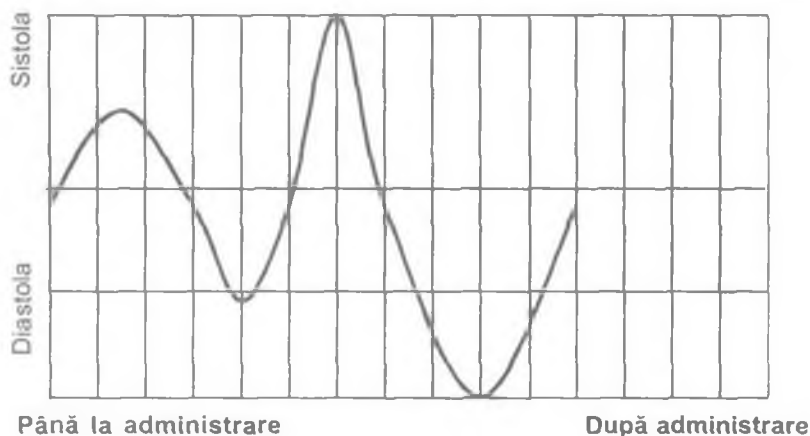


Figura 5. Modificarea sistolei și diastolei la acțiunea glicozidelor cardiotonice
(după V. M. Vinogradov ș.a., 1972).

- C) *Efect dromotrop negativ* (scăderea vitezei de propagare a impulsurilor nervoase prin sistemul conductor al cordului). La nivel atrial acest parametru rămâne practic neschimbat, fiind doar evident la nivelul joncțiunii atrioventriculare. Efectul nominalizat este realizat prin creșterea tonusului vagal și acțiunea deprimantă directă asupra sistemului conductor cardiac.
- D) *Efect tonotrop pozitiv* – creșterea tonusului mușchiului cardiac și micșorarea dimensiunilor cordului dilatat. Se explică prin influența benefică asupra metabolismului miocardului (vezi mecanismul inotrop pozitiv).
- E) *Efect batmotrop pozitiv* – amplificarea excitabilității miocardice. Se datorează perturbărilor ionice induse la nivelul celulei miocardice. În doze toxice glicozidele cardiotonice stimulează activitatea simpatică la nivel central și, indirect, funcția batmotropă. Efectul batmotrop pozitiv poate explica unele efecte adverse de tipul aritmiilor.
- F) *Efectul diuretic*. Glicozidele cardiotonice nu influențează diureza la subiecții normali și nici la cei cu insuficiență cardiacă, fără retenție hidrosalină. De asemenea, ei nu influențează edemele de origine extracelulară. În cazul edemelor cardiace creșterea diurezei este însă, unul din efectele semnificative ale digitalicelor. Efectul diuretic este rezultatul ameliorării funcției

cardiocirculatorii, cu creșterea fluxului sanguin renal. Aceeași ameliorare funcțională determină scăderea hiperaldosteronismului secundar, factor care întreține retenția hidrosalină în insuficiența cardiacă, conform următoarei succesiuni: scăderea debitului sistolic → scăderea stimulării baroreceptorilor → creșterea tonusului simpatic → scăderea fluxului sanguin renal → hipersecreție de renină → producție crescută de angiotensină II → hipersecreție de aldosteron → creșterea reabsorbției renale de sodiu și apă.

E) *Efecte hemodinamice*. La bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, ca urmare a ameliorării performanțelor cardiace și, secundar, a diminuării tonusului simpatic, rezistența periferică și tonusul venos scad, iar fluxul sanguin crește. Efectele digitalicelor asupra valorilor presiunii arteriale în insuficiența cardiacă sunt variabile, ele fiind dependente de efectele cardiace și nu de acțiunea asupra vaselor. Hipertensiunea arterială nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea glicozidelor cardiotonice, bolnavii cu hipertensiune asociată cu insuficiență cardiacă fiind beneficiari ai terapiei digitalice.

Farmacocinetica tonicardiacelor depinde în mare măsură de liposolubilitatea diferitelor substanțe, polaritatea, capacitatea de absorbție, gradul de fixare pe proteinele plasmatică, metabolizare, epurare etc. Caracteristica comparativă a glicozidelor cardiotonice de bază în acest aspect este prezentată în tabelul 27.

Asupra sistemului nervos central glicozidele cardiotonice exercită acțiune sedativă, inhibând $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATP}$ -aza neuronilor. Tonicardiacele steroidiene ameliorează funcția ficatului, aparatului digestiv și altor organe, măresc tonusul musculaturii scheletice și netede.

Indicațiile glicozidelor cardiotonice:

1. Indicația principală a glicozidelor cardiotonice este insuficiența cardiacă congestivă. Opțiunea pentru un anume glicozid și maniera de administrare sunt condiționate de stadiul insuficienței cardiace, patologia asociată, caracteristicile farmacocinetice ale glicozidelor;
2. Fibrilație atrială cu ritm rapid (tahicardie paroxistică);
3. Flutter-ul atrial;
4. În scopul profilaxiei insuficienței cardiace a subiecților cu afecțiuni organice ale cordului înainte de intervenții chirurgicale, stări infecțioase grave etc.

Contraindicațiile administrării glicozidelor cardiotonice se pot grupa în două categorii: absolute și relative.

Contraindicații absolute: intoxicația digitalică, idiosincrazia la digitalice.

Contraindicații relative: stenoza hipertrofică subaortică, blocul atrio-ventricular complet, tahiaritmiile ventriculare, infarctul miocardic acut. În categoria

Tabelul 27

Caracteristica comparativă a glicozidelor cardiotonice

Grupa preparatelor	Proprietăți fizico-chimice	Absorbția în intestin	Conjugarea cu proteinele plasmatice	Bio-transformarea	Cumularea	Excreția	Timpul de latență	Mentținerea efectului
1. Digitoxină, acedoxină, cordigit	Nepolare	Complet	Stabilă	Aproape în întregime în ficat	Pronunțată	Cu bila, urina, fecaliile	2 ore (per os)	2-3 săptămâni și mai mult
2. Digoxină, celanid, medilazid, adonizid, infuzie din iarbă Ruscuță de primăvară, lantozid	Moderat polare	Parțial	Mai puțin stabilă	Parțial în ficat	Moderat pronunțată	Preponderent cu urina, fecaliile	30 min – 2 ore (per os), 5-30 min (la administrare intravenos)	2-7 zile
3. Strofantină, corglicon	Polare	Nu se absoarbe se degradează	Nu se conjugă	Nu se metabolizează	Nu are loc	Cu urina	5-10 min și mai rapid	1-3 zile

contraindicațiilor relative se includ, de asemenea, miocardita acută reumatică, cardiomiopatia cronică obstructivă, cordul pulmonar acut, stenoza mitrală cu ritm sinusual și ventriculul drept eficient, tireotxicoza, hipokaliemia, hipomagneziemia, hipercalcemia etc.

Efecte adverse. Glicozidele cardiotonice se numără printre medicamentele cu indice terapeutic mic. Doza terapeutică se cifrează la 50-60% din doza toxică. Toxicitatea poate să apară chiar la concentrații plasmatice considerate normale. Efectele adverse ale digitalelor se manifestă pe plan digestiv, cardiac, ocular, neurologic și nespecific. Sumarul reacțiilor indizercabile ale tonicardiacelor steroidiene este prezentat în tabelul 28.

Tabelul 28

Efecte adverse ale glicozidelor cardiotonice

Tipul de efecte adverse	Frecvente	Rare
Efecte adverse gastrointestinale	Anorexie, greață, vomă	Dureri abdominale, constipație, diaree, hemoragii
Efecte adverse cardiace	Accentuarea insuficienței cardiace, tahicardie atrială cu bloc a-v, bloc a-v, bradicardie sinusală, tahicardie joncțională neparoxistică, contracții ventriculare premature	Fibrilație atrială, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, bloc sinoatrial, contracții atriale premature
Efecte adverse oculare	Vedere colorată (verde sau galben), cu halouri	Scotoame, micropsie sau macropsie, ambliopie
Efecte adverse neurologice	Fatigabilitate, insomnie, confuzie, vertij, depresie	Nevralgii, convulsii, delir, psihoză
Efecte adverse nespecifice	-	Reacții alergice, idiosincrazie, trombocitopenie, ginecomastie

Reprezentanții

Din punct de vedere farmacodinamic, practic nu există deosebiri între diverși reprezentanți ai clasei glicozidelor cardiotonice, ceea ce nu poate fi spus despre caracteristicile lor farmacocinetice impuse de gradul de liposolubilitate al fiecărui compus.

Digitoxina este un glicozid pur obținut din *Digitalis purpurea*. Datorită liposolubilității marcate, se absoarbe digestiv în proporție de 95-98%. La nivel plasmatic ~ 90% circulă legată de proteine. Este metabolizată hepatic și se elimină predominant pe cale biliară, în proporție de 7% din doza administrată în 24 ore. Timpul de latență este de 30-120 minute, efectul maxim apare la 4-12 ore de la administrare și se menține 2-3 săptămâni după întrerupere.

Digoxina prezintă glicozidul cel mai utilizat la ora actuală. Se absoarbe la nivel digestiv în proporție de 50-60%, sub 30% se leagă de proteinele plasmatice

și se elimină în cea mai mare parte (până la 20%) nemetabolizat, pe cale renală. Latența este de 5-30 minute, efectul maxim apare după 2-5 ore și se menține 2-6 zile după întreruperea administrării.

Strofantina este un glicozid extras din *Strophanthus*. Ne fiind practic liposolubilă, se administrează numai pe cale intravenoasă. Legarea de proteinele plasmatice este practic neglijabilă, iar eliminarea se face pe cale renală în proporție de 40-50% din doza administrată timp de 24 de ore. Efectul apare la 5-10 minute de la administrare, maxim după aproximativ o oră, și dispare după 1-2 zile de la întreruperea administrării.

Tabelul 29

Glicozidele cardiotonice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Digoxin Digoxinum	Comprimate a câte 0,25; capsule a câte 0,15; soluție injectabilă a câte 0,25 mg/ml în fiole de 2 ml	Peroral câte 0,00025 g de 4-5 ori în prima zi, câte 0,00025 g de 1-3 ori în următoarele zile; intravenos câte 1-2 ml cu sol. NaCl 0,9%. Doza de întreținere: 0,00025 g în zi (intravenos-1 ml)
2.	Celanid Celanidum	Comprimate a câte 0,25 g	Doza de saturație la administrarea intravenoasă – 0,002 g (1-2 ml cu sol. NaCl 0,9%); la administrarea perorală – 0,005 g. Doza de întreținere: 0,0004-0,0005 g.
3.	Strofantină K Strophanthinum K	Soluție injectabilă de 0,025% × 1 ml	Doza terapeutică câte 0,0005 g (0,5-1 ml). Doza de întreținere – câte 0,00025 mg (0,5 ml). Intravenos cu sol. NaCl 0,9%.
4.	Corglicon Corglyconum	Soluție injectabilă de 0,06% în fiole 1 ml	Doza terapeutică – câte 0,0006- 0,0012 g (1-2 ml). Doza de întreținere – câte 0,0003-0,0006 g (0,5-1 ml), intravenos cu sol. NaCl 0,9%.

7.2. Antiaritmicele

Aritmiile cardiace reprezintă un grup de patologii de mare complexitate, date fiind mecanismele diferite implicate în generarea lor, localizarea variată la nivelul miocardului și numărul impunător de factori etiologici implicați.

Antiaritmicele sunt preparatele medicamentoase utilizate pentru normalizarea ritmului dereglat al contracțiilor cardiace. Clasificarea actuală a antiaritmicelelor se face în baza mecanismelor de acțiune și efectelor electrofiziologice ale diverșilor reprezentanți ai clasei (tabelul 30).

Tabelul 30

Clasificarea antiaritmicelelor

Clasa de antiaritmice		Antiaritmice	Indicații	Efecte adverse
I. Blocan- te ale canalelor de sodiu	I A	Chinidină Novocainamidă Disopiramidă	Fibrilație atrială, aritmii ventriculare	Aritmii „paradoxe”
	I B	Lidocaină Mexiletină Difenină	Aritmii ventriculare	Tremor, psihoză
	I C	Etacizină Ajmalină Propafenonă	Extrasistole atriale și ventriculare. Tahicardie ventriculară și supraventriculară	Acțiune aritmogenă, scăderea contractibilității miocardului
II. β -blocante adrenergice		Propranolol Pindolol Atenolol Metoprolol	Fibrilație și flutter atrial	Inhibare cardiacă, spasm bronșic
III. Antiaritmice care cresc durata potențialului de acțiune (blocantele canalelor de potasiu)		Sotalol Amiodaronă Bretiliu (Ornid ^R)	Fibrilație și flutter atrial, aritmii ventriculare	Bradicardie pronunțată
IV. Blocante ale canalelor de calciu		Verapamil Diltiazem	Fibrilație și flutter atrial, aritmii AV	Deprimare cardiacă
Antiaritmice neclasificabile		Clorură de potasiu Panangină	Aritmii cauzate de intoxicație acută cu digitale. Aritmii cauzate de hipokaliemie	Inhibarea conductibilității miocardului

Antiaritmicele din clasa I

Antiaritmicele din această clasă includ structuri care contactează direct cu procesul de polarizare a membranei miocardice, blocând influxul rapid de sodiu (faza O) prin efect de tip stabilizare de membrană. Pe plan molecular, rezultatele experimentale sugerează că aceste structuri interacționează cu un receptor situat la nivelul canalului de sodiu, consecința interacțiunii fiind blocarea canalului.

În funcție de modul în care sunt modificate parametrii electrofiziologici, antiaritmicele din clasa I se împart în trei grupe:

Clasa I A: chinidină, procainamidă, disopiramidă;

Clasa I B: lidocaină, mexiletină, difenină;

Clasa I C: ajmalină, propafenonă, etacizină.

Antiaritmicele din clasa I A

Reprezentanții acestei clase acționează preferențial asupra canalelor de sodiu în stare activată, blocând influxul rapid de ioni de sodiu (faza O), cu diminuarea amplitudinii potențialului de acțiune, creșterea duratei sale prin prelungirea repolarizării și creșterea duratei perioadei refractare. Scăderea ratei repolarizării se soldează cu supresia consecutivă a automatismului. Reprezentanții acestei clase acționează preferențial asupra structurilor depolarizate, fiind, deci, mai activi la nivelul zonelor patologice.

În consecință, interacțiunea lor se manifestă mai ales la nivelul centrilor ectopici a căror activitate este abolită suplimentar. Efectul antiaritmice se amplifică și prin aplatizarea fazei 4 a repolarizării. Valoarea potențialului de repaus este scăzută, ceea ce determină diminuarea vitezei și forței de propagare a stimulului, efecte care, asociate cu creșterea duratei perioadei refractare, conduc la instituirea blocului bidirecțional, cu întreruperea fenomenului de reintrare.

Efecte adverse. Cele mai importante dintre ele vizează activitatea cardiacă, apariția lor fiind consecința exagerării acțiunii electrofiziologice a antiaritmiceului la nivelul miocardului. Indiferent de reprezentantul utilizat, au fost raportate aritmii paradoxale de tipul: bloc sinoatrial, bloc atrioventricular, bloc de ramură și aritmii ventriculare.

Antiaritmicele din clasa IA sunt contraindicate la bolnavii cu bloc atrio-ventricular preexistent.

Suprimarea forței de contracție a miocardului este un efect care poate deveni manifest la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, situație care constituie o contraindicație pentru utilizarea antiaritmicelelor de acest tip.

Scăderea valorilor tensionale este consecința vasodilatației și a deprimării forței de contracție a miocardului. Aceste efecte sunt mai pronunțate după administrarea parenterală.

Efectele gastrointestinale, de tip greață, vomă sau diaree, pot să apară mai ales în cazul folosirii chinidinei. Chinidina exacerbează simptomele miasteniei gravis.

În intoxicația chinidinică, tratamentul vizează susținerea funcțiilor vitale și, în primul rând, corectarea disfuncției cardiocirculatorii.

Antiaritmicele din clasa I B

Reprezentanții acestei clase acționează în egală măsură asupra canalelor de sodiu activate și inactivate. Ei scurtează durata potențialului de acțiune și, implicit, a perioadei refractare. Valoarea potențialului de repaus crește, ceea ce explică amplificarea vitezei și forței de propagare a stimulilor rezultați. Acest efect, asociat cu scurtarea duratei perioadei refractare, determină suprimarea blocului anterograd și întreruperea fenomenului de reintrare.

Prin aceste modificări electrofiziologice, reprezentanții clasei sunt eficienți în aritmiile cu depolarizare parțială, așa cum se întâmplă în cazul ischemiei sau intoxicației digitale, precum și în aritmiile ventriculare, și mai puțin eficienți în aritmiile cu polarizare tisulară normală.

Deoarece la doze uzuale aceste antiaritmice nu influențează activitatea nodulului sinoatrial, atriului și joncțiunii atrioventriculare, ele nu sunt utilizate în tratamentul aritmiilor supraventriculare. Dozele mari pot bloca nodulul sinoatrial sau pot induce stop cardiac, în cazul coexistenței unor anomalii ale generării sau conducerii stimulului (infarct miocardic). Deprimarea forței de contracție miocardică este un alt efect comun al reprezentanților clasei.

Antiaritmicele din clasa I C

Din această clasă fac parte: *etacizina*, *propafenona* și *ajmalina*.

Mecanismul de acțiune: reprezentanții clasei sunt blocanți eficienți ai canalelor de sodiu, determinând diminuarea marcată a vitezei și amplitudinii fazei O și scăderea vitezei de conducere în toate structurile cardiace, fără a afecta durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare.

Antiaritmicele din clasa I C se utilizează în tratamentul extrasistolelor atriale și ventriculare, prevenirea și tratamentul crizelor de tahicardie paroxistică supraventriculară și tahicardie ventriculară.

Efecte adverse: efect inotrop negativ, putând decompensa insuficiența cardiacă; bradicardie pronunțată. S-au depistat și efecte adverse de ordin digestiv și neurologic.

Antiaritmicele din clasa II A (β -blocante)

Mecanismul de acțiune: antiaritmicele din această clasă blochează receptorii β -adrenergici de la nivelul cordului. Stimularea β -adrenergică este urmată de creșterea marcată a automatismului nodului sinusal și a țesutului Purkinje, facilitându-se astfel apariția unor stimuli prematuri, prin accelerarea depolarizării lente (faza 4); de asemenea, viteza de conducere intracardiacă crește, iar durata perioadei refractare scade. Ca urmare, β -blocantele sunt eficiente în deprimarea automatismului și a procesului de reintrare, care implică în special nodul atrio-

ventricular. De asemenea, β -blocantele cresc durata perioadei refractare și scad viteza de propagare a stimulilor, în special la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare; relația dintre aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului este influențată favorabil, reducerea hipoxiei miocardice contribuind la supresarea structurilor cu automatism exacerbat.

Indicații: β -blocantele scad răspunsul ventricular în flutter-ul atrial și fibrilația atrială, putând fi folosite atunci când glicozidele cardiotonice și-au dovedit ineficiența sau sunt contraindicați. β -blocantele amplifică răspunsul la stimularea vagală, ele putând fi utile în prevenirea sau suprimarea tahicardiilor supraventriculare și, mai ales, în situațiile în care geneza aritmiei implică mecanismul de reintrare la nivel atrio-ventricular.

În aritmiile ventriculare, β -blocantele sunt mai puțin eficiente decât antiaritmicele clasei I, cu excepția situațiilor în care aritmia este corelată evident cu implicarea catecolaminelor. În cazul aritmiilor din intoxicația digitalică, β -blocantele pot fi utilizate numai în absența blocului atrioventricular; de asemenea, ele pot fi utilizate în cazurile în care potasiul și fenitoina au rămas fără răspuns.

Tahicardia sinusală de asemenea poate beneficia de tratamentul cu β -blocante.

Efecte adverse și precauții. Deoarece scad forța de contracție a miocardului, β -blocantele sunt contraindicate în insuficiența cardiacă severă și în șoc. Efectul lor deprimant poate fi contracarat prin dopamină sau dobutamină. Datorită efectelor de tip cronotrop și dromotrop negativ, β -blocantele determină scăderea exagerată a frecvenței contracțiilor cardiace și apariția blocurilor atrioventriculare.

La administrarea intravenoasă a β -blocantelor, valorile tensiunii arteriale trebuie urmărite îndeaproape, deoarece hipotensiunea arterială poate fi frecvent întâlnită. Coexistența astmului sau a bolilor pulmonare cronice obstructive, prezintă o contraindicație pentru utilizarea β -blocantelor neselective, dat fiind efectul bronhospastic al acestora. Datorită acțiunii lor cardioselective, β_1 -adrenoblocantele sunt preferate în astfel de situații.

Întreruperea bruscă a administrării β -blocantelor, după tratamentul de lungă durată, poate precipita apariția aritmiilor cardiace sau insuficienței coronariene, de aceea dozele preparatelor se vor micșora treptat timp de câteva zile.

Blocantele β -adrenergice pot masca hipoglicemia, stopând revenirea la normal a valorilor glicemiei, de asemenea, ele amplifică efectul factorilor hipoglicemianți. Administrarea cronică a β -blocantelor neselective modifică profilul lipidic plasmatic în sensul reducerii semnificative a HDL și creșterii trigliceridelor plasmatic. Alte efecte adverse care pot surveni pe durata tratamentului sunt greața, voma, pruritul, febra, paresteziile, tulburările vizuale, insomnia, halucinațiile, depresiile. Efectele neuropsihice apar mai ales în cazul compușilor cu liposolubilitate marcată (*propranolol, oxprenolol, metoprolol*).

Antiaritmicele din clasa a III-a A

Antiaritmicele din această clasă *amiodarona*, *sotalolul* și *bretiliul* amplifică marcat durata potențialului de acțiune și perioada refractară în toate structurile miocardice prin prelungirea repolarizării, ele afectând într-o măsură mai mică funcția dromotropă. În acest fel este deprimată faza de depolarizare lentă diastolică, iar fenomenul de reintrare este supresat. În realizarea acestor efecte nu sunt implicate canalele de sodiu.

Suplimentar, reprezentanții clasei se opun procesului de eliberare a catecolaminelor la nivelul sinapselor adrenergice și blochează necompetitiv receptorii adrenergici.

Antiaritmicele din clasa a IV-a A (calciu-blocantele)

Reprezentanții acestei clase (*Verapamilul*, *Diltiazemul*) blochează influxul lent de ioni de calciu, acționând asupra canalelor specifice acestui cation. Influxul lent de calciu este implicat în procesul de depolarizare a nodulului sinoatrial și atrio-ventricular. În situații particulare, între care ischemia miocardică și intoxicația digitalică, ionul de calciu poate fi implicat în apariția unei disfuncționalități în geneza stimulilor.

Acționând asupra structurilor dependente de activitatea canalelor lente de calciu, cu referire specială la nodulul sino-atrial și atrio-ventricular, blocantele de calciu inhibă faza a 4-a a depolarizării și măresc durata perioadei refractare, rezultând inhibarea automatismului și a vitezei de conducere. Acțiunea calciu-blocantelor asupra potențialului de acțiune la nivelul cardiomiocitelor contractile și sistemului Hiss-Purkinje este nesemnificativă.

Calciu-blocantele sunt eficiente în tratamentul tahiaritmiilor atriale de tip tahicardie paroxistică supraventriculară și fibrilație atrială; aritmiile ventriculare nu sunt influențate de reprezentanții acestei clase.

La doze terapeutice, efectul inotrop negativ, de intensitate redusă, este contracarat de scăderea, prin vasodilatație, a postsarcinii.

Antiarritmicele

Tabelul 31

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Chinidină sulfat Chinidini sulfas	Comprimate a câte 0,1; 0,2 g	Prima priză peroral 0,4 g, apoi câte 0,2 g fiecare oră până la dispariția accesului
2.	Lidocaină clorhidrat Lidocaini hydrochloridum	Fiole de 1% – 10 ml; fiole de 2% – 2 și 10 ml; fiole de 10% – 2 ml; picături oftalmice de 2 și 4%; flacoane a câte 5 ml	Perfuzie intravenoasă sau intramuscular 10 % – 4 ml
3.	Novocainamidă Novocainamidum	Comprimate a câte 0,25; 0,5 g; fiole de 10% – 5 ml; flacoane a câte 10 ml	Câte 0,25 – 0,5 g fiecare 4-6 ore peroral
4.	Etmozină Aetmozinum	Comprimate a câte 0,1; fiole de 2,5% - 2 ml	Câte 0,1 g 3-4 ori pe zi intern, intravenos lent, intramuscular
5.	Ajmalină Aymalinum	Comprimate a câte 0,058 g; fiole de 25% – 2 ml	Intern câte 0,05 – 0,1 g 3-4 ori în zi. Intravenos lent, intramuscular
6.	Amiodaron Amiodaronum	Comprimate a câte 0,2 g Fiole de 5% – 3 ml	Intern câte 0,2 g 2-3 ori în zi. Intravenos cu picătura.
7.	Clorură de potasiu Potassium chloridum	Sol. de 10% pentru administrare internă. Fiole de 4% – 50 ml. Comprimate a câte 0,5 și 1,0 g.	Intern câte 1,0 g 4-5-7 ori în zi. Intravenos cu picătura
8.	Panangină Pananginum	Drajeuri Fiole de 10 ml	Intern câte 1-2 drajeuri în zi. Intravenos cu picătura

7.3. Antianginoasele

Din această clasă fac parte substanțele medicamentoase cu efect curativ în tratamentul cardiopatiei ischemice. Cardiopatia ischemică sau insuficiența coronariană apare în cazul dezechilibrului între aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului. Factorii care pot genera acest dezechilibru prezintă dereglarea circulației sanguine și a metabolismului miocardului.

Antianginoase se numesc substanțele medicamentoase care măresc afluxul sanguin către cord sau micșorează necesitatea lui în oxigen și se utilizează pentru profilaxia și jugularea acceselor de angor pectoral.

*Clasificarea preparatelor antianginoase:***I. Preparate care micșorează necesitatea miocardului în oxigen:**

- 1.1. *Nitrații și nitriții*: nitroglicerină, trinitrolong, glicerol trinitrat (Sustac^R), isosorbid dinitrat (Isodinit^R), isosorbid mononitrat (Cardiosorb^R), pentaeritritul tetranitrat (Erinit^R).

- 1.2. *Antagoniștii ionilor de calciu*: nifedipină (Fenigidină^R, Corinfar^R), diltiazem (Diazem^R), verapamil (Falicard^R), amlodipină (Norvasc^R).
- 1.3. *β_1 -adrenoblocantele cardioselective*: atenolol (Tenormin^R), metoprolol (Betaloc^R), talinolol (Cordanum^R), acebutolol (Sectral^R).
- 1.4. *Cu mecanisme de acțiune diverse*: molsidomină (Corvaton^R, Sidnofarm^R), carbocromen clorhidrat (Intencordin^R), trimetazidină (Preductal^R).

II. Preparate care ameliorează transportul oxigenului spre miocard:

- 2.1. *Inhibitorii fosfodiesterazei*: pentoxifilină (Agapurină^R), aminofilină (Eufilină^R).
- 2.2. *Inhibitorii adenozindezaminazei*: dipiridamol (Curantil^K).
- 2.3. *Inhibitorii agregăției plachetare*: acid acetilsalicilic (Aspirină^K), acelazină, pentoxifilină (Agapurină^K), ticlopidin (Ticlid^R), heparină.

III. Preparate care măresc rezistența miocardului la hipoxie:

- 3.1. *Preparate ce asigură energogeneza*: ATP (Fosfobion^R), fosfaden, creatinfosfat (Neoton^R).
- 3.2. *Antioxidanți*: tocoferol acetat, retinol acetat, acid nicotinic.
- 3.3. *Substanțe anabolizante*: inozină (Riboxină^R), nandrolan decanoat (Retabolil^R), orotat de potasiu.

IV. Preparate cu acțiune reflectorie: validol.

Preparatele cel mai frecvent utilizate în tratamentul cardiopatiei ischemice sunt nitrații organici, antagoniștii ionilor de calciu, β -adrenoblocantele, preparatele metabolice.

Nitrații și nitriții

Nitrații organici încă din a doua jumătate a secolului XIX se utilizează pentru jugularea acceselor de angor pectoral și profilaxia lor. Reieșind din structura chimică diversă și particularitățile farmacologice (durata acțiunii), nitrații au utilizări terapeutice diferite. Prototipul clasei este nitroglicerina.

Nitroglicerina prezintă un lichid uleios incolor, insolubil în apă, solubil în alcool.

Farmacocinetica. Preparatul se absoarbe bine prin mucoase și tegumente și rău la nivel digestiv. Este eficient în administrare sublinguală sub formă de soluție, comprimate sau capsule. Efectul se instalează peste 1-2 min de la administrare și durează 20-30 minute. În cazul administrării intravenoase efectul se dezvoltă mai rapid.

Farmacodinamia. În decursul unui secol de utilizare a nitraților și nitriților, problema mecanismului lor de acțiune centrează atenția savanților. Efectul antianginos al nitroglicerinei este cauzat de trei mecanisme (*vezi schema de la p. 181*):

- stimulează formarea monooxidului de azot ($\text{NO}^{\bullet}$) în peretele vascular;
- intensifică sinteza prostaciclinei în peretele vascular;

- mecanism reflex: exercită α_2 – adrenoreceptorii SNC și mărește influența impulsurilor deprimante asupra centrului vasomotor (mecanism clofelinic).

Sub influența nitroglicerinei scade fluxul venos către cord, se micșorează presiunea în artriul drept, în sistemul vaselor pulmonare și se reduce rezistența vasculară periferică. Ca urmare, scade presiunea intraventriculară la sfârșitul diastolei cu o eventuală reducere a dimensiunilor ventriculare.

Micșorarea presiunii peretelui ventricular, corelată cu diminuarea volumului ventricular, înseamnă scăderea presiunii peretelui miocardului, cu reducerea corespunzătoare a necesarului de oxigen și a consumului de energie de către acesta. Scăderea presiunii cardiace contribuie la restabilirea microcirculației miocardului. Odată cu reducerea ischemiei, se atenuează treptat pulsația algică de la focarul ischemic și se abolește sindromul algic.

Proprietățile farmacologice menționate ale nitroglicerinei argumentează utilizarea lui nu numai în calitate de preparat antianginos, dar și ca remediu pentru tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.

La nivelul musculaturii netede extravasculare, nitrații determină efect relaxant, care interesează musculatura netedă bronșică, tractul gastrointestinal, căile biliare, tractul urogenital. Acest efect este mai puțin speculabil pe plan terapeutic, datorită duratei sale reduse.

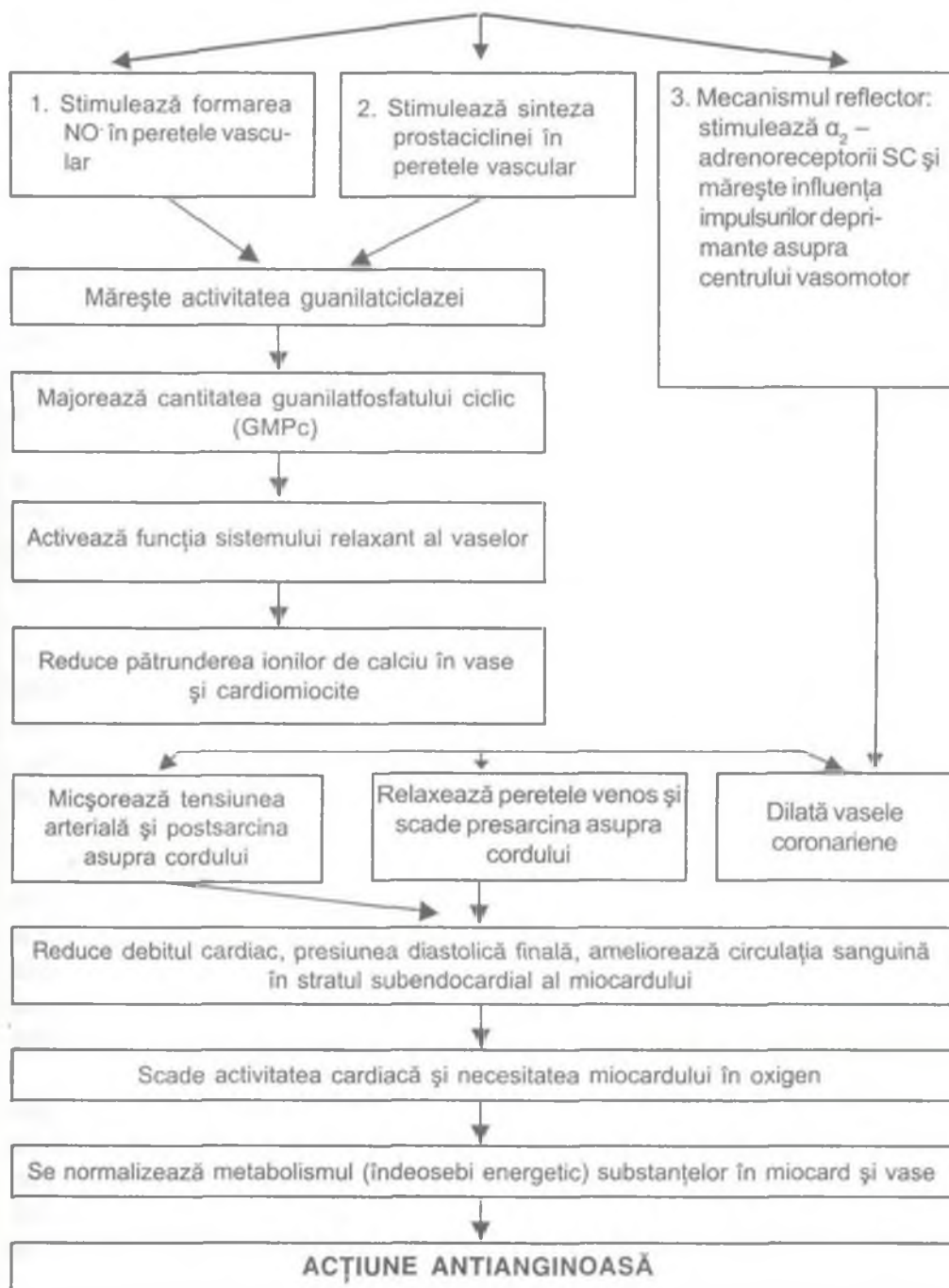
Efectele adverse sunt generate în principal de exagerarea efectului terapeutic asupra patului vascular. Ele vizează funcția cardiovasculară și constau în hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee pulsativă, colaps ortostatic.

Expunerea cronică la nitrați poate conduce la fenomene de toleranță. Întreruperea administrării declanșează sindromul de abstenență manifestat prin cefalee, amețeli, spasm coronarian și chiar infarct miocardic.

Contraindicații. Ictus hemoragic, tensiune intracranială, hipotensiune marcată, glaucom cu unghi închis. În formele cronice de cardiopatie ischemică, în caz de insuficiență cardiacă cronică se utilizează pe larg formele prolongate ale nitroglicerinei. Comprimatele sau capsulele cu purtători polimeri sunt predestinate pentru utilizare perorală. Efectul se dezvoltă treptat și persistă în decurs de câteva ore. Selecția preparatelor cu acțiune prologantă se determină în concordanță cu conținutul în ele a nitroglicerinei, durata acțiunii și sensibilitatea individuală.

Trinitrolongul se livrează sub formă de peliculă polimeră. În cazul aplicării pe mucoasa gingiilor, manifestă acțiune relativ rapidă și îndelungată. Peliculele polimere conțin câte 0,001 g și 0,002 g de nitroglicerină și se indică atât în profilaxia, cât și pentru jugularea acceselor de angor pectoral. Efectul antianginos se dezvoltă peste 1-2 minute și persistă 3-4 ore. În scopul determinării dozei parțiale individuale pe mucoasa gingiilor se fixează o placă polimeră și se apreciază efectul terapeutic optimal în perioada resorbției complete a plăcii. Plăcile se recomandă de aplicat după luarea mesei.

Mecanismul de acțiune al nitraților NITROGLICERINĂ



Sustac mite și sustac forte sunt medicamente cu acțiune prolongată sub formă de comprimate, cu un conținut de nitroglicerină respectiv de 0,0026 g și 0,0064 mg. Comprimatele conțin microcapsule cu nitroglicerină, dintre care o parte se scindează rapid și manifestă efect curativ peste 10 minute, iar alta – se scindează treptat și acționează timp de câteva ore. Se administrează oral; comprimatele se ingerează, fără a fi mastecate, cu un consum moderat de apă.

Indicații. Se utilizează pentru cuparea acceselor de angor pectoral în caz de insuficiență coronariană cronică.

Efecte adverse. În caz de administrare a comprimatelor de sustac sunt posibile efectele adverse caracteristice pentru alte preparate ale nitroglicerinei.

Unul din reprezentanții principali ai nitraților organici este **Isosorbidul dinitrat** (*Nitrosorbid^R*). Se administrează pe cale sublinguală, intravenoasă și inhalatorie. În utilizarea orală începutul acțiunii isosorbidului se constată peste 30-50 min., efectul maxim – peste 1,5-2 ore, durata totală a acțiunii este de 4-6 ore. Comprimatele se administrează până la luarea mesei de 3-4 ori pe zi, pentru profilaxia acceselor în evoluția cronică a cardiopatiei ischemice.

Fiind administrat sublingual (sub formă de comprimate), isosorbidul poate jugula accesele de angor pectoral, deși acțiunea se dezvoltă mai lent, comparativ cu nitroglicerina. Isosorbidul livrat sub formă de aerosol prezintă Isomacul-spray folosit pentru jugularea acceselor de angor pectoral, iar pentru administrare intravenoasă – *Isodinitul*.

Actualmente **isosorbidul mononitrat** (*Cardiosorb^R*), metabolitul activ al isosorbidului dinitrat, se utilizează în calitate de vasodilatator periferic în formele grave de insuficiență cardiacă. Diminuând tonusul vaselor periferice, preparatul reduce fluxul venos spre cord, presiunea în circuitul mic, dispneea și cianoza. Uneori se indică în tratamentul endarteriitei și altor maladii, însoțite de spasmul vaselor periferice.

Efectele adverse și contraindicațiile sunt similare cu cele ale nitroglicerinei.

Molsidomina (*Corvaton^R, Sidnofarm^R*) prezintă un preparat antianginos din grupul sindominelor care exercită efect venodilatator periferic, ce contribuie la scăderea refluxului venos spre cord, micșorează pre- și postsarcina asupra cordului, reduce necesitatea miocardului în oxigen, ameliorează circulația sângelui în stratul subendocardial al miocardului și circulația colaterală în ateroscleroză coronariană.

Farmacocinetica. După administrarea orală, molsidomina se absoarbe rapid în tractul digestiv și pătrunde în circulația sistemică, se metabolizează în ficat cu formarea metaboliților vasoactivi. Perioada de înjumătățire este de circa 3,5 ore. Se elimină pe cale renală, de regulă, sub formă de metaboliți. Timpul declanșării efectului depinde de modul de administrare și constituie 30 min în cazul administrării orale și 10 min – sublinguale.

Farmacodinamia. Preparatul manifestă efect antianginos pozitiv, scade presiunea în circuitul mic, mărește toleranța la eforturi fizice ale bolnavilor cu cardiopatie ischemică. În insuficiența cardiacă cronică sub acțiunea molsidominei se reduce dilatarea ventriculelor.

Indicații. Se utilizează pentru jugularea și profilaxia acceselor de angor pectoral, în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

Contraindicații. Hipersensibilitate față de preparat, hipotonie marcată, colaps, șoc, infarct de miocard acut, edem pulmonar toxic, primul trimestru de sarcină, nausee.

Efecte adverse. Hipotensiune ortostatică, cefalee, rareori – flășing, nausee.

În accesele ușoare de angor pectoral se utilizează **Validolul** – soluție mentolată de 25% în eterul acidului izovalerianic. Acest lichid volatil incolor, practic insolubil în apă, exercită acțiune sedativă și vasodilatatorie reflectorie, indusă de stimularea terminațiilor nervoase senzitive ale cavității bucale. Se aplică pe o bucăciță de zahăr 4-5 picături și se ține în gură până la resorbția completă. Se livrează sub formă de comprimate și capsule.

La folosirea validolului pot surveni: nausee moderată, lăcrimare, vertij, care de obicei sunt tranzitorii.

Antagoniștii calciului

Ionii de calciu joacă un rol central în reglarea activității vitale. Penetrând în celule, ei activează procesele bioenergetice intracelulare asigurând realizarea funcțiilor celulare fiziologice. Transportul transmembranar al ionilor de calciu se produce prin canale speciale pentru calciu. Influxul ionilor de calciu prin membrane se reglează prin intermediul factorilor endogeni.

Clasificarea antagoniștilor ionilor de calciu după structura chimică:

1. *Derivați fenilalkilaminici:* verapamil (Izoptin[®]).
2. *Derivați dihidropiridinici:* nifedipină, amlodipină, felodipină, nicardipină.
3. *Derivați benzodiazepinici:* diltiazem.

Spectrul larg de acțiune se explică prin varietatea proceselor fiziologice reglate de ionii de calciu. În cazul stărilor patologice (ischemice, hipoxie) ionii de calciu, preponderent în concentrații majorate, pot intensifica procesele metabolismului celular și necesarul țesuturilor în oxigen, ceea ce se soldează cu diverse procese distructive. În acest context, antagoniștii de calciu pot exercita acțiune farmacoterapeutică patogenetică. Utilizarea terapeutică de bază a antagoniștilor de calciu prezintă afecțiunile cardiovasculare.

Nifedipina (*fenigidina, corinfar, adalat*).

Farmacocinetica. Acțiunea preparatului se dezvoltă rapid. În cazul administrării sublinguale, efectul fenigidinei se manifestă peste 5-15 min, iar pe cale orală –

peste 10-30 min. Efectul maximal evaluează peste 30-90 min după administrare orală și persistă timp de 4-6 ore. În cazul utilizării perorale, 90-100% de nifedipină se absoarbe în tractul digestiv. Biodisponibilitatea absolută constituie 40-60%. 95% de nifedipină se conjugă cu proteinele plasmatică. Preparatul se supune biotransformării. În organismul uman se determină trei metaboliți activi ai nifedipinei care se elimină pe cale renală, iar o cantitate neînsemnată cu masele fecale.

Farmacodinamia. Nifedipina inhibă transportul ionilor de calciu prin canalele lente de calciu ale membranelor celulare în interiorul cardiomiocitelor și celulelor musculare netede ale vaselor coronariene și periferice. Reducerea contractibilității miocardului și a activității cardiace micșorează necesarul miocardului în oxigen datorită diminuării rezistenței vasculare periferice și respectiv a creșterii fluxului sanguin. Nifedipina dilată arterele coronariene spasmate, ameliorează circulația coronariană poststenotică în cazul obstrucțiilor aterosclerotice.

Indicații. Cardiopatie ischemică – angor pectoral stabil, angor vasospastic (Prinzmetal), puseuri hipertensive, sindromul Raynaud.

Contraindicații. Șoc cardiogen, hipersensibilitate față de preparat, infarct acut de miocard, stenoza pronunțată a orificiului aortei, hipotensiune arterială marcată, sarcină și lactație.

Efecte adverse. La începutul tratamentului sunt posibile: cefalee, flășing, tahicardie, hipotensiune, edemul gambelor, vertij, fatigabilitate, rareori – nausee, senzație de suprasaturație, diaree, prurit, urticarie, hiperplazia gingiilor, hiperglicemie tranzitorie, modificarea tabloului sanguin. În ultimii ani s-a stabilit, că nifedipina poate mări incidența infarctului de miocard și a ictusului.

Amlodipina este o dihidropiridină cu absorbție lentă și efect prelungit. Deși se aseamănă cu nifedipina în privința profilului hemodinamic, amlodipina induce într-o mai mică măsură tahicardie reflexă, datorită timpului lung de înjumătățire (35-50 ore) și a concentrației plasmatică mici.

Verapamilul acționează în primul rând asupra miocardului, determinând inhibarea funcției cronotrope, dromotrope și inotrope. Comparativ cu dihidropiridinele, verapamilul este mai puțin eficient în privința efectului vasodilatator. Administrarea intravenoasă a verapamilului produce scăderea rezistenței periferice, dar tahicardia reflexă este suprimată prin efectul cronotrop negativ direct. Acțiunea antianginoasă a verapamilului se datorează scăderii necesarului miocardic în oxigen.

Diltiazemul este un derivat benzodiazepinic cu acțiune similară verapamilului. Efectul său coronarodilatator este evident, în timp ce acțiunea asupra venelor sistemice este nesemnificativă.

β -adrenoblocantele

Principalele β -blocantele folosite în tratamentul antianginos sunt: propranololul, metoprololul și atenololul. Farmacologia preparatelor din această clasă a fost expusă anterior.

Mecanismul antianginos se realizează prin scăderea forței și frecvenței de contracție a miocardului cu diminuarea consumului de oxigen. Totodată, creșterea duratei diastolei permite ameliorarea circulației coronariene în zona subendocardică. Acțiunea antihipertensivă contribuie suplimentar la amplificarea efectului antianginos.

Toate β -blocantele sunt eficiente în insuficiența coronariană, însă nici unul nu are un spectru de acțiune ideal. Reprezentanții blocantelor β_1 -adrenoreceptorilor au avantajul cardioselectivității și dezavantajul fenomenului rebound după suspendarea bruscă a tratamentului. Ultimul se manifestă prin agravarea maladiei (accesele devin mai frecvente și mai grave, apar aritmii), până la dezvoltarea infarctului de miocard, a morții subite. Frecvența fenomenului rebound constituie 5%. Din aceste considerente, se impune sistarea temporală a β -adrenoblocantelor, în special, în cazul administrării lor îndelungate – timp de 4-6 săptămâni.

În acest context, β -blocantele sunt considerate ca antianginoase de a doua opțiune, utilizarea lor presupunând asocierea cu derivați din clasa nitraților și nitriților.

Tabelul 32

Preparate antianginoase

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Nitroglicerină Nitroglycerinum	Comprimate a câte 0,0005 g Flacoane de 1% – 10 ml Soluție alcoolică	Sublingual câte 0,0005 g, câte 1-2 picături
2.	Trinitrolong Trinitrolongum	Pelicule polimere, ce conțin câte 0,001, 0,002 g de nitroglicerină	Se aplică pe mucoasa cavității bucale
3.	Sustac-mite Sustacum-mite	Comprimate ce conțin 0,0026 g de nitroglicerină	Peroral, fără mestecare
4.	Sustac-forte Sustacum – forte	Comprimate, ce conțin 0,0064 g de nitroglicerină	Peroral, fără mestecare.
5.	Validol Validolum	Comprimate a câte 0,06 g Flacoane a câte 5 ml	Sublingual câte 0,06 g; 3-4 picături de soluție pe o bucățiță de zahăr
6.	Nifedipină Nifedipinum	Comprimate a câte 0,01; 0,02 g	Peroral câte 0,01-0,02 g ținând cont de valoarea tensiunii arteriale

7.4. Antihipertensivele

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai frecvente boli cardiovasculare, fiind întâlnită la aproximativ 20% din indivizi. Valorile crescute ale tensiunii arteriale determină în timp leziuni vasculare, care interesează în special teritoriile vitale și care conduc la accidente vasculare cerebrale, insuficiență renală, coronariană și cardiacă. Scăderea valorilor tensiunii arteriale împiedică sau întârzie apariția unor asemenea consecințe.

Antihipertensive (hipotensivele) se numesc substanțele medicamentoase care micșorează tensiunea arterială sistemică. Antihipertensivele includ substanțe medicamentoase care acționează prin diverse mecanisme. Clasificarea lor este expusă în continuare.

Clasificarea preparatelor antihipertensive:

I. Antihipertensive neurotrope:

1. *Stimulatori ai adrenoreceptorilor centrali*: clonidină clorhidrat (clofelină), metildopa (Dopegit[®]), guanfacin clorhidrat (Estulic[®]).
2. *Simpatolitice*: rezerpină, raunatin.
3. *α -adrenoblocante*: fentolamină clorhidrat, prazosină (Minipres[®]), trimazosină, doxazosină.
4. *β -adrenoblocante*:
 - neselective (β_1 și β_2): propranolol (Anaprilină[®]);
 - selective (β_1): metoprolol, acebutolol (Sectral[®]), sotalol.
5. *Ganglioblocante*: hexametoniu benzosulfon, trepirium iodură.
6. *Agonist selectiv al receptorilor imidazolinici*: moxonidin (Tint[®]).

II. Antihipertensive periferice:

1. *Vasodilatoare periferice*: hidralazină clorhidrat (Apresină[®]), diazoxid (Hiperstat[®]), minoxidil, nitroprusid de sodiu (Naniprus[®]), molsidomină (Corvaton[®]), pentoxifilina (Trental[®]);
2. *Inhibitori ai enzimei de conversie și blocantele receptorilor angiotensinei II*: captopril, enalapril (Ednit[®]), ramipril (Tritace[®]), lisinopril (Diroton[®]), losartan de potasiu (Cozaar[®]);
3. *Antagoniștii de calciu*: verapamil, diltiazem, gallopamil (Procorum[®]), amlodipină (Norvasc[®]), isradipin (Lomir[®]);
4. *Spasmolitice miotrope*: magneziu sulfat, papaverină clorhidrat, bendazol (Dibazol[®]).

III. Preparate pentru tratamentul complex al hipertensiunii arteriale și antihipertensive combinate:

1. *Diuretice*: hidroclortiazidă (Diclotiazidă[®]), furosemid (Lazix[®]);
2. *Preparate care inhibă SNC*: neuroleptice, tranchilizante, sedative, hipnotice;

3. *Antihipertensive combinate*: Adelfan^R, Viscaldix^R, Capozid^R, Captopres^R, Normotens^R, Brinerdină^R.

α_2 -adrenomimetice centrale

În tratamentul hipertensiunii arteriale se utilizează **clonidina clorhidrat** (*Clofelină^R*), mecanismul de acțiune al căreia este determinat de stimularea α_2 -adrenoreceptorilor centrali care inhibă funcția centrului vasomotor. Acțiunea preparatului începe peste 1-2 ore de la administrarea orală, peste 15-20 minute după administrarea intravenoasă și durează de la 2 până la 12 ore. Clonidina exercită acțiune hipnotică și sedativă, scade activitatea glandelor digestive și, de asemenea, temperatura corpului. Preparatul se administrează oral, parenteral, iar pentru jugularea puseului hipertensiv – sublingual.

Similar clonidinei acționează **metildopa**, utilizată în tratamentul hipertensiunii moderate și severe. Se folosește sub formă de comprimate. Peste 1-1,5 luni de la începutul tratamentului cu metildopa se dezvoltă dependență și efectul hipotensiv se atenuază. În acest caz este oportun de utilizat preparatul în cauză în asociere cu alte antihipertensive și diuretice.

Guanfacina (*Estulic^R*) este un antihipertensiv central, efectele sale fiind comparabile cu ale clonidinei. Se administrează pe cale orală. Efectele adverse se întâlnesc mai rar, decât în cazul clonidinei.

Efectele adverse ale preparatelor din această grupă: efect sedativ, inhibare, uscăciunea mucoaselor, fatigabilitate, hipotensiune posturală.

Simpatolitice

Rezerpina este un alcaloid extras din *Rauwolfia*, dar care se poate obține și pe cale sintetică. Efectul antihipertensiv este consecința scăderii tonusului simpatic cu reducerea rezistenței periferice vasculare și scăderii, într-o măsură mai mică, a debitului sistolic. Efectele sale apar după câteva zile de la administrare, și ating plafonul maxim după câteva săptămâni cu o remanență de 3-4 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Este indicată în hipertensiunea moderată, la pacienții nereceptivi la monoterapia cu diuretice sau β -blocante. Asocierea unui diuretic potențează efectul antihipertensiv al rezerpinei.

Efecte adverse: congestie nazală, efecte dispeptice, endocrine (galactoree, ginecomastie, impotență), bronhospasm. Unul din cele mai semnificative efecte adverse este sindromul depresiv. De aceea, existența depresiei endogene în antecedente prezintă o contraindicație pentru utilizarea rezerpinei.

În legătură cu efectele adverse induse, rezerpina este inclusă în componența unui șir de preparate antihipertensive combinate:

- *adelfanul* – comprimate ce conțin rezerpină și dihidralazină;

- *adelfan – esidrex*, conține rezerpină, dihidralazină și hidroclortiazidă;
- *brinerdină* – conține rezerpină, clopamidă;
- *crystepină* se livrează sub formă de drajeuri, care după compoziție corespund brinedinei;
- *trirezidul și trinitonul* – comprimate similare după compoziție adelfanului – esidrex.

Raunatina exercită efect hipotensiv, similar rezerpinei, manifestă, de asemenea, acțiune antiaritmică și induce sedarea SNC. Ultimul este mai puțin exprimat, decât la rezerpină. Raunatina este, de regulă, bine tolerată și generează mai puține efecte adverse, decât rezerpina.

α -adrenoblocante

Prazosinul (*Adverzuten^R*) este un α_1 -adrenoblocant selectiv, care se utilizează în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă de stază. Principalul efect farmacodinamic al prazosinului prezintă vasodilatația periferică, scăderea pre- și postsarcinii asupra cordului. Preparatul influențează benefic asupra spectrului lipidic sanguin, reduce agregția plachetară. Se administrează pe cale orală, începând cu doze mici, care trebuie luate înainte de culcare, după care bolnavul trebuie să se aplece în poziție orizontală timp de 6-8 ore. Un atare comportament este dictat de posibilitatea survenirii fenomenului primei doze – hipotensiune exprimată până la colaps.

Efecte adverse: pe lângă fenomenul primei doze, preparatul generează hipotensiune ortostatică, slabiciune, palpitații, cefalee, insomnie, xerostomie.

Fentolamina este α_1 și α_2 – adrenoblocant neselectiv care exercită și un efect direct relaxant asupra musculaturii vasculare netede. Suplimentar, fentolamina blochează receptorii muscarinici, serotoninici, histaminergici.

Indicații: profilaxia și tratamentul crizelor hipertensive cauzate de feocromocitom (tumoare a medulosuprarenalei).

Efecte adverse: hipotensiune severă, tahicardie, astenie, vertij, greață, vomă, diaree.

β -adrenoblocante

Efectul hipotensiv al β -adrenoblocantelor se datorează reducerii debitului cardiac, activității sistemului reninangiotensină și diminuării sensibilității baroreceptorilor. Rezistența vasculară periferică poate crește ca urmare a vasoconstricției reflectorii, secundară reducerii debitului cardiac. Preparatele din această clasă scad morbiditatea prin ictus și previn dezvoltarea insuficienței cardiace la bolnavii cu hipertensiune arterială.

Propranololul (*Anaprilina^R*) este un β -adrenoblocator neselectiv, care este absorbit rapid la administrarea orală și relativ rapid se elimină din organism.

Concentrația maximă în plasma sanguină se constată peste 1-1,5 ore de la administrare, penetrează bariera hematoencefalică. Este eficient, preponderent în stadiile inițiale ale maladiei și este indicat în special persoanelor tinere. Suspendarea tratamentului cu anaprilină trebuie să se facă lent.

Efecte adverse. În caz de suspendare bruscă a preparatului, pot surveni agravarea cardiopatiei ischemice, bronhospasm, fatigabilitate, insomnie, decompensarea activității cardiace, hipertrigliceridemie, scăderea toleranței față de suprasolicitarea fizică, sindrom de suspendare.

β -adrenoblocantele cardioselective (metoprolol, acebutolol, sotalol ș.a.) se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale, aritmiilor, profilaxia infarctului de miocard. În cazul administrării orale, preparatele sunt absorbite rapid și se elimină, în principal, pe cale renală. La bolnavii cu fenomene bronhospastice se recomandă administrarea concomitentă a β -adrenomimeticilor.

În prezent și-au pierdut actualitatea în calitate de preparate antihipertensive ganglioblocantele și simpatoliticele, s-a redus utilizarea rezerpinei și clofelinei, activitatea farmacologică înaltă a cărora este asociată cu un șir de efecte indesezirabile (în special, influența inhibantă asupra sistemului nervos central). Din aceste considerente s-au elaborat preparate noi care manifestă activitate antihipertensivă similară clofelinei, însă sunt lipsite de reacții adverse.

Stimulatorii receptorilor imidazolinici

Antagoniștii receptorilor imidazolinici, similar clonidinei, acționează la nivelul sistemului nervos central, însă stimulează nu α_2 -adrenoreceptorii, dar așa-numiții receptori imidazolinici (I_1 – receptori) specifici pentru ei. Acești receptori sunt localizați în partea ventrală a trunchiului cerebral și stimularea lor conduce la scăderea tensiunii arteriale analogic clonidinei prin excitarea α_2 -adrenoreceptorilor.

Moxonidina, stimulatorul receptorilor imidazolinici, manifestă acțiune hipotensivă exprimată, fiind bine tolerată. Se utilizează în toate formele de hipertensiune arterială, însă este mai eficientă în hipertensiunea arterială de gravitate ușoară și medie.

Efecte adverse: vertij, cefalee, xerostomie, edemul extremităților inferioare, somnolență moderată.

Vasodilatatoare periferice

Acționează preponderent în sectorul arterial, având un efect redus sau nul asupra musculaturii netede venoase.

Hidralazina (*Apresina^R*) este un vasodilatator direct care acționează, îndeosebi, asupra sectorului arteriolar. Ea reduce rezistența vasculară periferică și valorile presiunii sanguine, însă determină tahicardie reflexă și retenție hidrosalină. Efectul

antihipertensiv vizează cu precădere presiunea diastolică. Hidralazina tinde să amplifice fluxul sanguin renal și cerebral.

Indicații: formele medii și severe de hipertensiune arterială, în asociere cu β -blocante și diuretice.

Efecte adverse. În tratamentul îndelungat se înregistrează un sindrom similar lupusului eritematos sistemic, cefalee, tahicardie, retenție hidrosalină, greață, vomă, erupții cutanate. Poate provoca accese de angor pectoral.

Diazoxidul este un vasodilatator cu structură tiazidică. El produce scăderea valorilor presiunii sanguine prin arteriodilatație.

Indicații: crize hipertensive. Diazoxidul se administrează intravenos. Datorită efectelor adverse severe, diazoxidul este rar utilizat în tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale.

Efecte adverse: hiperglicemie, retenție hidrosalină, aritmii, palpitații, agravarea patologiei cardiace, reacții extrapiramidale, leucopenie, trombocitopenie.

Pentoxifilina (Trental[®]) este un preparat vasodilatator. Preparatul ameliorează microcirculația și proprietățile reologice ale sângelui, blochează receptorii adenosinici. Inhibă fosfodiesteraza și contribuie la acumularea AMPc în trombocite. Reduce agregția plachetară, mărește elasticitatea hematiilor.

Indicații. Dereglarea circulației arteriale și venoase periferice, circulației cerebrale, tulburarea microcirculației la nivelul ochilor și urechii interne.

Efecte adverse: fenomene dispeptice, nausee, vomă, tahicardie, hiperemia pielii, vertij, tulburarea somnului, reacții alergice cutanate, edeme, hemoragii.

Contraindicații. Sensibilitate mărită față de preparatele șirului xantinic, perioada acută a infarctului de miocard, tendințe spre hemoragii, acutizarea ulcerului gastro-duodenal.

Actualmente, pentru jugularea puseurilor hipertensive, se utilizează **nitroprusiatul de sodiu**. La administrare în perfuzie intravenoasă preparatul exercită efect rapid, marcat și nedurabil, reduce sarcina asupra cordului și necesitatea miocardului în oxigen. Mecanismul de acțiune al preparatului este determinat de formarea nitrozogrupei (NO^-). Efectul hipotensiv după injectarea intravenoasă se dezvoltă peste 2-5 minute de la începutul administrării, iar peste 5-15 minute după finalizarea administrării tensiunea arterială revine la nivelul inițial. Se utilizează numai soluții recent pregătite și se administrează sub controlul riguros al tensiunii arteriale. În caz de supradozare poate să se dezvolte intoxicație cu cianură și alte efecte adverse.

Vasodilatatoare musculotrope

Antihipertensivele miotrope acționează nemijlocit asupra musculaturii netede a peretelui vascular. La această grupă se referă **dibazolul**. Efectul spasmolitic și hipotensiv survine peste 10-20 minute după administrarea parenterală și durează 2-3 ore. Se utilizează, de regulă, pentru jugularea puseurilor hipertensive. Față de

dibazol (peste 7-8 zile) se dezvoltă toleranță. Efecte adverse practic nu manifestă. Acțiune similară exercită no-șpa și papaverina clorhidrat.

În crizele hipertensive se utilizează pe larg **magneziul sulfat**, al cărui efect hipotensiv este determinat de acțiunea miotropă directă. Preparatul inhibă centrul vasomotor, exercită acțiune sedativă și anticonvulsivantă. Antagoniști ai ionilor de magneziu sunt ionii de calciu. Astfel, în cazul supradozării magneziului sulfat se indică preparatele calciului (clorură de calciu - intravenos).

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC)

Preparate hipotensive înalt eficiente sunt considerate blocantele enzimei de conversie. Angiotensinogena, o proteină plasmatică, sub influența reninei, formate în rinichi, se transformă în angiotensina – I, care sub influența altei enzime – carboxipeptidaza, formată în pulmonii, se transformă în angiotensina-II – cea mai activă substanță presorie endogenă. Angiotensina-II mărește rezistența vasculară periferică, stimulează secreția aldosteronului, eliminarea noradrenalinei din veziculele periferice și sinapsele simpatică centrale. Enzima de conversie crește inactivitatea bradikininei, care la fel conduce la mărirea tensiunii arteriale. Crearea grupei inhibitorilor enzimei de conversie a contribuit la reducerea semnificativă a efectului hipertensiv și a altor efecte ale angiotensinei-II.

Avantajele IEC sunt următoarele: nu produc hipotensiune ortostatică și nu perturbă concentrația lipidelor plasmatică, nu scad toleranța la glucide, nu reduc potasiul plasmatic, fiind utile în tratamentul insuficienței cardiace.

IEC se divid în preparate cu acțiune directă, care conțin sau nu grupări sulfhidrice, și cu acțiune indirectă, sau promedicamente. Aceste preparate își manifestă activitatea doar după transformarea în organism în compuși activi (enalapril maleat). Unul din primele preparate cu influență asupra sistemului renin-angiotensină, este captoprilul.

Captoprilul

Farmacocinetica. Preparatul conține gruparea – SH. La administrarea orală este bine absorbit în tractul digestiv, 25-30% de preparat se leagă în sânge cu proteinele plasmatică. În cazul utilizării sublinguale a 0,025g de preparat, concentrația maximă în sânge apare peste 45 min, la administrarea orală – peste 70-80 min. Acțiunea hipotensivă se dezvoltă peste 30-60 min, efectul maxim – peste 1-2 ore și durează 6-12 ore. În organism se metabolizează în disulfură și se elimină pe cale renală. Captoprilul nu penetrează placenta, exercită efect hipotensiv și cardioprotector, scade morbiditatea insuficienței cardiace, previne dezvoltarea nefropatiei diabetice.

Mecanismul efectului hipotensiv este determinat de câțiva factori. Preparatul blochează transformarea angiotensinei-I în angiotensină-II, reduce eliminarea adrenalinei din suprarenale și a noradrenalinei din terminațiile neuronilor simpatici,

inhibă secreția aldosteronului, dilată vasele renale, stimulează sinteza bradikininei și suprimă inactivarea lui. Pentru jugularea crizelor hipertensive, în deosebi la persoanele în vârstă, captoprilul se administrează sublingual în doză de 0,025 sau 0,05g.

Enalaprilul, după proprietățile clinico-farmacologice, este similar captoprilului, însă se deosebește printr-o acțiune mai prolongată. Poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte preparate antihipertensive.

Lisinoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie, derivat al enalaprilului, cu efecte de durată mai lungă. Este activ fără a se metaboliza.

Antagoniștii competitivi ai receptorilor anizotensinei II

Losartanul prezintă primul blocant al receptorilor angiotensinei II, manifestând selectivitate înaltă față de receptorii subtipului-AT₁. Este întrebuințat în tratamentul hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace cronice. Efecte adverse se înregistrează rar. Pe durata tratamentului pot apărea: tuse, erupții cutanate, edem angioneurotic, hiperglicemie, disfagie.

La această grupă se referă, de asemenea, **irbersartan (Aprovel^R)**, **valsartan (Diovan^R)**.

Blocantele canalelor de calciu

Preparatele din această clasă scad tensiunea arterială și exercită efect antianginos.

Mecanismele acțiunii moleculare ale blocantelor canalelor de calciu în patologia cardiovasculară sunt determinate de capacitatea lor de a interacționa cu proteinele și lipidele membranare, de a suprima pătrunderea ionilor de calciu în celule, ceea ce contribuie la diminuarea tonusului vascular, ameliorarea circulației coronariene. Preparatele din această grupă nu dereglează metabolismul lipidic, reduc viscozitatea sângelui, blochează agregția plachetară, producția tromboxanului, sporesc sinteza prostaciclinei.

Unul din reprezentanții principali ai acestei grupe este **Verapamilul (Izoptin)**. Produce dilatarea vaselor coronariene și mărește circulația coronariană, scade necesitatea cordului în oxigen. Preparatul diminuează contractibilitatea miocardului, însă datorită dilatării vaselor periferice și micșorării rezistenței vasculare periferice, debitul cardiac practic nu se modifică. Verapamilul este bine absorbit la administrarea perorală, concentrația maximă se constată peste 1-3 ore. Se administrează intravenos în tratamentul crizelor hipertensive.

Efecte adverse. Preparatul, de regulă, este bine tolerat, uneori pot surveni cefalee, tahicardie, vertij, hiperplazie gingivală.

Nifedipina este un calciu-blocant cu structură dihidropiridinică. Similar verapamilului, dilată vasele coronariene și vasele periferice; exercită acțiune

inotropă negativă, micșorează necesitatea miocardului în oxigen. Spre deosebire de verapamil, nu manifestă acțiune inhibantă asupra sistemului conductibil al cordului, însă reduce marcat rezistența vasculară periferică și diminuează semnificativ tensiunea arterială. Preparatul se absoarbe rapid la utilizarea orală, iar concentrația maximală în plasma sanguină se constată peste 30 minute.

Indicații. Nifedipina se utilizează pentru scăderea tensiunii arteriale în diverse forme de hipertensiune și, de asemenea, în tratamentul complex al insuficienței cardiace cronice. Tratamentul cu nifedipină necesită prudență, individualizare, cu limitarea dozelor de nifedipină până la 0,06g pe zi, luând în considerare indicațiile și contraindicațiile, reacțiile adverse, caracteristice pentru derivații dihidropirinei (posibilitatea creșterii incidenței infarctelor, ictusurilor).

Diltiazemul sub aspect farmacodinamic se situează între verapamil și derivații dihidropiridinici. Utilizat inițial în tratamentul insuficienței coronariene, diltiazemul s-a dovedit ulterior util și în tratamentul hipertensiunii arteriale. Preparatul este indicat mai ales în cazurile de hipertensiune arterială asociată cu tahiaritmii supraventriculare.

Reacții adverse: bradicardie, bloc atrioventriculare, cefalee, bufeuri, disconfort gastrointestinal, ginecomastie.

Diuretice

La bolnavii cu hipertensiune arterială, efectul diureticelor este determinat de micșorarea volumului hidric din organism și, de asemenea, de diminuarea reactivității vaselor față de stimulația simpatică. Activitatea antihipertensivă a diureticelor tiazide în monoterapie este puțin eficientă, însă în cazul insuficienței acțiunii altor preparate hipotensive, utilizarea adjuvantă a diureticelor induce efectul scontat.

Hidroclortiazida (Diclortiazida^R) se folosește atât în monoterapia bolii hipertensive, insuficiența circulatorie, cât și în tratamentul combinat. Preparatul este absorbit rapid, efectul diuretic se dezvoltă peste 1-2 ore și durează 10-12 ore.

Efecte adverse. În cazul administrării îndelungate pot surveni: hipokaliemie, hipomagneziemie, hiponatriemie, hiperuricemie, hipercolesterinemie, disfuncții ginecologice, slăbiciune, inducerea acceselor de gută.

La administrarea intravenoasă a **furosemidului (Lazix^R)** efectul diuretic apare peste câteva minute după administrarea orală – în decursul primei ore și durează timp de 3-4 ore. Preparatul este eficient în diverse forme de hipertensiune, inclusiv în formele ei grave, când alte preparate diuretice sunt ineficiente. De regulă, furosemidul este eficient pentru jugularea crizelor hipertensive, în hipertensiunea asociată cu insuficiență renală și în cazurile în care apare tendința la retenție hidrosalină.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale, îndeosebi, în formele ei inițiale, cauzate de influența factorilor psihogeni, un rol de frunte revine preparatelor sedative (hipnotice în doze mici, sedative, tranchilizante, neuroleptice).

În scopul reducerii efectelor adverse ale preparatelor antihipertensive în practica medicală se utilizează asocierile lor. Cele mai reușite și mai utilizate sunt combinațiile diureticelor cu β -adrenoblocantele, α_1 -adrenoblocantele și, de asemenea, utilizarea concomitentă a β -adrenoblocanților cu blocații ionilor de calciu din șirul derivaților dihidropiridinici sau inhibitorilor enzimei de conversie cu antagoniștii calciului.

Există preparate antihipertensive cu asocierea fixată a substanțelor medicamentoase cu mecanism de acțiune divers. Astfel de preparate sunt: *Capozidul*, o combinație dintre captopril (IEC) și hidroclortiazidă (diuretic); *Viscaldixul*, care include în compoziția sa pindololul (β -adrenoblocator) și clopamida (diuretic) ș.a.

În cazul utilizării asociate a preparatelor antihipertensive cu mecanism de acțiune neunivoc, se constată intensificarea efectului hipotensiv și, de asemenea, diminuarea riscului evaluării efectelor indesezirabile datorită utilizării dozelor mai mici a unor preparate sau ca rezultat al profilaxiei efectelor adverse a unui preparat de către altul (inhibitoarele enzimei de conversie previn hipokaliemia indusă de diuretice).

Tabelul 33

Preparate antihipertensive

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Clofelină Clophelinum	Comprimate a câte 0,000075 g și 0,00015 g Fiole de 0,01% – 1 ml	Câte 1 comprimat de 2-4 ori în zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
2.	Metildopă Methyldopha	Comprimate a câte 0,25 g	Câte 0,25 g de 2-3 ori în zi
3.	Benzohexoni Benzohexonium	Comprimate a câte 0,1 și 0,25 g Fiole de 2,5% – 1 ml	Câte 0,1 g de 3-6 ori în zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
4.	Rezerpină Reserpine	Comprimate a câte 0,0001 și 0,00025 g	Câte 0,00005-0,0001 g de 2-3 ori în zi
5.	Prazosin Prazosinum	Comprimate a câte 0,001 și 0,005 g	Câte 1 comprimat de 3-4 ori în zi
6.	Anaprilină Anaprilinum	Comprimate a câte 0,01 și 0,04 g	Câte 0,02 g de 3-4 ori în zi
7.	Moxonidin Moxonidine	Comprimate a câte 0,0002 și 0,0004 g	Câte 0,0002 sau 0,0004 g în zi
8.	Apresină Apressinum	Comprimate, drajeuri a câte 0,01 și 0,025 g	Câte 1 comprimat de 2-4 ori în zi după masă
9.	Nitropursiat de sodiu Natrii nitroprussidum	Fiole a câte 0,05 g	În perfuzie intravenoasă (se dizolvă înainte de administrare)

Continuarea tabelului 33

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
10.	Pentoxifilină Pentoxifillum	Comprimate a câte 0,4 g	Câte 1 comprimat de 3 ori în zi după masă
11.	Captopril Captoprilum	Comprimate a câte 0,025; 0,05; 0,1 g	Câte 1-2 comprimate de 3 ori în zi
12.	Enalapril Enalaprilum	Comprimate a câte 0,005; 0,01; 0,02 g	Câte 1-2 comprimate o dată în zi
13.	Losartan Losartan	Comprimate a câte 0,05 g	Câte 0,1 g în zi sau 0,05 g de 2 ori în zi
14.	Verapamil Verapamilum	Comprimate a câte 0,04; 0,08 g Fiole de 0,25% – 2 ml	Câte 1 comprimat de 3 ori în zi. Intravenos lent sau în perfuzie intravenoasă
15.	Nifedipină Nifedipinum	Comprimate a câte 0,01 g Capsule a câte 0,01; 0,02 g	Câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi
16.	Magneziu sulfat Magnesii sulfas	Fiole de 20% și 25% – 5, 10 și 20 ml	Intramuscular, intravenos
17.	Dibazol Dibazolum	Comprimate a câte 0,02 g Fiole de 0,5% și 1% – 1, 2 și 5 ml	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori în zi; intramuscular, intravenos
18.	Papaverina clorhidrat Papaverini hydrochloridum	Comprimate a câte 0,04 g Fiole de 2% – 2 ml	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
19.	Adelfan Adelphan	Comprimate	Câte 1-2 comprimate de 3 ori în zi

7.5. Antihipotensivele

Scăderea tensiunii arteriale poate surveni în multiple stări patologice: traume, infarct de miocard, maladii infecțioase, intoxicații etc. Concomitent cu modificările hemodinamice subit, în organism se produc dereglări metabolice. În tratamentul complex al hipotensiunilor acute se folosesc preparatele care măresc tensiunea arterială, denumite **antihipotensive**.

În tratamentul hipotensiunii arteriale pot fi utilizate diverse substanțe medicamentoase, inclusiv cardiotonicele (vezi: Glicozidele cardiace), simpato-mimeticele (vezi: *norepinefrina*, *fenilefrina*, *dobutamina*), dopaminergicele (vezi: *dopamina*) și, de asemenea, analepticele (vezi: *camforul*, *cordiamina* și al.).

Acțiune hipertensivă marcată și rapidă exercită **angiotensinamida**, similară după structura chimică și acțiune cu angiotensina II (vezi: Inhibitorii enzimei de

conversie) și prezintă un ligand exogen (sintetic) al receptorilor angiotensinici. Efectul presor al preparatului este datorat creșterii rezistenței vasculare periferice, în special a arteriolilor de calibru mic. Asupra tonusului venelor practic nu influențează. Angiotensinamida constrictă, de asemenea, vasele organelor interne, tegumentelor și rinichilor. Nu exercită acțiune directă asupra cordului și în doze terapeutice nu provoacă aritmii. Preparatul este, de asemenea, capabil să contracte musculatura netedă a uterului, intestinului, veziculei biliare și vezicii urinare. Stimulează eliminarea de adrenalină din suprarenale și producția de aldosteron.

Angiotensinamida se inactivează rapid de enzimele plasmatică. Din aceste considerente, în cazul administrării ei unice exercită efect presor de scurtă durată (2-3 minute).

Indicații: stări de șoc (postraumatic, postoperator, în intoxicații, come și maladii infecțioase, infarct de miocard ș. a.).

Angiotensinamida se administrează intravenos, în perfuzie lentă cu soluție izotonică de clorură de sodiu sau soluție de glucoză de 5%.

Reacții adverse. Pe durata tratamentului cu angiotensinamidă poate surveni bradicardie, care se jugulează cu atropină.

Un alt preparat cu efect antihipertensiv este **midodrina** (*Gutron^R*). După structura chimică și proprietățile farmacologice este un analog al preparatelor simpatomimetice. Exercită acțiune vasoconstrictorie. Similar noradrenalinei și mezatonului, stimulează preponderent α -adrenoreceptorii și puțin influențează β -adrenoreceptorii. Manifestă efect moderat asupra frecvenței contracțiilor cardiace, contractilității miocardului și musculaturii bronhiilor.

În cazul administrării orale, midodrina se absoarbe rapid și se determină în plasma sanguină peste 10 minute, concentrația maximă se stabilește peste 2 ore; perioada de înjumătățire constituie 3-4 ore. Preparatul se elimină pe cale renală. În organism midodrina se hidrolizează cu formarea metabolitului activ – glimidodrina. Ultima exercită acțiune vasoconstrictorie (simpatomimetică) mai potențată, decât midodrina. Hidroliza midodrinei se realizează treptat și efectul hipertensiv evoluează mai lent și mai uniform, comparativ cu utilizarea norepinefrinei și fenilefrinei.

Indicații. Diverse forme de hipotensiune arterială: hipotensiune ortostatică și hipotensiune secundară, cauzată de boli infecțioase, traume, utilizarea preparatelor medicamentoase.

Efecte adverse: reacții hipertensive, bradicardie, transpirație abundentă, dereglări ale micțiunii.

Contraindicații: hipertensiune arterială, feocromocitom, maladii spastice și obliterante ale vaselor sanguine, tireotoxicoză, adenom de prostată, glaucom, sarcină.

Din preparatele antihipertensive cu acțiune prelungită prezintă interes pentru medicina practică **amezina metilsulfat**, care mărește tensiunea arterială patologic micșorată. Efectul hipertensiv se manifestă și în poziția verticală a corpului. Se întrebuintează în caz de hipotonie esențială și simptomatică.

7.6. Preparate medicamentoase cu acțiune asupra circulației sanguine cerebrale

Actualmente arsenalul preparatelor cu acțiune selectivă asupra circulației sanguine cerebrale este limitat. Totodată, un șir de substanțe medicamentoase cu activitate spasmolitică miotropă, care dilată vasele sanguine și ameliorează circulația în diverse organe și țesuturi, pot să influențeze pozitiv circulația sanguină și metabolismul cerebral, fiind astfel utilizate pe larg în practica neurologică.

Clasificarea preparatelor cu acțiune asupra circulației sanguine cerebrale:

1. *Antagoniștii ionilor de calciu:* cinarizină (Stugheron^R), nimodipină (Nimotop^R), flunarizină (Sibelium^R).
2. *Derivații alcaloizilor din ergot:* dihidroergotamină (Ergotam^R), dihidroergotoxină (Redergin^R).
3. *Derivații purinici:* pentoxifilină (Trental^R), xantinol nicotinat (Complamină^R).
4. *Alte vasodilatatoare cerebrale:* extract din Ginkgo biloba (Tanakan^R), vinpocetină (Cavinton^R), vincamină (Oxibral^R), benciclan (Halidor^R).
5. *Preparate combinate:* Instenon^R, Vasobral^R.

Față de preparatele spasmolitice utilizate în tratamentul tulburărilor microcirculatorii cerebrale se înaintează următoarele **cerințe**:

- a) selectivitatea acțiunii asupra vaselor cerebrale;
- b) ameliorarea metabolismului cerebral;
- c) îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui și inhibiția agregăției plachetare.

În tulburările circulației cerebrale se utilizează și antagoniștii ionilor de calciu. Un reprezentant al acestui grup este **cinarizina** (Stugheron^R) care dilată nu numai vasele coronariene și periferice, dar și cele cerebrale. Preparatul reduce viscozitatea sporită a sângelui și mărește rezistența țesuturilor față de hipoxie. Exerciță, de asemenea, acțiune antihistaminică și antiserotoninică. Cinarizina este eficientă în dereglările cronice ale microcirculației cerebrale însoțite de vertij, tulburări vestibulare, sindromul Menière, parkinsonism și în tratamentul migrenei.

Nimodipina manifestă acțiune mai selectivă asupra vaselor cerebrale, comparativ cu cinarizina. Ameliorează circulația cerebrală și atenuează fenomenele hipoxice. Se utilizează în profilaxia și tratamentul tulburărilor ischemice ale circulației cerebrale.

Pentru jugularea și prevenția cefaleei și altor manifestări ale migrenei se utilizează alcaloizii din ergot care influențează tonusul vaselor cerebrale.

Dihidroergotoxina și **dihidroergitamina** blochează alfa-adrenoreceptorii vasculari și dilată vasele sanguine, scad tensiunea arterială. Din cauza efectelor adverse (grețuri, vomă, diaree, congestie nazală, colaps ortostatic, erupții cutanate, tulburări vizuale), preparatele nominalizate se utilizează rar.

Nicergolina (*Sermion^R*) exercită efect vasodilatator predominant cerebral. Crește irigația sanguină encefalică și utilizarea oxigenului de către țesutul nervos. În doze terapeutice puțin influențează tensiunea arterială.

Acțiunea spasmolitică a derivaților de indol (*vinpocetina*, *vincamina*) și celor purinici (*pentoxifilină*, *xantinol nicotinat*) poartă un caracter miotrop. Aceste preparate dilată vasele sanguine prin inhibiția fosfodiesterazei și acumularea de AMPc în celulele musculaturii netede a vaselor. **Vinpocetina** (*Cavinton^R*) și **vincamina** (*Oxibral^R*) exercită acțiune selectivă asupra vaselor cerebrale. O particularitate caracteristică a acestor preparate prezintă dilatarea preponderentă a vaselor sanguine regiunii ischemice a creierului.

Derivații purinici și de indol nu exercită influență exprimată asupra tensiunii arteriale, iar xantinolul nicotinat amplifică activitatea contractilă a cordului, ceea ce contribuie la menținerea tensiunii perfuzabile.

O importanță majoră prezintă influența benefică a preparatelor din grupele menționate asupra metabolismului energetic al creierului. Se activează metabolismul aerob și anaerob, crește conținutul de ATP și rezistența țesutului cerebral față de hipoxie. Efectul metabolic al spasmoliticelor prezintă interes în tratamentul dereglărilor acute și cronice ale circulației cerebrale.

Un alt avantaj al derivaților purinici și de indol prezintă inhibiția agregăției plachetare, care contribuie la micșorarea riscului trombogenezei în porțiunea circulației cerebrale tulburate. Efectul cel mai potențat, în acest context, îl exercită **pentoxifilina** (*Trental^R*). Ultima mărește flexibilitatea hematiilor, reduce adezivitatea, scade agregăția trombocitară și viscozitatea sângelui. Astfel, pentoxifilina (mai puțin xantinolul nicotinat) ameliorează microcirculația și mărește aportul oxigenului cu sângele în zona ischemică.

Reieșind din proprietățile farmacodinamice descrise, preparatele din grupa derivaților purinici și de indol pot fi întrebuițate nu numai în dereglările circulației cerebrale acute și cronice, dar și în tratamentul infarctului de miocard, tulburărilor circulatorii la nivelul extremităților și în cadrul șocului traumatic și combustional.

În prezent, în tratamentul encefalopatiilor discirculatorii de diversă etiologie se utilizează pe larg extractul din **Gingo biloba** (*Tanacan^R*). Tanacanul este un vasodilatator cerebral și sistemic cu acțiune asupra arterelor, capilarelor și venelor. Efectul său se datorește flavonoidelor pe care le conține. Ameliorează circulația cerebrală și utilizarea oxigenului și glucozei de către neuroni. Captează și inactivează radicalii liberi, protejând lipidele, fosfolipidele membranelor celulare și fibrele de collagen de peroxidare. Preparatul este tolerat bine. Uneori poate genera tulburări dispeptice, cefalee, reacții alergice.

Instenonul^R este un preparat combinat, care conține trei substanțe medicamentoase: hexobendină, etamivan și etofilină. Hexobendina manifestă efect spasmolitic și vasodilatator. Dilată moderat vasele coronariene. Ameliorează circulația cerebrală și procesele metabolice din creier. Etamivanul după acțiunea

farmacologică este similar cordiaminei. Prezintă un preparat analeptic: stimulează SNC, excită centrele respirator și vasomotor. Etofilina, după proprietățile farmacologice, se aseamănă cu teofilina. Ameliorează circulația cerebrală, stimulează centrul vasomotor, exercită acțiune inotrop pozitivă asupra cordului, manifestă, de asemenea, efect bronhodilatator și diuretic moderat.

Asocierea substanțelor medicamentoase enumerate determină utilizarea instenonului pentru ameliorarea funcției cerebrale în dereglările de circulație, ischemie și hipoxie.

Un loc aparte în tulburările circulației cerebrale ocupă preparatele nootrope, care normalizează procesele metabolice în creier (vezi *piracetamul*).

În practica de ambulatoriu dereglările circulației cerebrale de gravitate ușoară pot fi tratate cu preparate combinate, care conțin papaverină, no-șpa, cafeină, dibazol, acid nicotinic ș.a. (*Xantinol nicotinat*, *Nicoverină^R*, *Nicoșpan^R*, *Papazol^R*, *Picamilon* etc.).

Tabelul 34

Preparatele care influențează circulația cerebrală

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Cinarizină Cinnarizine	Comprimate a câte 0,025 g; Capsule a câte 0,075 g; fiole de 7,5% – 20 ml	Peroral câte 0,025 g (1 comprimat) de 3 ori în zi sau câte 0,075 g (1 capsulă) o dată în zi
2.	Flunarizină Flunarizine	Comprimate a câte 0,005 g și 0,01 g; capsule a câte 0,005 g	Peroral câte 0,01 g
3.	Nimodipină Nimodipine	Comprimate a câte 0,03 g; flacoane de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,06 g (2 comprimate) fiecare 4 ore; intravenos (infuzie lentă) câte 0,001 g (0,02%-5 ml), apoi câte 0,002 g (10 ml)
4.	Cavinton Cavinton	Comprimate a câte 0,005 g; fiole de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,005-0,01 g; intravenos (infuzie)
5.	Vincanor Vincanorum	Comprimate filmate a câte 0,02 g	Peroral câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi
6.	Tanakan Tanakanum	Comprimate filmate a câte 40 mg; sol. buvabilă a câte 30 ml	Peroral câte 1 comprimat sau 1 ml sol. buvabilă de 3 ori în zi
7.	Instenon Instenonum	Comprimate filmate, drajeuri, fiole a câte 2 ml	Peroral câte 1 comprimat sau 2 drajeuri de 2-3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 1ml

7.7. Hipolipemiantele

Hipolipemiantele sunt preparatele capabile să micșoreze conținutul lipidelor totale din ser și diferite fracțiuni lipoproteice și lipidice, mai ales ale colesterolului. Medicația hipolipemiantă cuprinde medicamentele care influențează metabolismul lipidic, peroxidarea oxidativă a lipidelor, proteinelor și procesele microcirculatorii.

Hiperlipidemiile generează unul din procesele patologice primare în peretele vascular – infiltrația lipidică a intimei. Conform concepțiilor contemporane, colesterolul depus pe unitățile structurale ale intimei, pătrunde în componența β -lipoproteidelor de densitate joasă. Alfa-proteidele de densitate înaltă sunt capabile să „înlăture” colesterolul din peretele arterial și, din aceste considerente, concentrația lor mărită în sânge preîntâmpină sedimentarea lipidelor pe vase.

Clasificarea preparatelor hipolipemiante:

1. *Preparate care reduc conținutul de colesterol:* polisponină, colestiramină (Colestir^R), colestipol (Colestid^R).
2. *Preparate care influențează metabolismul lipidic:* lovastatin (Mevacor^R), simvastatin (Zocor^R), fluvastatin (Lescor^R), pravastatin (Lipostat^R), probucol (Fenbutol^R) și acizii fibrici (fenofibrat, ciprofibrat, gemfibrozil)
3. *Antioxidanți:*
 - 3.1. *Cu acțiune directă:* tocoferol (vitamina E), rutină (vitamina P), acid ascorbic (vitamina C)
 - 3.2. *Cu acțiune indirectă:* metionină, acid lipoic, acid glutamic
4. *Angioprotectoare:* piridinolcarbamat (Parmidină^R, Anginină^R), heparină, ticlopidină (Ticlid^R)

Un reprezentant al preparatelor hipolipemiante, care inhibă absorbția colesterinei, este **polisponina**, care conține saponine. Ultimele leagă colesterolul la nivelul intestinului și preîntâmpină absorbția lui. Polisponina se indică per oral. Curele de tratament constituie 20-30 zile cu interval de 7-10 zile între ele. Cura totală de tratament este de 3-4 luni, efectul hipocolesterolemiant evoluează lent.

Efecte adverse: anorexie, transpirație, uneori prurit. La suspendarea preparatului efectele adverse dispar.

Acizii fibrici sunt preparatele care au capacitatea de a reduce nivelul crescut de trigliceride din sânge. Reprezentanții acestui grup sunt: **clofibratul**, **fenofibratul**, **ciprofibratul** (Lipanor^R), **gemfibrozilul**. Stimulează catabolismul și dereglează sinteza lipoproteidelor de densitate joasă în ficat. Preparatele din această grupă se absorb practic complet în tractul digestiv, se leagă cu albuminele plasmatice. Concentrația maximă în sânge se determină peste 2-4 ore de la administrare. Metabolismul acizilor fibrici se realizează în hepatocite, metaboliții eliminându-se pe cale renală.

Fenofibratul (*Lipantil^R*) este cel mai eficient preparat hipolipemiant. Reduce nivelul acidului uric, concentrația trigliceridelor plasmatiche, blochează moderat agregția plachetară.

Preparate, care influențează metabolismul lipidic – **lovastatinul**, **simvastatinul** (*Zocor^R*), **fluvastatinul** (*Lescol^R*), **pravastatinul** (*Lipostat^R*) și **cerivastatinul** (*Lipobai^R*) - sunt substanțe naturale sau de sinteză, cu efect hipocolesterolemiant, care acționează prin inhibiția competitivă a hidroximetil-glutaril-CoA reductazei (HMG-CoA reductazei), enzimă care mediază prima etapă de biosinteză a colesterolului.

Preparatele enumerate scad concentrația lipoproteidelor de densitate joasă și foarte joasă și măresc concentrația serică a lipoproteidelor de densitate înaltă. Micșorează conținutul trigliceridelor. Ca urmare a utilizării inhibitorilor de HMG-CoA reductază se sistează evoluția aterosclerozei vaselor coronariene, scade riscul infarctului de miocard și rata mortalității.

Medicația hipolipemiantă include și preparatele antioxidante. **Metionina** este un preparat antioxidant cu acțiune indirectă. Efectul hipolipemiant al preparatului este cauzat de stimularea sintezei colinei, insuficiența căreia duce la dereglarea sintezei fosfolipidelor din lipide și depozitarea lipidelor neutre în ficat. Metionina se utilizează în tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice (de asemenea, în caz de alcoolism cronic, diabet zaharat, distrofie la copii).

Acidul lipoic manifestă efect antioxidant, participă la reglarea metabolismului lipidic și glucidic, exercită efect lipotrop, influențează metabolismul colesterolului, ameliorează funcția hepatică, posedă acțiune detoxicantă în diverse intoxicații.

Se indică în profilaxia și tratamentul aterosclerozei coronariene, afecțiunilor hepatice, în caz de neuropatii, polinevrită diabetică, dereglarea funcției vizuale, în caz de intoxicații.

Un rol important în patogenia hiperlipidemiilor i se atribuie dereglării hemostazei, în special a proceselor de activare a trombocitelor la afectarea endoteliului peretelui vascular. Trombocitele activate elimină un șir de substanțe biologice active, de tipul tromboxanului A_2 , care influențează veriga trombocitară a hemostazei cu modificarea echilibrului substanțelor vasoactive – prostaciclina, tromboxan, kinine. Efect antihiperlipidemiant marcat manifestă **angioprotectoarele**.

Parmidina (*Prodectin^R*) exercită activitate angioprotectoare, reduce permeabilitatea vaselor, contribuie la restabilirea microcirculației dereglate în caz de procese patologice. Toate acestea sunt determinate de influența preparatului asupra sistemului kinin-caliceină, îndeosebi de inhibiția activității bradikininei. Preparatul atenuază, de asemenea, agregția plachetară.

În calitate de antagonist al bradikininei, parmidina micșorează spațiile dintre celulele endoteliale ale arteriilor și, astfel, împiedică pătrunderea lipoproteidelor aterogene în membrana internă a vaselor. Manifestând activitate antiinflamatorie, parmidina scade edemul celulelor endoteliale, preîntâmpină infiltrația lipidică a

membranei interne a vaselor și contribuie la atenuarea evoluției modificărilor infiltrative în hiperlipidemii. Ea posedă și activitate hipocolesterolemică moderată, care justifică utilizarea pe larg a parmidinei în tratamentul aterosclerozei vaselor cerebrale, coronariene, extremităților, în cazul angiopatiei aterosclerotice și diabetice, trombozei venelor retinei, endarteriitei obliterante. Se constată tendință exprimată spre normalizarea metabolismului lipidic în cardiopatie ischemică la administrarea asociată a parmidinei cu acidul lipoic.

Preparatul se absoarbe rapid în tractul digestiv, se excretă cu urina și masele fecale. Este necesar ca tratamentul să fie îndelungat – până la 6 și mai multe luni. Parmidina este tolerată bine, uneori pot surveni: greață, reacții alergice cutanate, cefalee, creșterea activității transaminazelor. Preparatul este contraindicat în cazul dereglării funcției hepatice.

Acțiune hipolipemiantă posedă și **heparina**. Stimulând lipoproteidlipaza, ea contribuie la reducerea hiperlipidemiei. Conjugându-se cu lipoproteidele aterogene, inhibă fixarea lor de mucopolizaharidele intimei arterelor. În calitate de preparat anticoagulant, heparina deprimă mecanismele trombogene de evoluție a modificărilor aterosclerotice.

Tratamentul bolnavilor cu hiperlipidemii trebuie început cu un regim dietetic. Pentru corecția dereglărilor metabolismului lipidic se recomandă reducerea cu 10% a consumului total de glucide, sporirea consumului de produse bogate în acizi grași polinesaturați (uleiuri vegetale, pește, carne de găină, produse de mare), a celulozei și a glucidelor compuse (fructe, legume, crupe), limitarea maxim posibilă a consumului de sare de bucătărie.

Tabelul 35

Preparatele cu acțiune hipolipemiantă

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Fenofibrat Phenofibratum	Capsule a câte 0,1 g	Câte 1 capsulă de 2 ori în zi, până sau în timpul mesei
2.	Gemfibrozil Gemfibrozilum	Capsule a câte 300 mg	Câte 600 mg de 2 ori în zi cu 30 minute înainte de masă
3.	Lovastatin Lovastatinum	Comprimate a câte 20 mg	Câte 1 comprimat (20 mg) sau maxim 2 comprimate pe zi
4.	Parmidin Parmidinum	Comprimate a câte 0,25 mg	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi
5.	Polisponină Polysporinum	Comprimate a câte 0,1 g	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi după masă

Capitolul VIII. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI DIGESTIV

În sistemul digestiv se produce digestia alimentelor până la produse finale, absorbția lor în sânge, inactivarea microorganismelor și, de asemenea, metabolismul și absorbția substanțelor medicamentoase. Pentru reglarea activității gastrointestinale se utilizează următoarele grupe farmacologice:

- *medicamentele cu acțiune asupra apetitului;*
- *preparatele ce influențează secreția gastrică;*
- *gastroprotectoarele;*
- *antiemeticele și emeticele;*
- *colereticele și colecistokineticele;*
- *hepatoprotectoarele;*
- *preparatele utilizate în dereglarea funcției excretorii a pancreasului;*
- *laxativele și purgativele;*
- *antidiareicele.*

8.1. Preparatele cu acțiune asupra apetitului

Apetitul prezintă o senzație plăcută care anticipează consumul de alimente. El este reglat pe cale neuromorală complexă atât centrală, cât și periferică. În mecanismul periferic sunt antrenate senzațiile olfactive, gustative, optice, starea funcțional-metabolică a tractului gastrointestinal și aparatului endocrin. La nivelul SNC apetitul este controlat de două centre – centrul foamei și centrul saturației. Pentru reglarea apetitului se folosesc diverse grupe de preparate medicamentoase.

Clasificarea preparatelor cu acțiune asupra apetitului:

I. Preparatele ce stimulează apetitul (orexigene).

1. *Amarele:* tinctura de pelin;
2. *Insulina;*
3. *Steroizii anabolici:* retabolil (vezi: Preparate hormonale).

II. Preparate ce inhibă apetitul (anorexigene):

1. *Preparate cu acțiune asupra sistemului catecolaminergic* (stimulează sistemul nervos central): amferpanon (Fepranon®).
2. *Preparate cu acțiune asupra sistemului serotoninergic* (inhibă sistemul nervos central): fenfluramina.

Preparatele orexene se utilizează în caz de cașexie, inapetență cauzată de administrarea chimioterapicelor ș.a.

Amarele excită receptorii cavității bucale, stimulează reflector centrul foamei și amplifică prima fază (reflectorie) a secreției gastrice.

Insulina reduce nivelul zahărului în sânge și induce senzația de foame.

Substanțele medicamentoase anorexigene se indică în tratamentul obezității alimentare. Preparatele, ce stimulează SNC (**Fepranonul^R**), excită centrul de saturație și inhibă centrul foamei. Totodată, efectele adverse survenite și dezvoltarea dependenței medicamentoase limitează utilizarea lor. Preparatul nominalizat provoacă insomnie, agitație psihomotorie, tahicardie, hipotonie ca urmare a creșterii conținutului de norepinefrină și dopamină. Se dezvoltă dependență medicamentoasă.

Preparatele, cu acțiune asupra SNC (**Fenfluramina^R**), inhibă centrul foamei, ceea ce contribuie la stimularea centrului de saturație. Efectele adverse ale fenfluraminei sunt: somnolență, depresie, iritația mucoasei tractului digestiv. Tratamentul cu preparatele anorexigene trebuie efectuat sub supravegherea medicului.

8.2. Preparate ce influențează secreția gastrică

Preparatele medicamentoase cu acțiune asupra glandelor gastrice se folosesc pentru a regla activitatea digestivă a sucului gastric. În insuficiența glandelor gastrice se utilizează substanțe stimulatorii și substituenți ai secrețiilor gastrice. Însă unele stări patologice (ulcer stomacal, gastrita hiperacidă) sunt însoțite de sporirea activității secretorii a stomacului. În acest caz se vor utiliza preparate care inhibă secreția gastrică și scad aciditatea lui, contribuind astfel la atenuarea procesului patologic.

Stimulatorii și substituenții secreției gastrice

Stomacul secretă zilnic circa 1000 ml de suc gastric, componentele principale ale căruia sunt acidul clorhidric, pepsina, gastrina și factorul intrinsec produs de celulele parietale, mucusul și ionii de bicarbonat secretate de celulele epiteliale superficiale ale stomacului.

Acidul clorhidric este necesar pentru transformarea pepsinogenului în pepsină și menținerea unui pH optim activității enzimei; reducerea fierului alimentar Fe^{3+} până la Fe^{2+} , forma absorbabilă, sterilizarea conținutului gastric. Acidul clorhidric de 10% poate fi utilizat în tratamentul tulburărilor dispeptice din cadrul clorhidriilor, rezultatele fiind însă modeste. În plus, posibilitatea atacului smalțului dentar și a esofagitelor limitează și mai mult această terapie. Se administrează 10-30 ml de acid clorhidric de 10% diluat în 100-200 ml de apă.

Pepsina reprezintă principala enzimă proteolitică aflată în suc gastric, fiind secretată de asemenea de celulele parietale. Poate fi utilizată, în scop substitutiv, în tratamentul ahiliei gastrice (lipsa secreției de acid clorhidric și de pepsină), deși rezultatele sunt incerte.

Histamina crește secreția clorhidropeptică gastrică prin stimularea receptorilor H_2 . Ca urmare a numeroaselor reacții adverse (tahicardie, rush, edeme generalizate, cefalee etc.) și discomfortului sever pe care-l generează, histamina prezintă astăzi doar interes experimental.

Pentagastrina. Gastrina este un heptapeptid secretat de către celulele din zona antrală a stomacului sub acțiunea vagusului sau a ingestiei de alimente. În practica medicală se utilizează *Pentagastrina* (un peptid de sinteză, format din 5 aminoacizi), care deține aceleași efecte farmacologice ca și hormonul fiziologic, dar cu o durată de acțiune mai lungă. Ea stimulează secreția gastrică de acid clorhidric, pepsină și factor intrinsec, ameliorează de asemenea, fluxul sanguin în peretele gastric, secreția pancreatică, reduce absorbția de apă și electroliți din ileon și relaxează sfincterul Oddi. Gastrina și pentagastrina se utilizează cu scop diagnostic pentru diferențierea dereglărilor funcționale ale stomacului de cele organice.

Din remediile medicamentoase care sporesc secreția sucului gastric fac parte apele minerale carbonatate.

Preparate care inhibă secreția glandelor gastrice

Preparatele în cauză se utilizează în boala ulceroasă și gastrite, însoțite de hiperaciditatea sucului gastric. Terapia antiulceroasă vizează, de fapt, două tipuri total distincte de afecțiuni ulceroase, atât din punct de vedere al patogeniei, evoluției și prognosticului, cât și al tratamentului și anume: ulcerul de tip gastric și de tip duodenal. În cazul ulcerului gastric se asigură un tratament citoprotector (de protejare a mucoasei stomacului), iar a celui duodenal, cauzat de o hipersecreție gastrică, terapie antiacidă și antisecretoare. Mai mult ca atât, în ambele tipuri de afecțiuni se asigură un tratament antibacterial, vizând *Helicobacter pylori*, micro-organism implicat în geneza leziunii ulceroase de tip peptic.

Antisecretoarele gastrice

Secreția gastrică de HCl, realizată la nivelul celulelor parietale, se află sub influența a trei tipuri de mecanisme:

- **nervos** – prin intermediul nervului vag;
- **endocrin** – în special prin intermediul gastrinei;
- **paracrin** – prin intermediul histaminei.

Preparatele principale, ce inhibă secreția gastrică, fac parte din următoarele grupe:

- 1) **Antihistaminice H_2** – cimetidină (Histodil^R, Primamet^R), ranitidină (Ranitard^R), famotidină (Quamatel^R), nizatidină (Azid^R).
- 2) **Colinoblocante:**
 - a) *neselective* – atropină sulfat;
 - b) *selective M_1 – colinoblocante* – pirenzepină (Gastrocepină^R);
 - c) *ganglioblocante*: hexometoniu benzosulfon (Benzohexonium^R), pempidină (Pirilenă^R).
- 3) **Inhibitorii pompei de protoni** – omeprazol (Omez^R, Oraz^R, Glaveral^R), lansoprazol.
- 4) **Blocanți ai receptorilor gastrinici** – proglumid.
- 5) **Antiacide:**
 - a) *absorbabile (sistemice)*: bicarbonat de sodiu;
 - b) *neabsorbabile (nesistemice)*: compuși de aluminiu (hidroxid, carbonat, fosfat de aluminiu); compuși de magneziu (hidroxid, oxid, carbonat, silicat de magneziu); carbonat de calciu;
 - c) *combinat*: Vicair^R, Vicalin^R, Almagel^R, Maalox^R.

Antihistaminicele H_2

Prin blocarea receptorilor H_2 se inhibă secreția indusă de histamina eliberată de celulele gastrice. Antihistaminicele reduc marcat secreția gastrică stimulată de gastrină sau cea stimulată de nervul vag.

Cimetidina este un blocant al H_2 – histaminoreceptorilor de generația I. Inhibă secreția bazală și cea stimulată de alimente, gastrină sau acetilcolină a acidului clorhidric. Este un supresor al enzimelor microzomale hepatice.

Efecte adverse: cefalee, confuzie, fatigabilitate, depresie, ginecomastie, leziuni renale, impotență, agranulocitoză.

Ranitidina prezintă H_2 -histaminoblocant de generația a doua. Preparatul este bine absorbit din tractul digestiv. Biodisponibilitatea lui constituie 50%. Practic nu se metabolizează. Se elimină pe cale renală și intestinală.

Concurează cu histamina pentru H_2 – histaminoreceptori. Inhibă secreția bazală și cea stimulată de acid clorhidric și pepsină, reducând volumul de suc gastric. Este lipsită de efectele adverse induse de cimetidină.

Famotidina (Quamatel^R) este mai activă, decât ranitidina și posedă mai puține reacții adverse.

Indicații. Antihistaminicele nominalizate se utilizează în tratamentul ulcerului duodenal activ, ulcerului gastric benign, reflux – esofagitei, sindromului Zollinger – Ellison.

Colinoblocantele

Până la apariția antihistaminicelor H_2 , muscarinoliticele prezentau principala medicație antiulceroasă. Efectul lor terapeutic se datorează blocării receptorilor

muscarinici la nivelul celulelor parietale din mucoasa stomacului, cu reducerea concomitentă a secreției de acid clorhidric și pepsină. Colinoblocantele neselective provoacă un șir de efecte adverse de natură atropinică. Ultimele lipsesc sau sunt foarte reduse în cazul administrării pirenzepinei.

Pirenzepina este un blocant selectiv al colinoreceptorilor M_1 din ganglionii parasimpatici ai stomacului. Ca urmare, se inhibă secreția bazală de acid clorhidric și pepsinogen, se reduce eliberarea de gastrină, crește rezistența celulelor mucoasei gastrice față de agenții lezanți (efect gastroprotector).

Indicații. Ulcer gastric și duodenal, gastrite hiperacide.

Inhibitorii pompei de protoni

Pompa de protoni, o ATP-ază K^+/H^+ – dependentă, este responsabilă de concentrarea ionilor de H^+ în lumen, ea fiind absolut indispensabilă secreției de acid clorhidric gastric.

Omeprazolul în mediul acid gastric se transformă în acid sulfenic și apoi în sulfenamidă. Acestea se leagă de o grupare – SH a pompei de protoni, pe care o inactivează ireversibil. Inhibitorii pompei de protoni scad cu peste 95% secreția gastrică, atât bazală, cât și cea stimulată de gastrină, nervul vag sau agenți farmacologici.

Indicații. Ulcer gastro-duodenal, esofagita de reflux, sindrom Zollinger-Ellison.

Efecte adverse. Diaree, nausee, colice intestinale, slăbiciune, cefalee. Preparatul este tolerat bine și reacțiile adverse menționate se constată rar.

Blocanți ai receptorilor gastrinici

Gastrina este secretată de celulele antrale ale stomacului. Ea sporește secreția acidă, în primul rând prin intermediul stimulării secreției de histamină.

Proglumidul, blocant al receptorilor gastrinei, scade secreția bazală și pe cea stimulată de pentagastrină.

Pentru această clasă de medicamente nu există încă date concludente despre eficiența tratamentului, reacțiile adverse sau interacțiunile medicamentoase. De aceea se utilizează mai mult ca medicație adjuvantă în terapia antiulceroasă.

Antiacidele

Pentru tratamentul simptomatic al stărilor hiperacide se utilizează antiacidele - preparate, care reduc aciditatea conținutului gastric prin neutralizarea acidul clorhidric.

Celulele parietale gastrice secretă circa 140 mM de acid clorhidric pe zi, pH-ul normal al sucului gastric fiind sub 1. Mecanismul de acțiune al antiacidelor constă în neutralizarea acidului clorhidric existent în stomac, aceste substanțe conținând în molecula lor un cation cu caracter bazic. În plus, creșterea pH-ului peste 4 determină

blocarea transformării pepsinogenului în pepsină, iar creșterea peste 7 determină inactivarea enzimei.

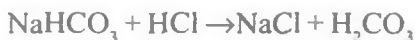
Antiacidele sunt utilizate în terapia ulcerului gastroduodenal care se asociază cu hipersecreție și hiperaciditate, esofagită de reflux, hemoragii digestive, sindromul Zollinger-Ellison.

Antiacidele se grupează în:

- absorbabile, care la doze mari sunt capabile să genereze alcaloză sistemică, fiind denumite și sistemice;
- neabsorbabile sau nesistemice.

Alcaloza, concomitent cu hipersecreția gastrică compensatoare, survenită ca răspuns la acțiunea antiacidă, reprezintă principalele dezavantaje ale acestei clase de medicamente. Antiacidele se administrează, de regulă, cu 1 ½ - 2 ore după mesele principale, pentru a neutraliza hipersecreția postprandială, și o doză seara, înainte de culcare, pentru a contracara hipersecreția nocturnă.

Bicarbonatul de sodiu. Neutralizează rapid și intens acidul clorhidric gastric:



Determină însă, hipersecreție gastrică compensatoare, ceea ce-i limitează utilizarea ca monoterapie. La doze mari determină alcaloză sistemică și balonări abdominale ca urmare a cantităților mari de bioxid de carbon rezultate în urma disocierii acidului carbonic ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$).

Compuși pe baza de aluminiu neutralizează mai lent și mai puțin intens acidul clorhidric, dar mai durabil. Fac parte din antiacidele neabsorbabile. De asemenea, sunt capabili să fixeze pepsina și sărurile biliare (în cazul refluxului duodenogastic). Eficacitatea tratamentului scade în funcție de durata terapiei. Inițial acestea reacționează cu acidul clorhidric, formând clorură de aluminiu, care în timpul pasajului intestinal se transformă în carbonați și fosfați insolubili, neabsorbabili, cu efect constipant.

Compuși pe bază de magneziu Neutralizează rapid și intens acidul clorhidric, cu formare de clorură de magneziu.



Ionul de Mg^{2+} scade eliberarea de gastrină și are și o acțiune anticolinergică, reducând secreția stimulată prin nervul vag. Compușii de magneziu nu se absorb, dar fiind hidrosolubili, rețin prin mecanism osmotic un echivalent de apă, sporind volumul conținutului intestinal, manifestând astfel și efect laxativ.

În prezent se dă preferință preparatelor antiacide combinate, care conțin nu numai substanțe antiacide, dar și compuși astringenți, spasmolitici, coleretici, purgativi și anestezici locali. Astfel de preparate sunt: *Vicairul^R*, *Vicalinul^R*, *Almagelul^R*, *Maaloxul^R* ș.a.

Caracteristica preparatelor antiacide este prezentată în tabelul 36.

Tabelul 36

Caracteristica preparatelor antiacide

Denumirea preparatului	Avantajele	Dezavantajele
Bicarbonat de sodiu	Efectul se dezvoltă rapid	1. Durata de acțiune este scurtă. 2. Formarea de CO_2. 3. Eliminarea repetată a secretului gastric cu conținut sporit de pepsină. 4. Dezvoltarea alcalozei sistemice. 5. Reținerea ionilor de sodiu și apă în țesuturi (edeme).
Oxid de magneziu	1. La inactivarea acidului clorhidric nu se formează CO_2. 2. Acțiune laxativă. 3. Durata de acțiune lungă.	Efectul se dezvoltă lent.
Hidroxid de aluminiu	1. La inactivarea acidului clorhidric nu se formează CO_2. 2. Efect îndelungat. 3. Acțiune absorbantă și astringentă.	1. Dezvoltarea lentă a efectului. 2. Acțiune obstipantă. 3. La administrarea îndelungată reduce rezervele de fosfor în organism.
Maalox	1. Capacitate de neutralizare înaltă. 2. Acțiune gastro-protectorie. 3. Nu provoacă constipație.	La administrarea îndelungată are loc extenuarea resurselor de fosfor în organism (influența hidroxidului de aluminiu).

8.3. Gastroprotectoarele

Gastroprotectoarele (citoprotectoarele) prezintă preparate medicamentoase care acționează direct asupra mucoasei gastrice și reduc sau stopează influența alterantă asupra ei a factorilor chimici sau fizici.

Mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice constau în:

- secreția de mucus și de bicarbonat (mucusul gastric blochează retrodifuzia ionilor de hidrogen și a proteinelor cu masă moleculară mare, cum este pepsina, dinspre lumen către celulele epiteliale);
- regenerarea rapidă a epiteliului mucoasei gastrice;
- menținerea unui flux sanguin obișnuit în peretele stomacului.

Preparatele cu efect citoprotector a mucoasei gastrice sunt: *sucralfatul* (*Venter^R*), *bismutul subcitrat* (*De-nol^R*), *metiluracilul*, *misoprostolul* (*Saitotec^R*).

Sucralfatul reprezintă sarea de aluminiu a sucrozei octosulfatate. Se leagă puternic de proteinele de la nivelul nișei Haudek, realizând un strat protector, durabil împotriva atacului clorhidropeptic. Concomitent cu efectul citoprotector, sucralfatul manifestă o varietate întreagă de alte acțiuni: fixează sărurile biliare, implicate în geneza ulcerului în cazul refluxului duodenogastric, are efect adsorbant pentru pepsină, stimulează secreția de prostaglandine, inhibă în măsură mică dezvoltarea *Helicobacter pylori*. Reacțiile adverse apar rareori și se reduc la simptome de natură digestivă.

Compușii pe bază de bismut. Sărurile de bismut formează cu proteinele din zona nișei Haudek un strat de proteinat de bismut care protejează împotriva acțiunii clorhidropeptice și blochează retrodifuzia ionilor de hidrogen dinspre lumen spre mucoasă. Compușii de bismut au și efect antibacterian, vizând *Helicobacter pylori*.

Cel mai utilizat compus este **subcitratul de bismut** (*De-Nol^R*), care concomitent cu efectul astrigent, ce constă în formarea masei coloidale, ce acoperă mucoasa gastrică, manifestă și efect antiacid. De regulă, preparatul este bine tolerat. Sunt posibile nausee, vomă.

Analogi ai prostaglandinelor

Prostaglandinele E_2 și I_2 sunt sintetizate la nivelul mucoasei gastrice. Ele inhibă secreția de acid clorhidric datorită fixării pe receptorii prostaglandinici de pe celulele parietale, de asemenea, cresc secreția de mucus și bicarbonat. Participă și la menținerea unei circulații sanguine normale în peretele gastric. Un analog sintetic al prostaglandinei E_1 este **Misoprostolul**, care deține o acțiune de circa 3 ore. Se utilizează pentru profilaxia și tratamentul ulcerului gastric cauzat de administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Efectele adverse sunt multiple: diaree, crampe abdominale, tahicardie, uneori edem, erupții cutanate, somnolență.

Metiluracilul este eficient în ulcerul gastroduodenal datorită stimulării metabolismului nucleic în mucoasa gastrică. Posedă acțiune antiinflamatoare. Manifestă următoarele reacții adverse: reacții alergice, cefalee, amețeli.

Tabelul 37

Preparate cu acțiune asupra apetitului, secreției gastrice și gastroprotectoare

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Tinctură de pelin Tinctura Absinthii	Flacoane a câte 25 ml	Peroral câte 15-20 picături
2.	Fepranon Phepranonum	Drajeuri a câte 0,025 g	Peroral câte 0,025 g
3.	Desopimon Desopimonum	Drajeuri a câte 0,025 g	Peroral câte 0,025 g
4.	Suc gastric natural Succus gastricus naturalis	Flacoane a câte 100 ml	Peroral câte 15-30 picături
5.	Pepsină Pepsinum	Pulbere	Peroral câte 0,2-0,5 g
6.	Acid clorhidrat diluat Acidum hydrochloricum dilutum	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 10-15 picături
7.	Gastrocepină Gastrocepinum	Comprimate a câte 0,025 g Fiole a câte 0,01 g	Peroral câte 0,05 g Intravenos, intramuscular câte 0,01 g
8.	Cimetidină Cimetidinum	Comprimate a câte 0,2 g Fiole de 10% – 2 ml	Peroral câte 0,2-0,4 g Intravenos câte 0,2 g (2 ml)
9.	Ranitidină Ranitidinum	Comprimate a câte 0,15 g Fiole de 2,5% – 1 ml	Peroral câte 0,15 g Intravenos, intramuscular câte 0,05 g (2 ml)
10.	Famotidină Famotidinum	Comprimate a câte 0,02 g și 0,04 g	Peroral câte 0,02 g-0,04 g înainte de somn
11.	Bicarbonat de sodiu Natrii bicarbonas	Pulbere Comprimate a câte 0,3 g și 0,5 g	Peroral câte 0,5 g-1 g
12.	Oxid de magneziu Magnesii oxydum	Pulbere Comprimate a câte 0,5 g	Peroral câte 0,5 g-1 g
13.	Hidroxid de aluminiu Aluminii hydroxydum	Pulbere	Peroral câte 1-2 lingurițe de ceai sub formă de suspensie de 4%
14.	"Almagel" "Almagelum"	Flacoane a câte 150 ml	Peroral câte 1 lingură gradată
15.	"Maalox" "Maalox"	Comprimate Pachețele a câte 15 ml	Peroral câte 1-2 comprimate (de mestecat și de ținut în gură până la dizolvarea completă) sau câte 15 ml (1 pachețel) peste 1-1,5 ore după masă
16.	Sucralfat Sucralfatum	Comprimate a câte 0,5 g	Peroral câte 0,5-1g (1-2 comprimate) cu ½-1oră până la masă
17.	De-Nol De-Nol	Comprimate a câte 0,12 g	Peroral câte 1-2 comprimate cu ½-1 oră până la luarea mesei și 1-2 comp. până la somn
18.	Misoprostol Misoprostolum	Comprimate a câte 0,2 mg (200 mcg)	Peroral câte 0,2 mg (200 mcg)

8.4. Antiemeticele și emeticele

Greața și voma sunt manifestări ce pot apărea într-o multitudine de condiții, printre care sarcina, răul de mișcare, afecțiuni gastroduodenale, intoxicații medicamentoase, infarct miocardic, insuficiență renală sau hepatite. În terapia anticanceroasă aceste simptome sunt atât de frecvente, încât se recurge la administrarea anticipată de preparate antiemetice la reluarea curelor de citostatice. Discomfortul creat de greață și vomă pot conduce la refuzul pacientului de a continua tratamentul.

Voma reprezintă un proces complex, coordonat de centrul vomei situat la nivelul bulbului rahidian. Acest centru primește informații din zona chemoreceptoare (ZCR) – declanșatoare a vomei – situată în aria ventriculului IV de la aparatul vestibular, prin intermediul cerebelului, de la cortex, de la viscere (inimă, regiunea gastroduodenală etc.) prin intermediul nervilor vagi.

Substanțele medicamentoase, care inhibă reflexul de vomă, se numesc antiemetice, iar cele, care îl stimulează – emetice.

Clasificarea antiemeticeilor:

1. *M – colinoblocante:* scopolamina bromhidrat, comprimate „Aeron”, difenhidramină clorhidrat (Dimedrol^R).
2. *Antihistaminice:* prometazină clorhidrat (Diprazină^R).
3. *Antagoniști ai receptorilor dopaminergici:*
 - 1.1. Benzamidele – metoclopramid (Cerucal^R)
 - 1.2. Fenotiazinele – perfenazină (Etaperazină^R), trifluoperazină (Triftazină^R), ticetilperazină (Torecan^R).
 - 1.3. Butirofenonele – haloperidol, droperidol.
4. *Blocanți ai receptorilor serotoninici (5-HT₂):* ondansetron (Zofran^R), tropisetron (Navoban^R), granisetron (Kytril^R).

Anticolinergicele

Transmiterea de tip colinergic, prin implicarea receptorilor muscarinici, are un rol important în propulsarea stimulilor vomitivi de la centrul vomei.

Scopolamina se utilizează în tratamentul cinetozelor (răul de mișcare). Ultimul prezintă un sindrom tipic care se dezvoltă la persoanele predispuse la folosirea transportului aerian, maritim, auto. Dereglările survenite se manifestă prin vomă, apatie, slăbiciune musculară, bradicardie. M – colinoblocantele sunt rar folosite ca antiemetice din cauza efectului lor antispastic, cu reducerea activității motorii gastroduodenale și intensificarea fenomenelor de stază și implicit cu întârzierea evacuării gastrice.

Efectele adverse sunt numeroase, fiind, de regulă, de tip atropinic: uscăciunea gurii, tulburări de acomodare vizuală, retenție urinară etc.

„**Aeronul**” este preparatul de elecție în combaterea răului de mișcare (cinetozelor). Prezintă un produs farmaceutic combinat din Scopolamină și Hiosciamină. În afară de cinetoză, se întrebuințează pentru profilaxia și jugularea acceselor maladiei Mènière.

Antihistaminicele H_1

Receptorii histaminergici H_1 sunt concentrați la nivelul cerebelului și nucleelor vestibulare, fiind implicați în voma din răul de mișcare. Antihistaminicele H_1 sunt eficiente și în vărsăturile induse de stimulii proveniți de la stomac sau intestin (intoxicații medicamentoase, gastroenterite, utilizarea citostaticelor etc.). Acțiunea antiemetică a antihistaminicelor este mai intensă la substanțele care prezintă și un efect anticolinergic de tip central: difenhidramină, prometazină. Preparatele nominalizate asociază și un efect deprimant moderat asupra SNC – sedare, somnolență, ceea ce reprezintă o acțiune benefică asupra stării psihice a pacientului cu emeză. Mai pot apărea amețeli, uscăciunea gurii, cefalee etc.

Antagoniști ai receptorilor dopaminergici D_2

Receptorii D_2 sunt localizați la nivelul zonei chemoreceptoare, fiind implicați în transmiterea stimulilor emetogeni către centrul vomei, stimuli declanșați de substanțe cu efect vomitiv (citostatice, ipecă, opiacee etc.). Stimularea receptorilor dopaminergici poate fi indusă și de iritația digestivă (ingestie de toxine, afecțiuni inflamatorii gastrointestinale etc.).

Prin blocarea acestor receptori se combate voma din intoxicații medicamentoase, uremie, gastroenterite, boala actinică, tratament cu citostatice etc.

Benzamidele

Metoclopramida (*Cerucal[®]*) posedă efect antiemetic și prokinetic puternic (amplifică tonusul și motilitatea tractului digestiv). Blochează receptorii dopaminergici D_2 din zona chemoreceptoare a centrului vomei. În doze mari metoclopramida blochează și receptorii histaminergici H_1 , potențându-se astfel efectul antiemetic al medicamentului.

La nivel digestiv, mecanismul de acțiune constă în stimularea eliberării de acetilcolină la nivelul plexurilor nervoase din peretele gastroduodenal, intervenind în reglarea tranzitului transpiloric. Pot fi utilizate în vărsăturile cauzate de chimioterapie sau în cele induse de stază gastrică, prin diskinezii pilorice.

Tulburările extrapiramidale, secundare blocării receptorilor D_2 , sunt mai reduse decât la celelalte tipuri de blocante ale receptorilor dopaminergici.

Fenotiazinele, utilizate ca neuroleptice, prezintă în doze uzuale efect antiemetic și prokinetic. **Tietilperazina** este un preparat antiemetic specific. Spre deosebire de alte neuroleptice, nu exercită efect sedativ exprimat și doar moderat potențează efectul analgezicelor și hipnoticelor. De regulă, nu provoacă dereglări extrapiramidale. Manifestă efect antivomitiv mai marcat, comparativ cu alte neuroleptice. Se utilizează cu scopul profilaxiei și tratamentului vomei, survenite în cazul excitației zonei chemoreceptoare (utilizarea chimeoterapicelor, tratament iradiant, sarcină), excitației aparatului vestibular (cinetoze) și receptorilor mucoasei gastrice (gastrite, ulcer gastroduodenal).

Reacții adverse. Uneori pot surveni: somnolență, xerostomie, rareori – hipotensiune posturală.

Contraindicații. Deprimarea severă a SNC în caz de stare comatoasă.

Butirofenonele, aparținând neurolepticelor, sunt eficiente în vărsăturile induse de chimioterapice. Din această clasă fac parte *haloperidolul* și *droperidolul*. Similar altor preparate neuroleptice, ele pot genera hipotensiune, sedare și tulburări extrapiramidale.

Blocanți ai receptorilor serotoninergici (5-HT₃)

Sunt utilizați în acest scop *ondansetronul*, *granisetronul*, *tropisetronul*. Receptorii pentru serotonină (5-Hidroxitriptamina) de tip 5-HT₃ sunt major implicați în transmiterea impulsurilor emetogene provenite de la nivelul gastrointestinal al zonei chemoreceptoare către zona efectoare a centrului vomei. Medicamentele cu capacitatea de a bloca acești receptori prezintă medicația de elecție în tratamentul vomei induse de chimioterapice, efectul antivomitiv fiind exprimat.

Efectele adverse ale grupei date de preparate sunt minore și se reduc la cefalee, somnolență, constipație.

Emeticele

Emeticele reprezintă o clasă de medicamente care induc voma și care sunt utilizate pentru evacuarea rapidă din stomac a unor substanțe toxice, ingerate accidental sau voluntar.

Administrarea lor este contraindicată dacă:

- ☐ ingerarea de substanțe intens corozive (baze și acizi puternici), ce pot provoca perforații gastroesofagiene;
- ☐ comă sau stupor, cu posibilitatea aspirației conținutului gastric;
- ☐ ingerarea unui preparat cu acțiune excitantă asupra SN, asocierea vomei putând induce convulsii;
- ☐ ulcer gastroduodenal.

Clasificarea emeticelor

1. **Preparate cu acțiune centrală** care stimulează receptorii dopaminici din zona chemoreceptoare – apomorfina clorhidrat.
2. **Preparate cu acțiune reflectorie** care excită receptorii stomacului și provoacă vomă reflectorie – sulfat de cupru, sulfat de zinc.
3. **Preparate cu acțiune mixtă** care manifestă acțiune reflectorie și centrală: alcaolizi de termopsis și ipecă.

Apomorfina reprezintă un derivat de morfină care activează, de asemenea, zona chemoreceptoare, declanșatoare a centrului vomei, prin stimularea receptorilor dopaminici D_2 . Este utilizată rar, ca urmare a depresiei respiratorii pe care o generează. Inhibarea centrului respirator din intoxicația cu apomorfina beneficiază, ca și în cazul morfinei, de terapie cu nalorfină.

Indicații. Intoxicația acută cu substanțe chimice, când nu este posibilă spălătura gastrică. Tratatamentul alcoolismului (aparitia reflexului condiționat negativ la utilizarea alcoolului).

Ipeca este un alcaloid extras din Ipecacuana, care acționează ca emetic prin mecanism de acțiune reflex (iritația mucoasei gastroduodenale) și prin acțiune centrală (stimularea chemoreceptorilor din centrul vomei). Se administrează preponderent în ingestiiile de substanțe toxice în pediatrie. Toxicitatea substanței este mare, fiind posibilă cardiomiopatia, fibrilația ventriculară și chiar exitusul.

8.5. Colereticele și colecistokineticele

Colereticele reprezintă o clasă de medicamente care cresc cantitatea de bilă secretată de ficat.

În funcție de origine colereticele se împart în:

1. **Coleretice sintetice** – măresc sinteza acizilor biliari: acid dehidrocolic, collenzim^R, colosas, allohol^R, osalamidă (Oxafenamidă^R), nicodină.
2. **Coleretice vegetale**: flori de imortelă, mătăsă de porumb.
3. **Hidrocoleretice** – măresc volumul bilei din contul componentului hidric – apele minerale.

Colereticele sintetice sporesc formarea bilei în celulele hepatice. **Acidul dehidrocolic și collenzima^R** stimulează marcat secreția biliară și sunt indicați în tratamentul de substituție.

Alloholul^R intensifică nu numai funcția secretorie a ficatului, dar și activitatea secretorie și motorie a tractului gastrointestinal, atenuând procesele de fermentare și de suprație.

Osalamida contribuie atât la formarea, cât și la eliminarea bilei. Exerciță, de asemenea, efect spasmolitic și hipolipidemic. În administrare îndelungată exercită efect purgativ.

Nicodina produce efect coleretic și, totodată, manifestă acțiune bacteriostatică și bactericidă, datorată fracției formaldehide a preparatului. Un alt component al preparatului (nicotinamida) posedă proprietățile vitaminei PP și exercită influență pozitivă asupra funcției hepatice.

Indicațiile principale ale colereticelor sunt hepatitele cronice, colangitele și colecistitele cronice.

Substanțe cu acțiune coleretică conțin și unele remedii vegetale: flori de imortelă, mătasea de porumb, rostopasca, terpenele etc. Mecanismele, prin care colereticele vegetale cresc secreția de bilă, sunt puțin cunoscute.

Apele minerale acționează ca hidrocoleretice. Astfel, odată ajunse în ficat, sunt secretate în bila din canaliculele biliare și datorită unei acțiuni osmotice mențin un conținut înalt de apă în secreția biliară. Efectul hidrocoleretic este utilizat în scopul spălării căilor biliare, când acestea conțin nisip sau calculi de dimensiuni reduse sau pot fi utilizați pentru drenarea bilei după intervenții chirurgicale pe vezicula biliară.

Colecistokineticele

Colecistokineticele reprezintă o clasă de medicamente ce cresc tonusul și peristaltica veziculei biliare și a canalelor biliare și relaxează în același timp sfincterul Oddi, favorizând drenajul bilei. Se reduce astfel staza biliară și implicit, riscul calculozei și al infecției.

Clasificarea colecistokinetelor

1. **Colecistokineticele ce sporesc tonusul veziculei biliare și relaxează sfincterul Oddi** –magneziul sulfat.

2. **Colespasmoliticele:**

a) *M – colinoblocante:* atropina sulfat, platifilina hidrotartrat;

b) *Spasmolitice miotrope:* No-șpa[®], papaverina clorhidrat.

Magneziul sulfat nu influențează contractilitatea căilor biliare, dar relaxează sfincterul Oddi, favorizând evacuarea bilei. Este folosit în timpul tubajului duodenal, pentru explorarea secreției biliare.

O serie întreagă de produse vegetale și animale, cum ar fi uleiul de floarea soarelui, de măsline, gălbenușul de ou, ciocolata etc. prezintă efect colecistokinetic. Odată ajunse în intestin, acestea induc eliberarea de colecistokinină, care determină stimularea contracțiilor căilor biliare. Se folosesc în tratamentul dispepsiilor prin hipotonii sau hipokinezii biliare, în cazul lipsei calculilor în vezica biliară, sau în prezența de calculi de dimensiuni reduse.

8.6. Hepatoprotectoarele

Hepatoprotectoare prezintă preparate, care indiferent de mecanismul de acțiune, stimulează activitatea funcțională a hepatocitelor de a sintetiza, detoxica, elimina diferite produse biologice. Efectul hepatoprotector este realizat, într-o măsură oarecare, de către diverse substanțe farmacologice ce ameliorează procesele metabolice din organism, inclusiv vitaminele, remediile care anihilează oxidarea peroxidică a lipidelor și, care posedă activitate antihipoxică.

Clasificarea hepatoprotectoarelor:

1. **De origine vegetală:** silimarină (Legalon^R, Carsil^R), bilignină, Liv-52.
2. **De origine animală:** sirepar, trofopar.
3. **Preparate care conțin aminoacizi și fosfolipide esențiale:** esențiale, fosfolip.
4. **De origine sintetică:** cianidanol (Caterghen^R), flumecinol (Zicsorin^R), acid ursodezoxicolic.

Silimarina prezintă un bioflavonoid izolat din semințele de armurariu, *Silybum marianum*. Este considerat un hepatoprotector, deoarece stabilizează membranele hepatocitelor, normalizează structura și metabolismul hepatic: stimulează sinteza proteinelor, manifestă activitate antioxidantă, normalizează metabolismul fosfolipidelor. Silibinina previne degenerarea lipoică a hepatocitelor.

Indicații. Hepatite acute și cronice, steatoza și ciroza hepatică, distrofiile hepatice toxico-metabolice.

Efecte adverse. Accentuează dereglările vestibulare preexistente, tulburările dispeptice, alopecia la persoanele predispuse. Simptomele dispar la suspendarea tratamentului.

Liv-52 este un preparat complex, preparat din sucurile și decocturile unui șir de plante. Se utilizează pentru ameliorarea funcției hepatice în caz de hepatite infecțioase și toxice, hepatită cronică ș. a. Preparatul, de asemenea, sporește apetitul, îmbunătățește digestia, favorizează eliminarea gazelor din intestin (acțiune antiflatulentă) și intensifică diureza.

Sireparul prezintă hidrolizat de ficat standardizat după cianocobalamină. Stimulează regenerarea țesutului hepatic, datorită efectului lipotrop. Manifestă efect detoxifiant în intoxicații.

Indicații. Hepatită subacută și cronică, ciroză hepatică, lipodistrofia hepatică, afecțiunile degenerative și toxice ale ficatului.

Efecte adverse. Înroșirea feței, senzație de căldură, dureri abdominale, reacții alergice.

Esențiale. Principiul activ al preparatului îl constituie fosfolipidele esențiale, necesare pentru construcția și funcționarea obișnuită a membranelor celulare și a

organitelor hepatocitelor. Ele inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, proteic și funcția detoxicantă a ficatului. Vitaminele din componența preparatului intră în compoziția coenzimelor participante la diverse procese metabolice.

Indicații. Lipodistrofia hepatică, hepatitele acute și cronice, ciroza hepatică, coma hepatică, afecțiunile hepatice medicamentoase și alcoolice.

Flumecinolul (*Zixorin^R*) induce activitatea fermentativă a microsomilor hepatici, amplifică generarea glucuronizilor, favorizează eliminarea metaboliților endo- și exogeni din organism, sporește eliminarea bilei.

Indicații. Hiperbilirubinemie funcțională la persoanele cu afecțiuni hepatice cronice difuze.

Reacții adverse. Nausee, intoleranță individuală.

8.7. Preparate utilizate în dereglarea funcției excretorii a pancreasului

Pancreasul exocrin secretă zilnic aproximativ 1000 ml de suc care conține enzime digestive: lipază (hidrolizează lipidele în acizi grași și glicerină), tripsină (scindează proteinele în aminoacizi) și amilază (scindează polizaharidele în monozaharide).

Clasificarea preparatelor cu influență asupra funcției excretorii a pancreasului:

1. *Remedii care stimulează secreția pancreasului:* secretină, colecistokinină.
2. *Preparate utilizate în tratamentul de substituție al insuficienței funcției excretorii a pancreasului:* Pancreatină^R, Panzinorm^R, Mezim-forte^R, Festal^R, Digestal^R.
3. *Preparate, care inhibă secreția pancreasului (inhibitorii enzimelor protolitice):* contrical (Trasilol^R), acid aminocapronic, aprotinină.

Primul grup de preparate (secretina și colecistokinina) se utilizează doar cu scop diagnostic.

În lipsa unei secreții pancreatice corespunzătoare, digestia alimentelor ingerate este deficitară, înregistrându-se diareea pancreatogenă cu steatoree (prin deficit de lipază) și creatoree (fibrele musculare fiind incomplet digerate în lipsa tripsinei). Deficitul de amilază este suplinit de amilaza salivară, suc intestinal și de flora bacteriană intestinală. Reprezentantul principal al preparatelor utilizate în tratamentul de substituție al insuficienței secretorii pancreatice este pancreatina, un amestec de amilază, lipază și tripsină, extras din pancreasul porcine sau bovine. Contribuie la digestia glucidelor, proteinelor și lipidelor. Dezavantajul pancreatinei constă în inactivarea ei de către suc gastric, din care cauză se produce sub forme medicamentoase enterosolubile.

Indicații. Se utilizează în insuficiența secretorie exocrină a pancreasului (pancreatită cronică), bolile inflamatorii cronice ale stomacului, duodenului sau veziculei biliare, dispepsie, flatulență.

În tratamentul de substituție a insuficienței funcției secretorii a pancreasului sunt folosite și: **Festalul[®]**, **Digestalul[®]**, **Mezimul forte[®]** ș.a. Aceste preparate conțin toate enzimele sucului pancreatic și bilă, necesare pentru emulgarea grăsimilor și activitatea lipazelor. Se livrează sub formă de comprimate sau drajeuri care se administrează cu 5-10 minute înainte de masă. Preparatele nominalizate sunt similare după activitate și pot fi substituite între ele.

Indicații. Pancreatită cronică, enterocolită.

Panzinormul prezintă un preparat enzimatic care reglează digestia gastrică și intestinală. Stratul extern al comprimatelor sau drajeurilor conține extractul mucoasei gastrice, iar nucleul acidorezistent – pancreatină și bilă. Panzinormul se administrează cu 10-15 minute înainte de masă. În acest caz stratul extern se descompune în stomac, asigurând scindarea proteinelor, pe când nucleul acidorezistent se descompune în duoden cu asigurarea digestiei în el.

Pentru tratamentul pancreatitei acute, survenite ca urmare a autodigestiei pancreasului prin enzime proprii în obstrucția ductului, traumă sau infecție, se utilizează inhibitorii enzimelor proteolitice: **aprotinină**, **contrical (Trasilol[®])**, **acid aminocapronic**. Aceste preparate conțin proteine capabile să se conjuge cu tripsina și alte proteaze, anihilând astfel, activitatea lor. Se administrează intravenos în jet sau în perfuzii. Activitatea preparatelor se exprimă în UA, ce caracterizează activitatea antiproteazică.

Tabelul 38

Preparate emetice și antiemetice, coleretice și colecistokinetice, hepatoprotectoare și cu influență asupra funcției excretorii a pancreasului

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Metoclopramidă Metoclopramide	Comprimate a câte 0,01 g Fiole de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,01 mg; intramuscular sau intravenos câte 0,01 g (0,5%-2 ml)
2.	Etaperazină Aethaperazinum	Comprimate a câte 0,004 g; 0,006 g; 0,01 g	Peroral câte 0,004-0,01 g
3.	Apomorfina clorhidrat Apomorphini hydrochloridum	Fiole de 1% – 1 ml	Subcutanat câte 0,002-0,03 g (0,2-0,3 ml)
4.	Comprimate "Collenzim" Tabulettae "Chollenzymum"	Comprimate oficinale	Peroral câte 1 comprimat

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
5.	Colosas Cholosasum	Flacon a câte 300 ml	Peroral câte 1 linguriță de ceai
6.	Oxafenamid Oxaphenamidum	Comprimate a câte 0,25 g	Peroral câte 0,25-0,5 g
7.	Nicodin Nicodinum	Comprimate a câte 0,5 g	Peroral câte 0,5-1,0 g (1-2 comprimate)
8.	Legalon Legalonum	Drajeuri oficinale Capsule oficinale Suspensie oficială	Peroral câte o capsulă sau 1-2 drajeuri; suspensia – câte 1 lingură de desert (10 ml) peroral
9.	Essentiale Essentiale	Capsule Fiole a câte 5 ml	Peroral câte 2 capsule Intravenos (în perfuzie) câte 2-4 fiole
10.	Caterghen Caterghenum	Comprimate a câte 0,5 g	Peroral câte 1 comprimat (0,5 g)
11.	Pancreatină Pancreatinum	Pulbere Comprimate a câte 0,5 g	Peroral câte 0,5-1,0 g
12.	Panzinorm forte Panzinormum forte	Drajeuri	Peroral câte 1 drajeu în timpul mesei
13.	Festal Festalum	Drajeuri	Peroral câte 1-2-3 drajeuri în timpul sau îndată după masă
14.	Mezim forte Mezymum forte	Drajeuri	Peroral câte 1 drajeu înainte sau în timpul mesei
15.	Contrical Contrycalum	Flacoane a câte 10 000 UA; 30000 UA; 50000 UA (substanță uscată)	Intravenos lent câte 10000-20000 UA
16.	Aprotinină Aprotininum	Flacon a câte 100000 UIK/ 10 ml	Perfuzie intravenoasă inițial 500000 UIK, apoi 300000-500000 UIK în zi

8.8. Laxativele și purgativele

Reprezintă o clasă de medicamente ce stimulează tranzitul intestinal, contribuind la apariția unor scaune moi și oformate, în cazul laxativelor, sau a unor scaune lichide sau semilichide și neoformate, în cazul purgativelor. Sunt folosite pentru combaterea constipației, accelerarea eliminării conținutului intestinal în cazul ingestiei de substanțe toxice și pentru evacuarea tubului digestiv în intervențiile chirurgicale sau examenele radiologice.

Clasificarea laxativelor și purgativelor

1. **Preparate care acționează pe traiectul intestinului (purgative saline):** magneziu sulfat, natriu sulfat, lactuloză (Portalac^R), macrogol (Forlax^R).
2. **Preparate care acționează preponderent în intestinul subțire (purgative iritante) – ulei de ricin.**
3. **Preparate care acționează preponderent în intestinul gros:**
 - 3.1. *Purgative antrachinonice:* extract de crușin, revent, infuzie de frunze de sennă, senozide A, B (Regulax^R, Senadexină^R).
 - 3.2. *Purgative sintetice:* fenolftaleină, oxifenisatină (Izafenină^R), bisacodil, picosulfat de sodiu (Guttalax^R).
4. **Laxative de volum:** carboximetil (celuloză), varză-de-mare (Laminarid^R).
5. **Laxative lubrefiante (emoliente) – ulei de vazelină, supozitoare de glicerină.**

Purgative saline. O serie de săruri hidrosolubile, neabsorbabile (**magneziul sulfat, natriul sulfat, lactuloza**), rețin prin mecanism osmotic o cantitate suplimentară de apă în intestin, crescând volumul conținutului intestinal cu distensia peretelui digestiv. Această destindere va induce excitarea plexurilor nervoase intramurale cu accelerarea peristalticii și, implicit, a tranzitului intestinal. În plus, datorită creșterii conținutului de apă, are loc și scăderea marcată a consistenței scaunului cu facilitarea evacuării acestuia. Efectul purgativ este puternic, cauzând apariția unor scaune semilichide timp de 2-6 ore de la administrare.

Indicații purgativele saline sunt folosite în pregătirea tubului digestiv pentru intervenții chirurgicale și examinări radiologice sau în constipațiile acute și intoxicații cu substanțe chimice.

Purgative iritante. Această clasă de medicamente irită cu predilecție mucoasa intestinului subțire, excitând plexurile nervoase submucoase, cu accelerarea peristalticii și, deci, a tranzitului. Concomitent induce un proces exsudativ pe peretele dintre lumen, care în paralel cu reducerea absorbției de apă și electroliți la nivelul mucoasei iritate generează creșterea volumului conținutului intestinal, ceea ce și stimulează peristaltica.

Reprezentantul principal al acestei clase este **uleiul de ricin**. În duoden, sub influența lipazei din uleiul de ricin, se formează acid ricinolic, care irită mucoasa intestinului subțire.

Indicații: constipații acute, reluarea tranzitului intestinal postoperator.

Contraindicații: sarcină, intoxicații cu toxine lipidosolubile.

Purgative antrachinonice. Preparatele, care conțin antraglicozide (**extractul de crușin, reventul, senozidele**) acționează preponderent la nivelul intestinului gros și se utilizează în constipațiile cronice. Antraglicozidele, după absorbția în intestinul subțire, se elimină în intestinul gros, unde irită mucoasa și astfel amplifică peristaltica intestinală. Preparatele se recomandă de administrat înainte de culcare, iar peste 12 ore apare efectul purgativ.

Purgative sintetice. În cazul constipațiilor cronice se utilizează purgativele sintetice. **Fenolftaleina** și **bisacodilul** irită mucoasa intestinului gros, efectul este însă slab, de tip laxativ. *Bisacodilul* exercită efect purgativ datorită sporirii producției de mucus în intestinul gros, accelerării și amplificării peristalticii.

Indicații: constipații cronice și înainte de examinările diagnostice.

Laxative de volum. Laxativele de volum conțin fibre vegetale nedigerabile intens hidrofile, care rețin o cantitate suplimentară de apă în intestin, cu distensia peretelui digestiv, stimularea plexurilor nervoase intramurale și accelerarea consecutivă a peristalticii. Sunt utilizate în forme ușoare de constipație cronică, fiind lipsite, practic, de reacții adverse.

Varza-de-mare (*Laminarid[®]*), fiind administrată peroral sub formă de pulbere, se umflă în lumenul intestinal cu distensia peretelui digestiv, activarea ganglionilor intramurali și intensificarea peristalticii intestinale. Se administrează câte ½ – 1 linguriță de ceai o dată în zi. Datorită conținutului de iod, varza-de-mare se utilizează în constipațiile cronice la persoanele cu ateroscleroză. În caz de administrare îndelungată, pot apărea fenomene de iodism. Varza-de-mare este contraindicată în caz de nefrită și diateză hemoragică.

Laxativele lubrefiante (emoliente). Acest grup de medicamente lubrifică mucoasa intestinului gros, favorizând înaintarea bolului fecal, mai mult ca atât, intră și în alcătuirea acestuia, reducându-i consistența și facilitând evacuarea. Uleiul de vazelină, supozitoarele de glicerină sunt utilizate în combaterea formelor ușoare de constipație. Deseori provoacă dependență și pot reduce absorbția lipidelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile prin creșterea eliminării digestive.

Tratamentul cu preparatele purgative și laxative trebuie efectuat cu precauție și rațional, întrucât pot genera dependență și leziuni inflamatorii la nivelul mucoasei intestinale (colite).

8.9. Antidiareicele

Antidiareicele prezintă un grup de medicamente ce combat nespecific diareea ca simptom. Tratamentul antidiareic impune: administrarea de antibiotice în diareele infecțioase, de antiinflamatoare în diareele din afecțiunile intestinale inflamatorii de tip cronic, excluderea din regimul alimentar a agenților responsabili de inducerea diareelor, corectarea deficitului secreției digestive în cazul diareei prin malabsorbție.

Clasificarea antidiareicelor

- 1) **M-colinoblocantele:** atropină sulfat, platifilină hidrotartrat. Reduc influența inervației parasimpatice activate, anihilând în acest mod scaderea moderată

- și pe o durată scurtă peristaltismul intestinal pe fondalul apariției unui șir de reacții adverse atropinice.

2) α -adrenomimeticele:

La excitația α -adrenoreceptorilor fibrelor musculare netede a sfincterilor intestinale se anihilează hiperreactivitatea motorie intestinală. Se utilizează foarte rar în calitate de remediu antidiareic, doar în caz de hipotonie acută.

3) Opiaceele: morfină, loperamid (Imodium^R), reasec (Lomotil^R).

4) Preparate adsorbante: cărbune activat, remedii vegetale.

Opiaceele

Efectul constipant este realizat, în primul rând, prin acțiune periferică, la nivel digestiv și, într-o măsură mai mică prin mecanism nervos central. Opiaceele se leagă de receptorii μ_2 , situați pe membrana presinaptică a celulelor parasimpatice postganglionare din plexurile nervoase intramurale, blocând eliminarea de acetilcolină. Astfel se inhibă peristaltica și tonusul musculaturii digestive pe toată lungimea tubului digestiv. Acest grup de medicamente contractă marcat musculatura căilor biliare și, mai ales, sfincterul Oddi.

Morfina, reprezentantul principal al clasei opiaceelor, nu este utilizată ca antidiareic, din cauza inhibiției respirației și dezvoltării dependenței.

În prezent, se utilizează compuși care nu pot penetra bariera hematoencefalică, deci care nu generează efecte de natură central nervoasă. Din acest grup face parte **loperamidul**, utilizat în calitate de remediu simptomatic în tratamentul diareei acute și cronice. Reacțiile adverse sunt rare și apar numai la administrarea de cantități mari, fiind reprezentate de constipație, megacolon toxic și unele efecte de tip atropinic.

Reasecul (Lomotil^R), principiul activ al căruia este difenoxilatul – preparat sintetic de tip opioid. Este lipsit de efect analgezic și stupefiant, însă este capabil să interacționeze cu receptorii opiacei supresivi ai peretelui intestinal. Administrarea unei cantități mici de atropină induce efectul constipant. Preparatul este eficient în tratamentul diareei de diversă geneză, mai puțin eficient în diaree ce însoțește ciroza hepatică și procesele patologice din intestinul gros.

Preparatele adsorbante de origine vegetală conțin tanaglicozide, acizi organici alcalini și alte substanțe cu acțiune adsorbantă și capilarorezistentă datorită cărui fapt indurează suprafața mucoasei, o protejează de iritație, reduce inflamația și pierderile de lichide, inhibă peristaltismul. Cel mai marcat efect antidiareic posedă decoctul din coajă de stejar (cort. Quercus), rizomul de sorbestrea (rhiz. Sanguisorbae). În calitate de substanțe antidiareice se mai folosesc frunzele de pătlagină (fol. Plantaginis), rizomii de sclipeți (rhiz. Tormentillae) și de răculeț (rhiz. Bistortiae) și alte plante. Majoritatea se prescriu sub formă de specii antidiareice.

Preparate purgative și antidiareice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Magneziu sulfat Magnesii sulfas	Pulbere	Peroral câte 10-30 g
2.	Ulei de ricin Oleum Ricini	Flacon de 30 și 50 g, capsule a câte 1 g	Peroral câte 15-30 g
3.	"Senadexin" "Senadexinum"	Comprimate	Peroral câte 1 comprimat înainte de somn
4.	Fenoltaleină Phenolphthaleinum	Comprimate a câte 0,1 g	Peroral câte 0,1-0,2 g
5.	Izafenină Isapheninum	Pulbere, comprimate a câte 0,01 g	Peroral câte 0,01-0,015 g
6.	Bisacodil Bisacodylum	Drajeuri și comprimate enterosolubile a câte 0,005 g, supozitorii a câte 0,01 g	Peroral câte 0,005-0,01 g (1-2 drajeuri sau comprimate enterosolubile) înainte de somn sau dimineața cu 30 min până la masă. Intrarectal câte 1 supozitoriu dimineața
7.	Loperamid Loperamide	Capsule a câte 0,002 g, Flacoane de 0,02% – 100 ml (0,2 mg la 1 ml)	Peroral inițial câte 0,004 g (2 capsule), apoi câte 0,002 g (1 capsulă)

Capitolul IX. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI EXCRETOR

9.1. Diureticele

Diureticele sunt substanțe medicamentoase care amplifică rata formării urinei și, implicit, a eliminării sale. Întrucât majoritatea mecanismelor reglatorii care mențin echilibrul glomerulotubular țin funcțional de diferite segmente ale tubului neural (fig. 6), diureticele acționează selectiv la nivelul acestor segmente, structura glomerulară fiind practic neglijată.

Particularitățile mecanismului de acțiune al diureticelor. S-a stabilit, că permeabilitatea pentru ioni a membranei apicale (adresată spre lumenul tubului) și celei bazale a epiteliului tubular este neomogenă. Astfel, membrana apicală nu prezintă obstacol pentru ionii de sodiu, care difundează ușor prin ea în direcția gradientului electrochimic, membrana bazală nu este permeabilă pentru ioni, din care cauză pomparea acestora spre interstițiu și capilare necesită consum mare de ATP. În afară de aceasta, reabsorbția deseori se produce împotriva gradientului de concentrație. Din aceste considerente, traversarea transmembranară a ionilor de Na^+ se realizează cu ajutorul pompelor metabolice specifice, care posedă activitate ATP-azică. Pentru Na^+ există două astfel de pompe: $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP-aza}$, sensibilă la strofantină, și pompa de Na^+ specializată, insensibilă față de strofantină și, posibil, neînsoțită de trecerea ionilor de K^+ . Anume ultima ATP-ază se consideră locul principal de fixare a diureticelor. În membranele bazală și apicală există și alte „pompe”, care se activează selectiv și asigură traversarea transmembranară a ionilor HCO_3^- , Cl^- , H^+ , K^+ .

Se disting trei mecanisme principale implicate în acțiunea diureticelor:

- a) ameliorarea microcirculației renale, îndeosebi dacă ea a fost dereglată;
- b) blocarea canalelor prin care se produce difuzia pasivă a ionilor de Na^+ sau K^+ ;
- c) antagonismul față de hormonii care controlează unele procese de reabsorbție.

Clasificarea diureticelor:

1. Cu acțiune intensă:

- *diuretice de ansă*: bumetanid (Bifenox^R), furosemid (Lazix^R), acid etacrinic, xipamid (Acvavor^R);
- *diuretice osmotice*: manitol (Mannit^R).

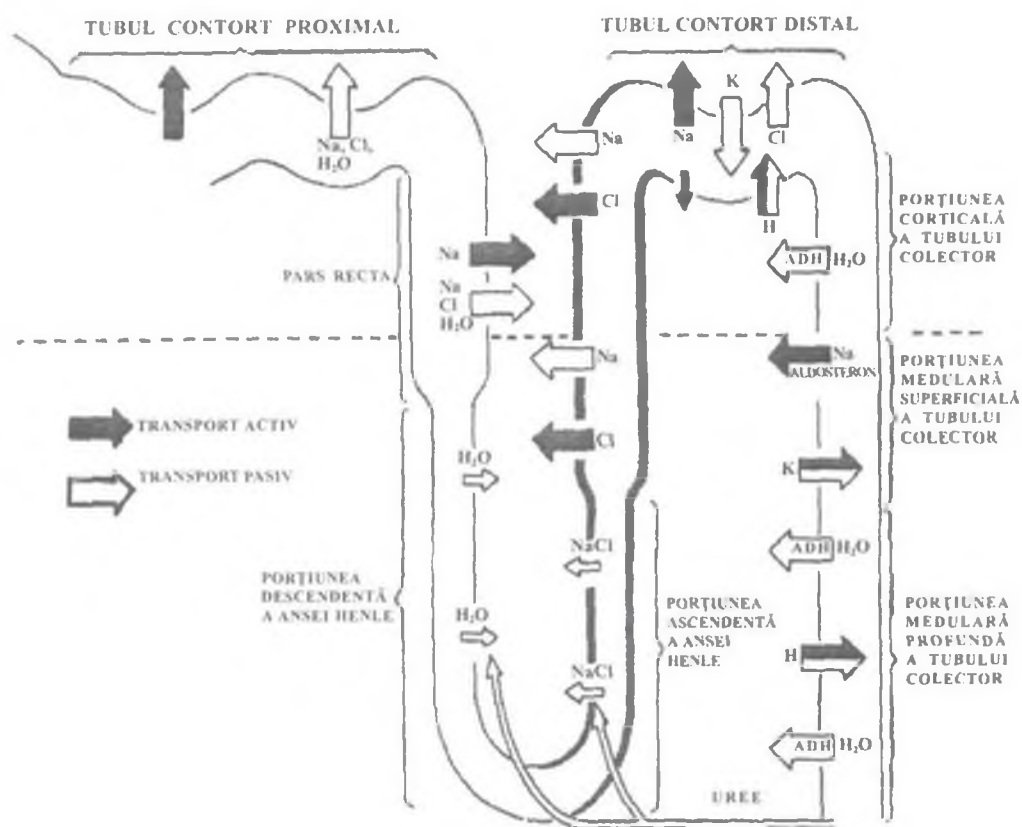


Fig. 6. Reprezentarea schematică a principalelor procese de transport la nivelul nefronului

2. *Cu acțiune de intensitate medie:* tiazidele și tiazidoidele.
3. *Cu acțiune de intensitate mică:* spironolactonă, triamteren, amilorid, acetazolamidă (Diacarb^R), xantine, diuretice de origine vegetală.

După mecanismul de acțiune

1. *Preparate care blochează activitatea pompelor de sodiu în tuburile renale sau asigurarea lor energetică:* hidroclortiazidă (Diclotiazidă^R), furosemid, acid etacrinic.
2. *Inhibitorii carboanhidrazei:* acetazolamidă (Diacarb^R).
3. *Diuretice osmotice:* manitol, ureea, soluție hipertonică de clorură de sodiu, glucoză.

4. *Preparate care stimulează circulația renală, accelerează filtrația în glomerule și reduc reabsorbția ionilor de Na^+ în tuburi*: aminofilină (Eufilină^R), teofilină, teobromină.
5. *Antagoniștii aldosteronului*: spironolactonă.
6. *Blocantele transportului facilitat al ionilor de Na^+* : triamteren, amilorid.

După localizarea acțiunii

1. **Cu acțiune preponderentă asupra nefronului** – *derivații xantinici*: aminofilină, teofilină, teobromină.
2. **Cu acțiune preponderentă asupra tubului contort proximal** – *diuretice osmotice*: Mannit^R, uree, inhibitorii carboanhidrazei – acetazolamidă (Diacarb^R).
3. **Cu acțiune preponderentă asupra porțiunii ascendente a ansei Henle**:
 - a) *asupra segmentelor medulare și corticale ale ansei* – furosemid (Lazix^R), acid etacrinic (Uregit^R), clopamid;
 - b) *asupra segmentului cortical al ansei* – diuretice tiazidice: hidroclortiazidă (Diclotiazidă^R), clortalidon (Higroton^R), ciclometiazid;
4. **Cu acțiune preponderentă asupra tubului contort distal „diuretice păstrătoare de potasiu”**:
 - a) *antagoniștii aldosteronului* – spironolactonă (Veroșpiron^R);
 - b) *blocantele transportului facilitat de Na^+ și a secreției de K^+* – triamteren (Pterofen^R), amilorid.

Diureticele cu acțiune preponderentă asupra nefronului

Reprezentantul principal al acestei grupe este **eufilina**. Preparatul posedă un spectru larg de acțiune farmacologică (cardiostimulatorie, bronhodilatatorie, vasodilatatorie, spasmolitică), cea diuretică fiind însă neînsemnată. În retenția lichidului în organism, cauzată de insuficiența cardiacă, dereglarea circulației generale sau renale, acțiunea diuretică a eufilinei sporește.

Mecanismul acțiunii diuretice al eufilinei constă în ameliorarea hemodinamiei, anihilarea spasmului arteriolelor aferente ale rinichilor. Ca urmare, sporește circulația renală, filtrația urinei, se accelerează circulația ei prin tubii contorți și se reduce timpul de contact al celulelor epiteliale reabsorbante cu urina, ceea ce se soldează cu diminuarea reabsorbției apei și sărurilor.

Diuretice cu acțiune preponderentă asupra tubului contort proximal

Diureticele osmotice sunt substanțe medicamentoase care se ultrafiltrează glomerular și nu se supun ulterior procesului de reabsorbție sau secreție. Ele cresc osmolaritatea intratubulară, limitând astfel reabsorbția apei la nivelul segmentelor nefronale permeabile pentru ea. În consecință, crește volumul urinar fără stimularea obligatorie a natriurezei. Acțiunea diureticelor osmotice poate fi utilă în caz de hemodinamică renală compromisă sau în situațiile în care retenția marcată de sodiu limitează răspunsul la alte diuretice.

Manitolul (*Mannit^R*) este cel mai utilizat dintre preparatele acestei grupe. Acțiunea preparatului se instalează peste 8-12 min de la administrarea intravenoasă și durează 4-6 ore. Manitolul mărește presiunea osmotică a plasmiei, viteza de circulație a sangelui. Se distribuie uniform în organism, nu se metabolizează, se filtrează în nefroni și creează o presiune osmotică înaltă în tubii renali. Ca urmare, crește volumul urinei excretate și a ionilor de sodiu.

Indicații. Insuficiența renală și renalohepatică, șoc combustional, intoxicații endo- și exogene, tumori cerebrale, profilaxia oliguriei acute în traumele grave, edem cerebral, edem pulmonar.

Contraindicații. Insuficiență cardiacă însoțită de sporirea volumului lichidului intravascular, dereglarea funcției renale.

Efecte adverse. Slăbiciune generală, dispepsie, halucinații.

Ureea se distribuie în lichidul extracelular și intracelular, inclusiv în limfă, bilă și lichidul cefalorahidian. Străbate placenta și penetrează structurile oculare. Se elimină nemetabolizată, pe cale renală.

Indicații. Hipertensiune craniană prin edem cerebral, menținerea fluxului urinar pe durata intervențiilor chirurgicale, în fazele acute ale glaucomului.

Efecte adverse: cefalee, greață, vomă, confuzie, tulburări hidro-electrolitice, tromboze, flebite, necroză locală.

Diuretice inhibitoare de carboanhidrază

Prototipul acestei grupe de preparate este **acetazolamida** (*Diacarb^R*). Preparatul inhibă activitatea carboanhidrazei la nivelul tubului contort proximal, ceea ce determină diminuarea marcată a reabsorbției bicarbonatului în acest segment. Inhibiția proximală a reabsorbției bicarbonatului este asociată concomitent cu inhibiția reabsorbției clorurii. Drept consecință, urina devine alcalină și se dezvoltă acidoza tisulară. Efectul diuretic se instalează după 2-4 ore de la administrare și persistă 8-12 ore.

Indicații. Edeme de geneză cardiacă, alcaloză hipocloremică, pentru scăderea tensiunii intraoculare și diminuarea formării lichidului cefalorahidian, epilepsie.

Contraindicații. Insuficiență hepatică, renală.

Efecte adverse. Somnolență, anorexie, cristalurie, formarea calculilor renali, acidoză metabolică, hipokaliemie.

Diuretice de ansă

Reprezentanții acestui grup se caracterizează prin inducerea unui efect diuretic rapid, intens, dependent de doză și de scurtă durată. Aceste preparate ocupă un loc de frunte în tratamentul diuretic al unui șir de maladii cronice și în practica asistenței de urgență.

Diureticele, care acționează asupra segmentelor medulare și corticale ale ansei Henle, sunt *furosemidul* și *acidul etacrinic*. Mecanismul molecular de acțiune al diureticelor nominalizate constă în inhibiția sistemului de transport cuplat $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle. Consecința acestei inhibiții este diminuarea marcată a fluxului de sodiu, potasiu și clor din lumen în celulele epiteliale cu pierderea urinară a acestor ioni, asociată cu echivalentul de apă. Este inhibată și reabsorbția ionilor de Ca^{2+} și Mg^{2+} . Utilizarea îndelungată a diureticelor de ansă poate promova hipomagneziemia. Întrucât Ca^{2+} este rapid reabsorbit în tubul contort distal, hipocalciemia nu este o consecință uzuală a administrării diureticelor de ansă. Suplimentar, diureticele de ansă pot modifica fluxul sanguin în anumite teritorii vasculare prin acțiune independentă de efectul diuretic. Astfel, furosemidul crește fluxul sanguin renal și determină redistribuirea sa în zona corticală. Furosemidul și acidul etacrinic reduc congestia pulmonară și presiunea în ventriculul stâng în insuficiența cardiacă congestivă, cresc semnificativ capacitatea sistemului venos cu scăderea consecutivă a presarcinii.

Furosemidul este derivat sulfonamidic. Se absoarbe rapid la nivelul tractului digestiv, cu biodisponibilitate de 50-60%. Efectul diuretic se instalează după 30-60 min de la administrarea orală și se menține 4-6 ore; la administrarea intravenoasă, diureza se declanșează după 5 min și se menține aproximativ 2 ore.

Indicații. Sindrom nefrotic, diureză forțată, insuficiență circulatorie cronică decompensată, edeme, insuficiență renală acută, gestoza în perioada a doua a sarcinii.

Contraindicații. Glomerulonefrită acută, hipokaliemie, ciroză hepatică, supradozarea glicozidelor cardiace, primul trimestru de sarcină.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acutizarea gutei, hiperglicemie, slăbiciune, fasciculații musculare, somnolență, dereglarea activității cardiovasculare, efect ototoxic, efect ortostatic.

Acidul etacrinic este derivat al acidului fenoxiacetic. Diureza se instalează la 30-60 de minute după administrarea orală și se menține 6-8 ore. Prin injectare intravenoasă, efectul diuretic apare peste 5 min și persistă aproximativ 2 ore. Preparatul se elimină pe cale biliară și renală, parțial metabolizat.

Indicații. Edeme cauzate de insuficiență cardiovasculară, sindrom Cushing, intoxicații acute, edem pulmonar.

Contraindicații. Insuficiență renală, gută cronică.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, arsură pe traiectul tractului digestiv, efect ototoxic, iritația țesuturilor la administrarea intramusculară și subcutanată.

Diuretice tiazidice

Diureticele tiazidice includ următoarele preparate: *hidroclortiazida* (*Diclotiazida*^R), *clortalidona*, *ciclometiazida* ș.a. Acționează la nivelul tubului contort.

Mecanismul de acțiune al diureticelor tiazidice constă în inhibiția sistemului transportator pentru ioni de Cl^- și Na^+ , rezultând creșterea eliminării de sodiu și a echivalentului de apă. Suplimentar accelerează eliminarea potasiului prin stimularea secreției sale în tubul distal ca urmare a creșterii concentrației de sodiu în lumen, precum și a magneziului. Secundar, tiazidicele acționează la nivelul tubului contort proximal prin inhibiția carboanhidrazei, efectul lor inhibitor fiind însă de 25 de ori mai slab, comparativ cu cel al acetazolamidei.

Hidroclortiazida (*Diclotiazida*^R) se absoarbe rapid la nivel digestiv. Este eliminată pe cale renală, fără a fi supusă biotransformării. Diureza se instalează peste 2-3 ore de la administrare și se menține 6-8 ore.

Indicații. Se utilizează în cazul retenției apei în organism, în edeme, insuficiență cardiovasculară, ciroză hepatică, gestoza, în tratamentul asociat al hipertensiunii arteriale.

Contraindicații. Insuficiență renală, gută cronică, diabet zaharat.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acutizarea gutei, hiperglicemie, slăbiciune, fasciculații musculare, somnolență, dereglări cardiovasculare.

Clortalidona se absoarbe bine la nivelul tractului digestiv. Efectul diuretic apare la 2 ore de la administrare și se menține mai mult de 48 de ore. Se utilizează în tratamentul edemelor și hipertensiunii arteriale.

Diuretice păstrătoare de potasiu

Preparatele din acest grup cresc eliminarea ionilor de sodiu, reducând concomitent eliminarea celor de potasiu. Acționează preponderent la nivelul tubilor contorți distali. Exerciță efect diuretic mai puțin pronunțat, decât diureticele din

grupele descrise anterior, însă nu generează hipokaliemie. Se subîmpart în două grupe: antagoniștii aldosteronului și blocantele transportului facilitat de Na^+ și a secreției de K^+ .

Antagoniștii aldosteronului. Spironolactona (Verospiron^R). Datorită similitudinii sale structurale cu aldosteronul, spironolactona interacționează specific cu receptorii citoplasmatici ai acestuia, în manieră de tip antagonism competitiv. Spironolactona induce eliminarea sodiului. Concomitent cu natriureza moderată, preparatul reduce eliminarea renală a potasiului, hidrogenului și amoniului, cu tendință la acidoză hipercloremică și hiperkaliemică. Efectul diuretic se instalează lent peste 3-5 zile, iar cel de retenție a potasiului – imediat.

Începutul acțiunii se constată peste 4 ore, efectul diuretic exprimat apare peste 3-4 zile, perioada de înjumătățire constituind 15-35 ore, de aceea poate fi administrat o dată în zi.

Indicații. Edeme cauzate de creșterea conținutului de aldosteron, rezistență la medicația antihipertensivă.

Contraindicații. Hiperglicemie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică.

Efecte adverse. Somnolență, slăbiciune generală, ataxie, ginecomastie.

Triamterenul și amiloridul acționează la nivelul tubului distal, blocând canalele de sodiu și facilitând eliminarea sodiului, clorului și a echivalentului de apă. Sub acțiunea acestor preparate, polul apical al celulelor tubulare se hiperpolarizează, ceea ce explică efectul deprimant asupra secreției de potasiu.

Efectul diuretic se instalează după 2 ore de la administrarea orală și se menține 12-16 ore în cazul triamterenului și 24 de ore la utilizarea amiloridului.

Indicații. Utilizarea combinată cu alte diuretice.

Efecte adverse. Hiperkaliemie, hiponatriemie, slăbiciune musculară, depresie. Prezintă un interes deosebit diureticele de origine vegetală. Plantele cu efect diuretic sunt multiple și se administrează sub formă de infuzii, decocturi. Cele mai frecvent utilizate în practica de ambulator sunt: frunzele strugurilor ursului sau merișorului, muguri de mesteacăn, coada – calului, flori de albăstriță, fructe de ienupăr etc.

Plantele enumerate manifestă efect diuretic moderat și pot fi utilizate în retenție neînsemnată de urină și pentru profilaxia edemelor la bolnavii cu patologie cardiovasculară și hepatică. Avantajele diureticelor vegetale constă în incidența mică a complicațiilor, inclusiv a dezechilibrului electrolitic.

Preparate diuretice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Mannit Mannitum	Flacoane a câte 30 g; flacoane de 15% – 200, 400 și 500 ml	Intravenos în jet sub formă de soluție oficială de 15% sau soluție pregătită ex tempore cu apă injectabilă sau soluție de glucoză de 5%.
2.	Diclotiazid Dichlothiazidum	Comprimate a câte 0,1 și 0,025 g	Peroral în timpul sau după masă o dată în zi dimineața sau în 2 prize (în prima jumătate a zilei)
3.	Clopamid Clopamidum	Comprimate a câte 0,02 g	Peroral începând cu doza de 0,04 g (dimineața), majorând până la 0,06 g.
4.	Acid etacrinic Acidum etacrynicum	Comprimate a câte 0,05; 0,1 g; fiole de 0,05 g	Peroral și intravenos câte 0,05 g
5.	Furosemid Furosemidum	Comprimate a câte 0,04 g; fiole de 1% – 2 ml	Peroral câte 0,04 g în zi (dimineața); intramuscular și intravenos câte 0,02 g în 2 zile.
6.	Spironolacton Spironolactonum	Comprimate a câte 0,025 g	Peroral câte 0,1-0,2 g de 2-4 ori în zi. După apariția efectului câte 0,075- 0,025 g în zi.
7.	Triamteren Triamterenum	Pulbere, capsule a câte 0,05 g	Peroral câte 0,05-0,1-0,2 g în zi în 1-2 prize după dejun și prânz.

9.2. Medicamente cu acțiune asupra metabolismului acidului uric

Guta este o stare generată de anomalia metabolismului substanțelor, caracterizată prin creșterea nivelului de acid uric. În consecință, sărurile de sodiu ale acidului uric au afinitate față de țesuturile sinoviale ale articulațiilor mici și în cazul modificării pH-ului tisular în partea acidă se produce cristalizarea lor și depozitarea în cavitățile articulațiilor. Ultima cauzează proces inflamator. În faza acută tratamentul gutei este orientat spre abolirea durerii (analgezice), iar în faza cronică spre reducerea concentrației acidului uric. Aceasta poate fi realizată prin două modalități – inhibiția sintezei acidului uric sau creșterea eliminării lui.

Clasificarea preparatelor cu acțiune asupra metabolismului acidului uric

I. Preparate utilizate în atacul acut de gută: colchicină, fenilbutazonă (Butadion[®]), indometacină, nimesulid (Nimesil[®]).

II. Preparate utilizate în tratamentul etiopatogenetic al gutei:

1. *Inhibitori ai sintezei acidului uric:* allopurinol, acid orotic.
2. *Medicamente uricozurice:*
 - a) *inhibitori ai reabsorbției acidului uric:* etamid, probenecid;
 - b) *preparate care ameliorează dizolvarea uraților:* urodan;
 - c) *preparate care contribuie la descompunerea calculilor urinari și eliminarea lor din organism:* fitolizină, urolesan.

Preparate utilizate în atacul acut de gută

Colchicina este un alcaloid extras din *Colchium autumnale*. Administrată în atacul de gută, colchicina reduce eficient durerea și atenuează manifestările inflamatorii în 12-24 de ore. Nu modifică metabolismul și eliminarea uraților și nu realizează efecte antiinflamator și antialgic în diferite cazuri de gută. Ea reduce răspunsul antiinflamator la microcristalele de urat de sodiu și modifică unele activități metabolice ale granulocitelor implicate în fagocitoză. Acțiunea antigutoasă nu este corelată cu capacitatea sa antimitotică.

Specificitatea răspunsului la colchicină are valoare diagnostică. Este preparatul de elecție în fazele acute de gută, fiind asociat cu medicamentele care scad uricemia, pentru prevenirea atacului de gută declanșat de mobilizarea uraților din depozite.

Efecte adverse. Colchicina provoacă diaree, însoțită de greață, vomă și dureri abdominale, efecte care apar și după administrarea parenterală. Intoxicația acută se manifestă prin diaree sanguinolentă, șoc, hematurie, oligurie și deprimarea ascendentă a sistemului nervos central.

Inhibitori ai sintezei de acid uric

Allopurinolul este absorbit bine la nivel digestiv. Acțiunea se instalează peste 2-4 ore de la administrare și se menține 8-12 ore. Se conjugă incomplet cu proteinele plasmatică. Doza se stabilește în concordanță cu conținutul plasmatic al acidului uric. Preparatul se opune sintezei acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei, care participă la transformarea hipoxantinei în xantină și a xantinei în acid uric. Ca urmare, se reduce sinteza de urați în serul sanguin și se previne depozitarea acestora în țesuturi și rinichi.

Indicații. Guta primară și secundară, nefrolitiază, tratamentul citostatic și radioterapia în tumori, psoriazis, în tratamentul prelungit cu corticosteroizi pentru profilaxia nefropatiei acidourice.

Contraindicații. Insuficiență renală, sarcină.

Efecte adverse. Acutizarea gutei în debutul maladiei, dispepsie, dermatite, creșterea temperaturii, eozinofilie.

Uricozuricele

Probenecidul și etamidul blochează reabsorbția acidului uric și intensifică eliminarea sa renală. Deși nivelul plasmatic al acidului uric nu înregistrează scăderi semnificative, depozitele de urați se reduc considerabil, cu resorbția tofilor gutoși și atenuarea fenomenelor artritice. Pentru a preîntâmpina formării calculilor renali, volumul urinar trebuie crescut, iar pH-ul urinar menținut în jurul valorii 6.

Probenecidul se absoarbe rapid la nivel digestiv și circulă legat extensiv de proteinele plasmatic. Este biotransformat hepatic și eliminat renal, în principal sub formă de metaboliți, excreția sa fiind favorizată de alcalinizarea urinei. Este inefficient în insuficiența renală cronică. Deși, este bine tolerat, pot apărea efecte adverse digestive (greață, vomă, anorexie) și alergice (febră, dermatită, prurit, necroză hepatică, anemie aplastică ș.a.), atacul gutos și calculi.

Etamidul. Efectul se instalează peste 4-5 ore și se menține cel mult 10 ore. Preparatul se utilizează în tratamentul gutei cronice, nefrolitiază cu formarea de urați. Este contraindicată bolnavilor cu maladii hepatice și renale grave, dispepsie și dizurie.

Urodanul. Sărurile de piperazină și litiu din componența preparatului formează cu acidul uric compuși solubili care se elimină din organism. Începutul acțiunii se constată peste 4-6 ore.

Indicații. Gută, urolitiază, poliartrită cronică.

Urolesanul conține ulei de pin, de mîntă, de ricin, extract din morcov sălbatic, din conuri de hamei și din sovârf. Exerciță efect spasmolitic și contribuie la eliminarea calculilor uretrali, manifestă efect antiinflamator.

Indicații. Guta cronică, nefrolitiază cu formarea uraților.

Contraindicații. Maladii hepatice și renale grave, dispepsie.

Fitolizina este un fitopreparat constituit din extractele unui șir de plante. Exerciță efect diuretic, antiinflamator și spasmolitic. Se utilizează pentru dizolvarea calculilor renali și facilitarea eliminării lor cu urina.

Tabelul 41

Preparate care influențează metabolismul acidului uric

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Allopurinol Allopurinolum	Comprimate a câte 0,1 g	Perorai câte 0,2-0,4 g în zi în decurs de 2-3 săptămâni.
2.	Etamid Aethamidum	Comprimate a câte 0,35 g	Peroral câte 0,7 g de 4 ori în zi în decurs de 10-12 zile.
3.	Urodan Urodanum	Flacoane a câte 100 g (granule)	Peroral câte 1 linguriță de ceai dizolvată în ½ pahar de apă de 3-4 ori pe zi înainte de masă.
4.	Urolesan Urolesanum	Flacoane a câte 15ml	Perorai câte 8-10 picături pe o bucată de zahăr de 3 ori în zi înainte de masă.

Capitolul X. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA MIOMETRULUI

Miometrul face parte din grupul structurilor musculare netede, apte să desfășoare o activitate contractilă în lipsa oricărei stimulări exterioare. Componentele acestuia sunt miocitele care generează potențiale de acțiune ce se propagă prin zone membranare cu rezistență electrică minimă. În același timp, activitatea uterină este modulată prin intermediul sistemului nervos vegetativ și al unui număr mare de mediatori și hormoni, care acționează pe receptori specifici. Contractilitatea miometrului este puternic influențată și de statusul endocrin al organismului, sarcina modificând fundamental proprietățile fibrei musculare uterine. Variațiile hormonale din timpul ciclului menstrual pot influența, dar în măsură mai mică, sensibilitatea miometrului. O etapă absolut indispensabilă în declanșarea contracției fibrei musculare netede uterine, este creșterea concentrației ionilor de Ca^{2+} intracelular. Aceasta se realizează fie prin deschiderea canalelor de calciu în celulă, fie prin mobilizarea ionului din depozitele intracelulare.

Relaxarea musculară este tot un proces activ și necesită excluderea calciului din celulă sau reîntoarcerea acestuia în depozitele intracelulare.

Ocitocicele reprezintă o clasă de medicamente care cresc forța și frecvența contracțiilor uterine. Sunt utilizate în corectarea hipotoniilor și hipokineziilor din timpul travaliului la termen, în scop abortiv (malformații fetale, feți morți etc.) sau în scop hemostatic (prin contracția miometrului se obliterează vasele sanguine din peretele uterin) – hemoragiile postpartum și cele din avorturile incomplete, endometrite, hemoragii disfuncționale etc.

Tocoliticele reduc contracțiile miometrului. Sunt utilizate în combaterea travaliului prematur (ce determină o naștere înainte de termen) sau a hipertoniiei și hiperkineziei, care pot însoți uneori un travaliu la termen.

Clasificarea preparatelor care acționează asupra miometrului

1. Preparate care influențează contractilitatea miometrului:

1. *Ocitocice*: oxitocină, pituitrină, dinoprost, dinoproston, estron, estradiol dipropionat.
2. *Tocolitice*:

- a) β_2 -adrenomimetice: fenoterol (Partusisten^R), salbutamol, ritodrin (Prepar^R);
- b) *preparate gestagene*: allilestrenol (Turinal^R), progesteron;
- c) *diverse*: magneziu sulfat.

II. Preparate care influențează tonusul miometrului:

1. Preparate care măresc tonusul miometrului:

- a) *alcaloizi de ergot*: ergometrină maleat, metilergometrină, ergotamină, ergotal;
- b) *preparate sintetice*: cotamină clorură (Stipticină^R).

2. Preparatele care micșorează tonusul miometrului: atropină sulfat.

Oxitocina este un peptid secretat la nivelul nucleelor supraoptic și paraventricular din hipotalamus. În cazul administrării intravenoase, efectul se instalează peste 1-2 min și se menține 15-20 min. Mărește permeabilitatea membranelor pentru ionii de K^+ , crește conținutul intracelular de Na^+ și Ca^{2+} . Drept consecință, scade potențialul și crește excitabilitatea celulară, se activează sistemul adenilatciclază, se intensifică contractilitatea corpului miometrului, îndeosebi la finele sarcinii, și concomitent scade tonusul colului uterin. Contractia uterului poartă un caracter ritmic, ceea ce permite aflulxul sângelui oxigenat. Intensifică secreția prolactinei, dilată vasele sanguine, reducând neînsemnat tensiunea arterială.

Indicații. Insuficiența forțelor de contracție în travaliu, atonie uterină, hemoragii uterine hipotonice, în operație cezariană pentru decolarea placentei.

Contraindicații. Necorespunderea dimensiunilor craniului dimensiunilor bazinului, prezentație transversală și oblică a fătului, iminența rupturii de uter.

Efecte adverse. În caz de supradozare – ruptură de uter.

Pituitrina. La administrarea intravenoasă efectul se instalează peste 1-2 min și durează 15-20 min.

Farmacodinamia preparatului este determinată de conținutul oxitocinei și vasopresinei în compoziția lui. Exerciță efect oxitocic, vasopresoric și antidiuretic.

Indicații. Insuficiența primară și secundară a forțelor de contracție în timpul nașterii, hemoragii hipotonice pentru involuția uterului în perioada postpartum și de după avort, în enurezis nocturn. Este preparatul de elecție în tratamentul diabetului insipid.

Efecte adverse. Reține sodiul în organism, provoacă edeme, mărește tensiunea arterială.

Dinoprostul (*Prostaglandina F_{2α}*). Efectul ocitocic la administrare intravenoasă se instalează peste 1-2 min și se menține 15-20 min. Exerciță influență stimulatorie exprimată asupra miometrului. Provoacă contracții ritmice și creșterea tonusului uterului concomitent cu dilatarea colului uterin. Prezintă o verigă intermediară între receptorii și fibrele contractile ale miometrului, stimulează atât mușchii transversali, cât și cei circulari ai uterului, mărește conținutul acetilcolinei,

activează adenilatciclaza, stimulează sinteza AMP-c, măbind astfel sensibilitatea miometrului față de hormoni, scade nivelul progesteronului și mărește concentrația estradiolului. Exerciță influență asupra miometrului indiferent de termenul sarcinii. Totodată, spectrul acțiunii dinoprostului nu se limitează la miometru. El mărește și tonusul musculaturii bronșice, crește debitul cardiac, frecvența contracțiilor cardiace, constrictă vasele pulmonare, sporește motilitatea tractului gastrointestinal.

Indicații. Dilatarea preoperatorie a colului uterin, întreruperea sarcinii la termene tardive, hemoragii abundente după naștere. Se administrează extra- și intraamniot.

Contraindicații. Astm bronșic, tendință spre bronhospasm, epilepsie, maladii cardiovasculare grave.

Efecte adverse. Tahicardie, bronhospasm, flebite, creșterea sensibilității algice și termice, hipertonia miometrului și uneori chiar ruptură de uter, endometrită.

Alcaloizii din ergot sunt capabili să genereze o gamă largă de efecte farmacologice, în special la nivelul SNC și în teritoriul musculaturii netede. Miometrul reprezintă unul dintre cele mai sensibile țesuturi la administrarea alcaloizilor de ergot.

Ergometrina maleat provoacă contractarea uterului la finele sarcinii și mărește tonusul colului uterin. Contractia poartă, de regulă, un caracter tetanic, ceea ce o deosebește de oxitocină. Acționează asupra miometrului indiferent de termenul sarcinii. La administrare intravenoasă, efectul se constată peste 0,5–1 min și durează 2–4 ore.

Indicații. Hemoragii uterine.

Contraindicații. Sarcină, prima perioadă a sarcinii, angor pectoral.

Efecte adverse. Cardialgii, angor pectoral, reducerea lactației.

β_2 – adrenomimeticele reprezintă cea mai importantă clasă de tocolitice. Ele pot inhiba, până la stopare, contracțiile miometrului, scăzând concomitent și tonusul uterin. Acțiunea lor se datorează stimulării receptorilor β_2 de la nivelul celulelor musculare netede ale miometrului, urmată de activarea adenilatciclazei. Ultima determină o creștere a AMPc intracelular cu stimularea ieșirii ionilor Ca^{2+} din celulă și relaxare consecutivă.

Principalul dezavantaj al β_2 -adrenomimeticele il constituie diminuarea eficacității tratamentului în legătură cu prelungirea duratei terapiei și creșterea dozelor, în legătură cu disensibilizarea receptorilor β_2 . Această grupă de medicamente generează destul de frecvent tahicardii, accentuarea cardiopatiei ischemice, hiperglicemii, fiind strict contraindicate cardiacilor și diabeticilor.

Magneziul sulfat este utilizat, în special, în combaterea sau prevenirea convulsiilor tonico-clonice din sindroamele de preeclampsie sau eclampsie (hipertensiune indusă de sarcină). Mecanismul de acțiune este puțin cunoscut. Probabil că ionul de Mg^{2+} antagonizează acțiunea ionului de Ca^{2+} , acesta fiind

indispensabil contracției musculare. În calitate de agent tocolitic este mai puțin eficient decât β_2 -adrenomimeticele, în schimb și efectele adverse sunt mai reduse. De aceea, el poate constitui o alternativă la terapia cu adrenomimetice, atunci când acestea sunt contraindicate. Principala utilizare rămâne totuși terapia preeclamsiei și eclamsiei.

Tabelul 42

Preparate care acționează asupra miometrului

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Ergotamină maleat Ergotamini maleas	Comprimat a câte 0,0002 g Fiole de 0,02% – 1 și 2 ml	Peroral, intramuscular, intravenos câte 0,0002 g (2 ml)
2.	Oxitocină Oxytocinum	Fiole a câte 1 ml (5 UA)	Intramuscular câte 0,5-2 UA. La administrarea intravenoasă se dizolvă 1 ml de oxitocină în 500 ml soluție glucoză, 5% și se administrează câte 5-8 picături pe minut, dar nu mai mult de 40 picături pe minut.
3.	Pituitrină Pituitrini pro injectionibus	Fiole a câte 1 ml (5 UA)	Se administrează subcutanat sau intramuscular câte 0,2-0,25 ml (1-1,25 UA). Intravenos în perfuzie cu 500 ml glucoză de 5% foarte lent.
4.	Partusisten Partusisten	Comprimat a câte 0,005 g Fiole de 0,005% – 10 ml	Peroral câte 0,005 g fiecare 2-3 ore. Intravenos în perfuzie câte 0,0005 g dizolvată în 500 ml glucoză de 5%.

Capitolul XI. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SÂNGELUI

Preparatele medicamentoase care influențează asupra sângelui se împart în două grupe:

1. Medicamente care influențează hematopoieza;
2. Medicamente care influențează coagulabilitatea sângelui, fibrinoliza și agregarea plachetară.

11.1. Medicația antianemică

Clasificarea preparatelor cu influență asupra eritropoezei

1. Stimulatoarele eritropoezei:

- 1.1. *Substanțe medicamentoase utilizate în tratamentul anemiilor hipocrome:*
fier lactat, fier sulfat, Fercoven^R, Ferroplex^R, Ferrum-Lek^R, coamid;
- 1.2. *Substanțe medicamentoase utilizate în tratamentul anemiilor hipercrome:* cianocobalamină, acid folic.

2. Deprimantele eritropoezei: natriu fosfat radioactiv.

Anemiile sunt afecțiuni caracterizate prin diminuarea cu minimum 10% a valorilor hemoglobinei și a numărului de hematii. Se cunosc două mecanisme majore de apariție a anemiilor:

- 1) prin deficit de producere a eritrocitelor generat de:
 - tulburări de sinteză a globinelor – *talasemii*;
 - deficitul factorilor de maturare – *anemii megaloblastice*;
 - alterarea eritroblaștilor – *anemii hipoblastice*.
- 2) prin distrugere crescută a eritrocitelor:
 - prin hemoragii – *anemii posthemoragice*;
 - prin distrugerea intravasculară de eritrocite – *anemii hemolitice acute și cronice*.

Procesul de formare a eritrocitelor se desfășoară în măduva hematogenă din oasele late (vertebre, stern, coaste, oasele craniului ș.a.), iar menținerea constantă a numărului de hematii în sângele circulant se datorează echilibrului existent între două procese opuse: eritropoeză și eritroliză.

Pentru desfășurarea normală a procesului de eritropoeză este indispensabilă prezența proteinelor, fierului și a factorilor de maturare (vitamina B₁₂ și acidul folic), fierul fiind necesar pentru sinteza hemoglobinei, iar vitamina B₁₂ pentru sinteza ADN-ului.

Preparatele de fier

Farmacocinetica. Fierul se absoarbe prin mucoasa intestinală pe calea difuziei active și pasive. Absorbția pasivă a fierului se realizează prin cili, în cazul excesului de fier în lumenul intestinal și, de asemenea, în complex cu aminoacizi și peptide. Pentru facilitarea absorbției, fierul pătruns cu produsele alimentare și preparatele medicamentoase în stomac și în intestin trebuie redus din fier trivalent în bivalent cu participarea acizilor clorhidric și ascorbic. Agenții reductori sunt, de asemenea, grupările-N ale aminoacizilor (cisteina) și proteinelor, acizi organici (citric, de chihlimbar, de mere). La absorbția fierului contribuie: cuprul, cobaltul, magneziul, zincul, alcoolul în asociere cu integritatea mucoasei.

Absorbția fierului este împiedicată de: oxalați, fosfați, carbonat de calciu, antacide, levomicetină, tetraciclina, afectarea mucoasei intestinale, afectarea pancreasului sau preparatele, care conțin pancreatină, administrarea fierului în timpul sau îndată după luarea mesei.

În epiteliul vilos al intestinului subțire, fierul se conjugă cu proteina apoferitină, formând feritina, care pătrunde în sânge. În patul sanguin fierul se leagă cu proteina transferina, transformându-se în ferotransferină. Complexul dat trece fierul în depou – măduva osoasă, splină și alte țesuturi. Fierul se elimină prin rinichi, tractul digestiv, transpirație, cu epiteliul descuamat.

Farmacodinamia. În măduva osoasă din fier și proteine se sintetizează hemoglobina, în mușchi – mioglobina. Fierul se utilizează pentru sinteza diferitelor enzime: citocromilor, dehidrogenazelor, citocromului-C-oxidazei, catalazei, peroxidazei.

Indicațiile preparatelor de fier:

1. În tratamentul anemiilor hipocrome (fierodeficitare), posthemoragice, cauzate de dereglarea absorbției fierului;
2. În profilaxia anemiilor la gravide, nou-născuți, la donatori.

Efectele adverse ale preparatelor de fier:

1. Ca urmare a conjugării fierului cu hidrogenul sulfurat, se formează un compus insolubil în apă – sulfatul feros, care se sedimentează în zona parahilară a dinților și în mucoasa intestinală, diminuând peristaltismul intestinal și generând constipații. Masele fecale se colorează în negru.
2. Exerciță acțiune iritantă asupra mucoasei tractului digestiv, cauzând diaree, greață, vomă, dureri în regiunea epigastrică.

Intoxicația acută cu preparatele de fier este însoțită de dezvoltarea enteritei (dureri abdominale, vomă hemoragică, diaree), scăderea volumului sângelui circulant, a rezistenței vasculare periferice, hipotonie, creșterea temperaturii corpului, majorarea permeabilității vasculare.

Asistența medicală de urgență constă în efectuarea spălăturii gastrice și intestinale cu hidrocarbonat de sodiu, administrarea complexonilor (tetacin de calciu și deferoxamină), menținerea activității cardiace și a tonusului vascular. Preparatele de fier folosite în tratamentul anemiilor feriprive se pot administra oral (fier lactat, fier sulfat, hemostimulină, Ferrocal^R, Ferroplex^R, Ferro-Gradumet^R, Tardiferon^R, Feramid^R).

Intoleranța fierului în cazul administrării orale (maladii ale tractului gastro-intestinal), implică administrarea parenterală a preparatelor de fier. Pentru administrare intravenoasă se utilizează următoarele preparate: Fercoven^R, Ferrum-Lek^R, Feracril^R, Oxiferriscorbon de sodiu^R. Preparatele de fier se administrează îndelungat, până la saturația depourilor cu fier și dispariția manifestărilor anemiei, ulterior se continuă efectuarea tratamentului de substituție.

Contraindicații: anemii aplastice, anemii hemolitice, maladii hepatice și renale cronice, maladii inflamatorii cronice, leucemii.

În tratamentul anemiilor hipercrome se utilizează cianocobalamina și acidul folic.

Cianocobalamina este sintetizată de microflora intestinală. Mărește conținutul formelor mature de eritrocite în sângele periferic, contribuie la suprimarea hipoxiei tisulare. Ameliorează metabolismul miocardului, ficatului și țesutului nervos.

Mecanismul de acțiune. Cobalaminele sunt factori de creștere, necesari pentru hematopoieza obișnuită și maturarea eritrocitelor. Cobalamina participă la sinteza grupărilor de metil labile, ARN-lui, metioninei, acizilor nucleici.

Indicații: anemii hipercrome de diversă geneză, nevrite, radiculite, paralizii, hipotrofie, distrofie, maladii hepatice, boala actinică.

Efecte adverse: reacții alergice, excitarea SNC, tahicardie, dureri cardiace.

Acidul folic contribuie la maturarea eritrocitelor după tipul normoblastic. Împreună cu cianocobalamina participă la sinteza bazelor purinice și pirimidinice, acizilor nucleici, proteinelor.

Indicații: anemii hipercrome de diversă geneză, sarcină, alăptare, sprue, boala actinică.

Clasificarea preparatelor care influențează leucopoieza:

1. **Stimulatorii leucopoiezei:** metiluracil, nucleinat de sodiu, pentoxil, leuCOXen.
2. **Deprimantele leucopoiezei:** preparate antiblastomice.

Pentoxilul și metiluracilul prezintă derivați ai nucleotidelor, părți componente ale ARN-lui și ADN-lui. Preparatele stimulează leucopoieza, accelerează procesele regeneratorii, contribuie la cicatrizarea ulcerelor stomacului și duodenului, măresc reactivitatea imunologică, manifestă acțiune antiinflamatorie.

Mecanismul de acțiune. Stimulează metabolismul nucleotidelor, măresc numărul de mitoze în celulele țesutului conjunctiv, activează fagocitoza.

Indicații: leucopenie de diversă geneză, maladii inflamatorii și infecțioase, ulcer gastroduodenal, boala actinică, fracturi, pancreatite cronice.

Tabelul 43

Preparate care influențează hematopoieza

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Fier lactat Ferrum lactas	Pulbere Capsule a câte 1 g	Peroral câte 1 g o dată în zi
2.	Fier sulfat Ferrosi sulfas	Capsule a câte 0,5 g	Câte 0,3-0,5 de 3-4 ori în zi
3.	Ferroplex Ferroplexum	Drajeuri	Peroral câte 1-2 drajeuri de 3 ori în zi
4.	Fercoven Fercovenum	Fiole a câte 5 ml	Intravenos câte 5 ml (primele 2 zile câte 2 ml) în zi
5.	Ferrum Lek Ferrum Lek	Fiole a câte 2 ml (pentru administrare i/m); Fiole 5 ml (pentru administrare i/v)	Intramuscular câte 2 ml de 2 ori în zi, intravenos după schemă, nu mai mult de 10 ml pe zi
6.	Coamid Coamidum	Pulbere Fiole de 1% – 1 ml	Subcutanat câte 1 ml 1 dată în zi; per oral câte 0,1 g de 3 ori în zi
7.	Cianocobalamină Cyanocobalaminum	Fiole de 0,003%, 0,01; 0,02%, 0,05% – 1 ml	Subcutanat, intramuscular câte 1 ml soluție 0,003% zilnic, soluție de 0,01% - peste o zi
8.	Acid folic Acidum folicum	Pulbere Comprimate 0,001g	Câte 0,001 g de 3 ori în zi
9.	Metiluracil Methyluracilum	Pulbere; comprimate a câte 0,5 g; supp. rect. 0,5 g; unguent de 10%	Peroral și rectal câte 0,5 g de 3 ori în zi; unguentul de aplicat topic
10.	Pentoxil Pentoxylum	Pulbere; comprimate a câte 0,025; 0,2 g	Peroral câte 0,2 g de 3 ori în zi
11.	Nucleinat de natriu Natrii nucleinas	Pulbere; fiole de 2%; 5% - 5 și 10 ml	Peroral câte 0,25 – 1 g de 3 ori în zi; intramuscular câte 5-10 ml soluție de 2% sau 5% o dată în zi
12.	LeuCOXen LeuCOXenum	Comprimate a câte 0,02 g	Peroral câte 0,02 g de 3-4 ori în zi

Preparate care reglează hemostaza și fibrinoliza

Tulburările hemostazei și fibrinolizei apar în multiple stări patologice așa ca: creșterea coagulabilității sângelui și inhibiția fibrinolizei, care induce trombogeneză, constatată în maladiile cardiovasculare (cardiopatie ischemică, ateroscleroză, hipertensiune arterială etc.), combustii, degerături, perioade pre- și postoperatorii etc. Fenomene de hipercoagulare se pot produce în cazul utilizării aparatelor de circulație artificială, protezelor vasculare și valvulelor artificiale ale cordului. Reducerea coagulabilității sângelui și sporirea fibrinolizei se poate constata în maladiile hepatice, hipo- și avitaminoze, în intervenții chirurgicale, boala actinică. Sindromul hemoragic este caracteristic pentru coagularea intravasculară diseminată a sângelui.

Preparatele, ce influențează procesele hemostatice și fibrinolitice, sunt divizate în două grupe principale:

- preparate care inhibă hemostaza și intensifică fibrinoliza (preparate antitrombotice);
- preparate care măresc coagularea sângelui și inhibă fibrinoliza (preparate hemostatice).

Preparate antitrombotice sunt: anticoagulantele, antiagregantele și fibrinoliticele.

11.2. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt substanțe medicamentoase care împiedică procesul de coagulare, prevenind formarea trombilor sau extinderea unor trombi existenți. Anticoagulantele se opun procesului de transformare a fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă prin inhibarea activității sau formării unuia sau mai multor factori ai coagulării.

Clasificarea anticoagulantelor

1. Anticoagulante directe:

1.1. *cu acțiune resorbtivă*: heparină, nadroparină de calciu (Fraxiparină^R), enoxaparină de sodiu (Clexan^R), reviparină de sodiu (Clivarină^R), sulodexid;

1.2. *cu acțiune topică*: unguent de heparină, hirudoid (gel), veniton.

2. ***Anticoagulante indirecte***: etilbiscumacetat (Neodicumarină^R), acenocumarol (Sincumar^R), fenindoin (Fenilin^R).

Heparina este un mucopolizaharid sulfatat, cu greutate moleculară de aproximativ 60.000 D, obținut din mucoasa intestinului de porc sau din plămân de bovine.

Farmacodinamia. Heparina împiedică formarea tromboplastinei, trombinei din protrombină, fibrinei din fibrinogen, inactivează trombina și fibrina, inhibă

agregația plachetară, adhezia leucocitelor și eritrocitelor. Inhibarea coagulării se datorează cuplării cu antitrombina III (AT_{III}), cu rol de protecție inhibitorie a coagulării. Acțiunea singulară a AT_{III} este redusă; prin cuplare cu heparina, AT_{III} își amplifică acțiunea de 1000 de ori și inactivează trombina, factorii de coagulare XII, XI, X, VII, plasmina și kalicreina.

Heparina exercită și unele efecte suplimentare:

1. Activează lipoproteinlipaza și reduce conținutul de lipide și colesterol în sânge;
2. Manifestă efect antiinflamator și antialergic;
3. Dilată vasele (inclusiv și coronariene), scade TA;
4. Intensifică diureza, elimină acidul uric;
5. Micșorează nivelul glucozei în sânge;
6. Dilată bronhiile, însă scade activitatea surfactantului în plămâni;
7. Stimulează activitatea parathormonului, leagă adrenalina.

Farmacocinetica. Heparina este inactivă în administrare orală. Se absoarbe bine în cazul administrării parenterale, iar în cazul administrării intramusculare pot apărea hematoame pe locul injectării. În plasmă se conțin în procente egale atât ca fracție liberă, cât și legată de proteinele plasmatică. Este metabolizată hepatic și se elimină renal sub formă de uroheparină care are o activitate antitrombinică slabă. Se dozează în unități internaționale (UI).

Indicații. Pentru prevenirea și limitarea trombogenezelor (SCID- sindrom de coagulare intravasculară diseminată), în caz de infarct de miocard, tromboze, embolii, bolnavilor cu proteze valvulare, în cadrul hemodializei, transfuzii de sânge, în tratamentul tromboflebitelor, ulcerelor trofice (topic sub formă de unguent).

Efecte adverse:

1. În cazul administrării intravenoase – acțiune iritantă locală și dureri pe traiectul vaselor;
 2. Hematurie și hemoragii;
 3. Insuficiență cardiovasculară;
 4. La administrarea îndelungată – osteoporoză și calcificarea țesuturilor moi.
- În cazul supradozării heparinei se utilizează protamină suflat.

Actualmente, în scopul prevenirii tromboemboliilor se utilizează pe larg heparinele fracționate (cu greutate moleculară mică), cum sunt: nadroparina de calciu (Fraxiparina[®]), enoxaparina de sodiu (Clexan[®]), sulodexidul (Vessel Due[®]). Preparatele nominalizate posedă un șir de avantaje față de heparina standart. Manifestă o biodisponibilitate favorabilă la administrare subcutanată, au timpul de înjumătățire mai mare, practic sunt lipsite de efect antitrombinic, ceea ce asigură o incidență mai mică a reacțiilor indesezirabile.

Anticoagulantele indirecte

Reprezentatii acestei grupe sunt: **etilbiscumacetatul**, **acenocumarolul**, **fenindoina**.

Farmacodinamia. Anticoagulantele indirecte sunt substanțele care acționează ca antimetaboliți ai vitaminei K la nivel hepatic. Ele inhibă toate etapele de sinteză ale factorilor de coagulare care fac parte din complexul protrombinic (II, VII, IX și X), etape dependente de vitamina K. Preparatele dilată vasele coronariene, măresc permeabilitatea vaselor, relaxează musculatura bronhiilor, intestinului, sporesc eliminarea acidului uric. Fenindoina acționează cel mai îndelungat (până la 4 zile), etilbiscumacetatul – până la 48 de ore.

Farmacocinetica. Administrate oral se absorb bine din tubul digestiv. Se leagă în proporție de peste 90% cu proteinele plasmatică. Sunt metabolizate hepatic. Trec bariera placentară și se secretă în cantități mici cu laptele matern.

Indicații. Tratamentul și profilaxia trombozelor și tromboemboliilor.

Efecte adverse: hemoragii interne, intestinale, gastrice; dureri abdominale, greață, vomă, gust neplăcut în cavitatea bucală, erupții cutanate.

Ca antidot specific în hemoragiile produse de supradozarea anticoagulantelor indirecte se folosește vitamina K.

11.3. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare sunt substanțele care inhibă procesele trombocitare implicate în formarea trombului. Ele prelungesc timpul de sângerare, scad adeziunea și agregarea trombocitară. Reprezentanți ai acestui grup sunt: acidul acetilsalicilic (Aspirina[®]), indobufenul (Ibustrin[®]), dipiridamolul (Curantil[®]), clopidogrelul (Plavix[®]), ticlopidina (Ticlid[®]), cordacetul (propranolol+acid acetilsalicilic).

Acidul acetilsalicilic. Pe lângă efectele antiinflamator, analgezic și antipiretic, acidul acetilsalicilic prezintă, suplimentar, un efect antiagregant plachetar de lungă durată. Blochează ciclooxygenaza trombocitelor. Aceasta contribuie la inhibiția sintezei tromboxanului A₂ și, concomitent, previne agregatia plachetară, vasoconstricția și prelungeste timpul de coagulare a sângelui. Se utilizează în profilaxia trombozelor la persoanele în vârstă și afectate de angor pectoral.

Efecte adverse: tulburări digestive exprimate prin pirozis, greață, vomă, hematemă, ce pot cauza generarea ulcerului gastric și duodenal. Posibilitatea apariției fenomenelor alergice impun testarea sensibilității la aspirină.

Dipiridamolul scade adeziunea trombocitelor la suprafețele trombogenice, agregatia plachetară și prelungeste durata coagulării sângelui.

Mecanismul de acțiune. Inhibă fosfodiesteraza, crescând astfel cantitatea de AMPc din trombocite și exercitând efect antiagregant.

Indicații. Profilaxia și tratamentul accidentelor tromboembolice.

Reacții adverse: cefalee, vertij, greață, vomă, diaree.

Ticlopidina (Ticlid[®]) manifestă activitate antiagregantă mai marcată decât acidul acetilsalicilic. Totodată, efectul se dezvoltă mai lent (peste 7-8 zile, comparativ cu acidul acetilsalicilic – peste 1 oră).

Spre deosebire de aspirină, ticlopidina blochează legarea adenzindifosfatului (ADP) de receptorii trombocitelor și conjugarea lor cu fibrinogenul, inhibă adezivitatea trombocitelor și eritrocitelor. Concomitent, ticlopidina stimulează formarea prostaglandinelor E_1 și D_2 și prostacilinei, ameliorează microcirculația.

Indicații. Profilaxia și tratamentul trombozelor în cazul accidentelor vasculare cerebrale, cardiopatiei ischemice, infarctului de miocard; profilaxia trombozelor în cardiochirurgie și hemodializele repetate; profilaxia retinopatiei diabetice.

Reacții adverse: diaree, dureri abdominale, reacții alergice, vertij. Uneori sunt posibile fenomene hemoragice, trombopenie, leucopenie, agranulocitoză.

11.4. Fibrinoliticele

Fibrinoliticele sunt substanțe medicamentoase care lezează cheagul de fibrină prin activarea directă sau indirectă a plasminei (fig. 7).

Eficacitatea acestor medicamente este sporită în cazul trombilor apăruiți recent și mai scăzută față de trombi mai vechi de 72 de ore.

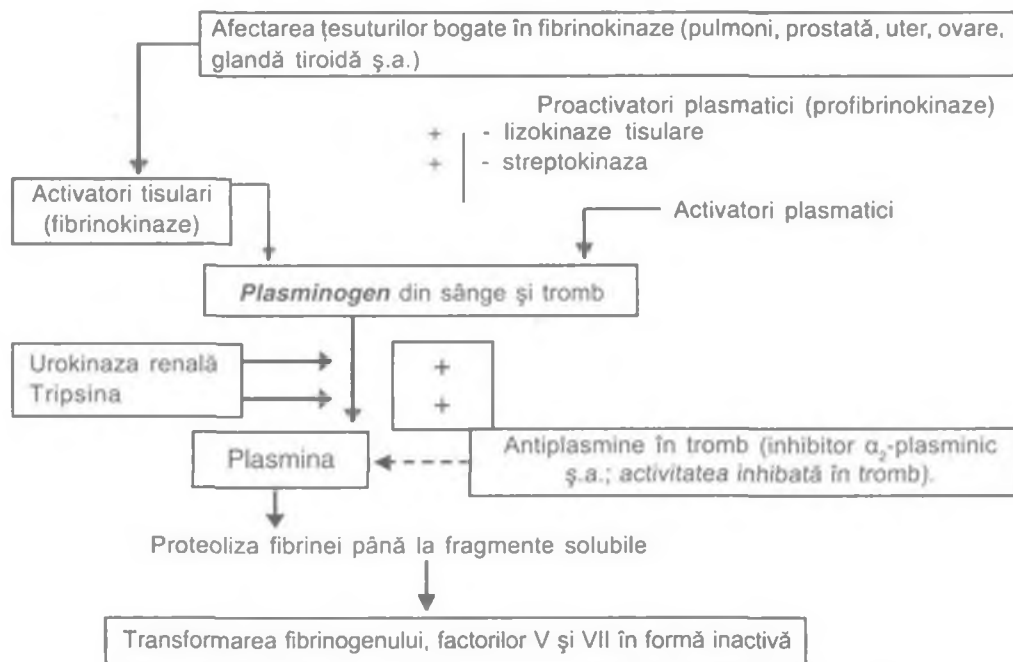


Fig. 7. Schema activării sistemului plasminei (fibrinolizinei).

Activarea sistemului fibrinolitic se realizează prin fibrinolitice directe și indirecte.

Clasificarea fibrinoliticeilor

1. Fibrinolitice directe – fibrinolizină.

2. Fibrinolitice indirecte – streptokinaza, streptodecaza, urokinaza, alteplaza.

Fibrinolizina este o enzimă proteolitică prezentă permanent în sânge sub formă inactivă (profibrinolizină sau plasminogen). Provoacă liza fibrinei în cheagurile recente ale sângelui. Acțiunea fibrinolizinei se produce preponderent pe suprafața trombului.

Indicații: tromboembolii recente ale arterelor pulmonare și periferice; infarct de miocard acut; tromboflebită acută și acutizarea celei cronice.

Reacții adverse: dureri pe traiectul venei, hiperemia feței, dureri abdominale și retrosternale, creșterea temperaturii, frisoane, urticarie și alte reacții alergice.

Streptokinaza este o proteină sintetizată de streptococii β -hemolitici de grup H.

Mecanismul de acțiune: se combină cu proactivatorul plasminogenului, complexul rezultat catalizând transformarea plasminogenului în plasmină, proces care declanșează fibrinoliza. Se utilizează în perfuzie intravenoasă, inițial 250000 UA într-o jumătate de oră, apoi 100000 UA timp de 24-72 de ore.

Reacții adverse: febră de natură alergică, hemoragii, cefalee, dureri lombare. În cazul unui titru crescut de anticorpi antistreptococici, pot apărea manifestări alergice severe sau rezistență la tratament.

Urokinaza este o enzimă sintetizată de rinichiul uman care transformă direct plasminogenul inactiv în plasmină, datorită cărui fapt efectul apare mai rapid, decât în cazul streptokinazei.

Alteplaza, comparativ cu alte preparate fibrinolitice (în special cu streptokinaza), acționează mai selectiv asupra trombului, are o perioadă de înjumătățire mai redusă (4,5 min) și nu manifestă proprietăți antigenice, ceea ce permite administrarea repetată a preparatului, inclusiv la bolnavii ce au folosit anterior streptokinaza.

Similar altor preparate trombolitice, alteplaza în doze terapeutice poate genera complicații hemoragice. Ultimele limitează administrarea vastă a preparatului. Se utilizează în calitate de tratament trombolitic în primele 12 ore de la începutul infarctului de miocard și, de asemenea, în cazul tromboemboliei pulmonare acute.

11.5. Hemostaticele

Pentru profilaxia și tratamentul hemoragiilor acute și cronice se utilizează preparatele hemostatice, substanțe care opresc hemoragiile determinate de deficit de coagulare, hiperfibrinoliză sau de scăderea rezistenței peretelui vascular.

Clasificarea preparatelor hemostatice

1. Coagulante:

- 1.1. *directe*: trombină, fibrinogen;
- 1.2. *indirecte*: vicasol, clorură de calciu.

2. Inhibitoare ale fibrinolizei: acid aminocapronic, contrical, acid tranexamic.

3. Stimulatoare ale agregăției trombocitelor: etamzilat (Dicinon^R).

4. Substanțe de origine vegetală: urzică, coada șoricelului, piperul bălții, coajă de călin.

Coagulantele

Fibrinogenul și trombina prezintă substanțe medicamentoase care conțin factorii naturali ai coagulării. Se utilizează în tratamentul de substituție.

Fibrinogenul este o fracție a plasmei umane, utilizată sub formă de perfuzie intravenoasă în calitate de substanță hemostatică în afecțiunile hepatice, hemoragii și boala actinică.

Trombina se utilizează numai topic sub formă de pulbere pentru oprirea hemoragiilor locale din ficat și rinichi, întrucât poate obtura mecanic vasul sângerând.

Reprezentanții anticoagulantelor indirecte sunt: vicasolul și clorura de calciu.

Vicasolul prezintă analogul hidrosolubil al vitaminei K. Vitaminele K sunt compuși naturali utilizați în hemoragiile determinate de deficitul unor factori ai coagulării sintetizați hepatic sub influența vitaminei K – protrombina (II), proconvertina (VII), factorul Christmas (IX) și factorul Stuart – Prower (X).

Mecanismul de acțiune: vitaminele K sunt cofactori ai sistemului enzimatic microsomal, care catalizează sinteza factorilor enumerați anterior. Efectul curativ nu se manifestă îndată. Vitaminele K participă, de asemenea, la sinteza albuminelor plasmatice, mioalbuminelor și proteinelor miofibrilare; asigură conținutul necesar al ATP-ului în țesuturi și activitatea ATP-azei, creatinkinazei, unui șir de aminotransferaze, enzime pancreatice și intestinale.

Indicații: intoxicația cu anticoagulante cumarinice, boala hemoragică a nou-născutului, în perioada sarcinii; la bolnavii cu tuberculoză, gușă toxică difuză, insuficiență cardiacă cronică, afecțiuni hepatice.

Reacții adverse. În cazul supradozării este posibilă trombogeneza.

Clorura de calciu intensifică coagularea sângelui ca urmare a activării formării tromboplastinei, trombinei și polarizării fibrinei.

Indicații. Clorura de calciu se utilizează în tratamentul hipocalciemiei (în cazul transfuziei sângelui citrat), creșterii permeabilității capilarelor (vasculită hemoragică, boala actinică), în perioada preoperatorie.

Efecte adverse. La administrarea intravenoasă poate surveni senzația de căldură, disconfort în regiunea cordului, iar în cazul pătrunderii sub piele sau în mușchi – necroza pielii.

Antifibrinoliticele sunt preparate sintetice și de origine animală care micșorează activitatea fibrinolică a sângelui și țesuturilor. În unele stări patologice, activează procesele de fibrinoliză, fibrele de fibrină formate, supunându-se scindării. Sângele pierde capacitatea de a se coagula. În acest caz devine inevitabilă utilizarea inhibitorilor fibrinolizei.

Acidul aminocapronic este un compus de sinteză, înrudit cu lizina, care acționează ca inhibitor al fibrinolizei.

Mecanismul de acțiune: inhibă competitiv activarea plasminogenului, împiedicând formarea plasminei.

Indicații: hemoragii prin hiperfibrinoliză induse de supradozarea fibrinoliticelelor la bolnavii cu ciroză, cancere metastatice, hemoragii masive din intervențiile chirurgicale.

Reacții adverse. În administrare orală pot apărea: greață, diaree, amețeli, cefalee, obstrucție nazală. Administrarea intravenoasă rapidă poate fi urmată de bradicardie, hipotensiune, aritmii.

Acidul tranexamic este un analog al acidului epsiloaminocaproic, cu aceleași proprietăți și indicații, dar cu potență mai mare de acțiune. Se administrează oral.

Stimulatorii agregăției plachetare prezintă substanțele, care contribuie la formarea cheagurilor trombocitare prin stimularea agregăției trombocitelor.

Etamsilatul (*Dicinon^R*) stimulează formarea tromboplastinei tisulare (factorul III) și sinteza mucopolizaharidelor în peretele capilarelor, normalizându-le permeabilitatea și ameliorând microcirculația. Nu influențează timpul protrombinic, nu are efecte hipercoagulante și nu favorizează formarea trombilor.

Indicații. Profilaxia și tratamentul hemoragiilor capilare în angiopatiile diabetice, în intervențiile chirurgicale, cazurile de urgență în hemoragii; diateză hemoragică, hipoprotrombinemie, boala hemoragică a nou-născuților.

Hemostaticele de origine vegetală

Majoritatea substanțelor vegetale, utilizate în calitate de hemostatice, conțin substanțe tanante, vitamine (C,K,P), uleiuri eterice și unele substanțe specifice (alcaloizi, alcool ș.a.), mecanismul de acțiune nu este pe deplin studiat. Se presupune, că substanțele din componența lor exercită acțiune protectoare asupra peretelui vascular și măresc rezistența capilarelor. Cu scop hemostatic se utilizează preparatele constituite din piperul bălții, coajă de călin, flori de arnică ș.a. Se utilizează în tratamentul hemoragiilor cronice (uterine, intestinale etc.)

Tabelul 44

Preparate care influențează procesele hemostatice și fibrinolitice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Heparină Heparinum	Flacoane a câte 5 ml (5000, 10000, 20000 UA în 1 ml)	Intravenos câte 20000-50000 UA în zi
2.	Fraxiparină Fraxiparin	Soluție alcoolică în seringi a câte 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8 sau 1 ml	Subcutanat câte 0,3 ml
3.	Neodicumarină Neodicumarinum	Comprimate a câte 0,05 și 0,1 g	După schemă, însă nu mai mult de 0,3 g de 3 ori în zi
4.	Fenilină Phenylum	Pulbere Comprimate a câte 0,03 g	După schemă, însă nu mai mult de 0,05 g de 3 ori în zi
5.	Sincumar Syncumarum	Comprimate a câte 0,004 g	După schemă, însă nu mai mult de 0,004 g de 4 ori în zi
6.	Streptoliază Streptoliasum	Fiole de 250000 și 500000 UA	În perfuzie intravenoasă câte 10000-25000 UA în soluție NaCl de 0,9%-50 ml
7.	Streptodecază Streptodecasum	Flacoane a câte 1000000 și 1500000 UA	În perfuzie intravenoasă după schemă în soluție NaCl de 0,9% de la 100000 până la 1000000 UA
8.	Acid aminocapronic Acidum aminocapronicum	Flacoane de 5% - 100 ml	În perfuzie intravenoasă, după calculul 0,1 g/kg
9.	Etamzilat Etamsylatum	Comprimate a câte 0,25 g Fiole de 12,5% - 2 ml	Intravenos sau intramuscular câte 0,25-0,5 g; peroral câte 0,5 g
10.	Dipiridamol Dipiridamolum	Comprimate a câte 0,025 g; 0,075 g; fiole de 0,5%-2 ml	Per oral câte 0,025 g de 3-6 ori în zi; intravenos, intramuscular câte 1-2 ml în zi
11.	Vicasol Vikasolum	Comprimate a câte 0,015 g; fiole de 1% - 1 ml	Peroral câte 0,015 g de 2 ori în zi; intramuscular câte 1-3 ml în zi
12.	Fibrinogen Fibrinogenum	Flacoane a câte 1 și 2 g (în 250 ml)	În perfuzie intravenoasă (de dizolvat ex tempore) în doză de la 0,8 până la 8 g
13.	Trombină Trombinum	Fiole a câte 125 și 250 UA (în 10 ml)	Local, de dizolvat cu soluție NaCl 0,9%, pentru umețirea tampoanelor de tifon
14.	Clorură de calciu Calcii chloridum	Fiole de 10%-5; 10 ml. Soluție de 5% pentru administrare orală	Peroral câte o lingură de masă, de desert, sau de ceai soluție de 5% de 3 ori în zi. Intravenos câte 5-15 ml

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA PROCESELOR METABOLICE

Capitolul XII. HORMONII

12.1. Generalități

Preparate hormonale se numesc substanțele medicamentoase, obținute din glandele cu secreție internă a animalelor sau analogii lor sintetici, care exercită influență specifică asupra metabolismului și funcțiilor organismului.

Sistemul endocrin, grupul de glande cu secreție internă, împreună cu sistemul nervos formează un complexul neuroendocrin care asigură homeostaza organismului. El include trei nivele reglatorii: hipotalamusul; hipofiza; glandele endocrine periferice.

Hipotalamusul secretă polipeptide micromoleculare. Ultimele se elimină ca răspuns la stimulii nervoși și chimici, și se transportă spre adenohipofiză prin rețeaua capilară. Unele polipeptide pot să stimuleze, altele – să inhibe secreția hormonilor adenohipofizei. Din aceste considerente, primele au fost denumite *releasing-factori*, iar celelalte – *factori deprimanți*. Întrucât acești factori reglatori se secretă nemijlocit în sânge și ulterior în organul-țintă (adenohipofiza), ei sunt denumiți hormoni hipotalamici reglatori.

Tabelul 45

Hormoni hipotalamici reglatori

Hormoni hipotalamici	Hormonii adenohipofizei, secreția cărora se reglează
Adrenocorticotrop releasing hormon (ACTH-RH) Hormonii de creștere reglatori: <i>hormonul stimulant*</i> <i>hormonul deprimant (somatostatina)</i>	Adrenocorticotropina (HACT) Hormonul de creștere (somatotropina), insulina, glucagonul secretina
Hormonul reglator al hormonilor luteinizat și foliculostimulant* Hormonii reglatori ai hormonului melanostimulant: <i>hormonul stimulant*</i> <i>hormonul deprimant</i> Hormonii prolactinreglatorii: <i>hormonul stimulant*</i> <i>hormonul deprimant</i> Tireotrop releasing hormon (TSH-RH)	Hormonul luteinizat Hormonul foliculostimulant melanotropină melanostatină Prolactină Tireotropină (hormon tireotrop)

Notă: * „Releasing-factorii”

Viteza secreției hormonilor hipotalamici reglatori și a hormonilor adenohipofizari, reglată de hipotalamus, este dirijată în concordanță cu mecanismul retrovers. Reducerea concentrației în sânge a hormonului adenohipofizar specific induce creșterea secreției hormonului hipotalamic corespunzător și viceversa. Creșterea sau diminuarea activității secretorii a sistemului hipotalamo-hipofizar este influențată de diverși factori interni și externi.

Nivelul secund al reglării complexului neuroendocrin prezintă adenohipofiza. Adenohipofiza secretă și elimină în sânge hormonii tropici, care controlează funcția multor glande endocrine.

Nivelul terțiar al reglării complexului neuroendocrin prezintă glandele endocrine periferice: tirodiene și paratirodiene, suprarenalele, testiculele, ovarele și pancreasul. Hormonii secretați de glandele endocrine funcționează în calitate de mediator chimic și transmit informația corespunzătoare într-un loc anume – organul-țintă. Originea și succesiunea proceselor survenite este determinată de structura hormonului și tipul celulei.

Există câteva **principii de clasificare** a preparatelor hormonale:

I. După structura chimică:

1. *Proteine și polipeptide* – toți hormonii hipotalamusului și hipofizei, glandei pancreatice (insulina, glucagonul), glandelor paratiroidiene (parathormonul, calcitonina).
2. *Compuși steroidieni* – hormonii suprarenalelor (mineralocorticoizii, glucocorticoizii) și glandelor sexuale (androgenii, estrogenii, progestinele).
3. *Derivații aminoacizilor* – hormonii stratului medular al suprarenalelor (catecolaminele - adrenalina și noradrenalina), hormonii glandei tiroide (tiroxina și triiodotironina).

II. După mecanismul de interacțiune cu celulele:

1. Hormonii steroidieni și parțial tirodieni (triiodotironina și tiroxina). Substanțele din această grupă penetrează ușor membrana plasmatică și interacționează cu receptorii corespunzători din interiorul celulei. Pentru acțiunea lor este caracteristică restructurarea relativ îndelungată a metabolismului, determinată de influența asupra proceselor de transcripție în nucleu.
2. Hormonii polipeptidici și catecolaminele pătrund cu greu în interiorul celulei unde interacționează cu receptorii corespunzători de pe suprafața externă a membranei plasmactice. Efectul lor este mediat de mediatorii intracelulari (AMPc; GMPc), ionii de calciu. Acțiunea substanțelor din această grupă se instalează relativ repede, deoarece ea este indusă de activizarea enzimelor deja existente.

Preparatele hormonale se utilizează peroral (de exemplu, steroizii) sau parenteral (hormonii polipeptidici), inclusiv prin metoda implantării subcutanate (metiltestoronul).

Se dozează în unități de masă (tiroxina, androgenii, corticosteroizii) sau în unități de acțiune (insulina, corticotropina, parathormonul).

Din punct de vedere teoretic și practic, prezintă interes **preparatele antihormonale** – substanțe medicamentoase de origine sintetică care inhibă formarea și eliminarea hormonilor, sau intră în relații competitive cu ele. Preparatele antihormonale se utilizează în hiperfuncția glandelor endocrine corespunzătoare concomitent cu intervenția chirurgicală radicală (înlăturarea unei părți a organului) și, de asemenea, ca alternativă a terapiei radiante în asociere cu ea.

12.2. Hormonii hipotalamusului și hipofizei

Hormonii adenohipofizei

Hormonilor adenohipofizei le revine un rol important în reglarea funcției incretorii a glandelor endocrine. Hormonii tropinici, concomitent cu influența asupra formării și secreției hormonilor endocrini „periferici”, pot exercita și alte tipuri de acțiune (tabelul 46). Sinteza și eliminarea hormonilor adenohipofizei este reglată, cum s-a menționat deja, de hormonii hipotalamusului. Pentru reglarea funcției adenohipofizei este caracteristic și principiul legăturii inverse: în cazul excesului hormonului corespunzător (sau analogului acestuia) în sânge se inhibă sinteza hormonului tropinic.

Unii din hormonii adenohipofizari se utilizează sub formă de preparate farmacologice în scopuri curative.

Corticotropina (preparatul hormonului adrenocorticotrop) este un ciclopeptid specific care conține 39 de aminoacizi și are o masă moleculară de 3500.

Farmacocinetica. Durata acțiunii preparatului este de circa 6 ore. Corticotropina este un stimulator fiziologic al funcției stratului cortical al suprarenalelor cu acțiune antialergică și antiinflamatorie; provoacă atrofia țesutului conjunctiv.

Indicații. Profilaxia atrofiei cortexului suprarenalelor, dezvoltării sindromului „Rebound” în terapia cu corticosteroide, în reumatism, poliartrite, maladii alergice.

Contraindicații. Decompensarea activității cardiace, maladii hepatice, renale, sarcină, diabet zaharat, ulcer gastric.

Efecte adverse. Acțiune diabetogenă, reține sodiul și apa, mărește TA, crește greutatea ponderală, elimină calciul din oase.

Tirotropina (preparatul hormonului tireotrop) este o glicoproteidă specifică cu masa moleculară de 24000-30000. Stimulează formarea și diferențierea epiteliului interfolicular al glandei tiroide și, de asemenea, eliberarea și pătrunderea în sânge a hormonilor ei – tironinelor iodate.

Indicații. Tirotropina se utilizează cu scop diagnostic în cazul inflamației acute și hipofuncției glandei tiroide.

Tabelul 46

Caracteristica hormonilor adenohipofizei

(după V. M. Vinogradov, 1986)

Hormonul	Locul de acțiune	Efectele principale	Indicații
Adrenocortico-tropină (corticotropina)	Stratul cortical al supra-renalilor	Formarea și (sau) secreția cortico-steroidilor	Insuficiența cortexului suprarenalelor ca urmare a administrării îndelungate a glucocorticoizilor
Tirotropină	Țesutul adipos Glanda tiroidă	Eliberarea lipidelor. Formarea și secreția hormonilor glandei tiroide.	Cu scop diagnostic în cazul inflamației acute și hipofuncția glandei tiroide
Somatotropină (hormonul creșterii)	Țesutul adipos Intracelular	Eliberarea lipidelor. Creșterea oaselor și mușchilor, acțiune anabolizantă asupra metabolismului Ca^{2+} , fosfatului și azotului, asupra metabolismului glucidelor și lipidelor; creșterea conținutului de glicogen în mușchi și cord	Stimularea regenerării în caz de cicatrizare lentă a plăgilor, ulcerelor, combustii, fracturi osoase, nanism hipofizar, osteoporoză
Luteotropină (prolactina)	Glanda mamară Corpul galben	Proliferarea și inițierea secreției laptelui. Proliferarea corpului galben. Stimularea secreției progesteronului	Hipogalactie
Hormonul luteinizant	Ovarele Testiculele	Luteinizare; secreția progesteronului. Dezvoltarea țesutului interstițial, secreția androgenilor	Criptorhism
Hormonul foliculostimulant	Ovarele Testiculele	Dezvoltarea foliculilor, secreția estrogenilor și menținerea ovulației. Dezvoltarea ductului deferent, spermatogeneza	Sterilitate, cauzată de insuficiența funcțională a ovarelor. Sterilitate, cauzată de insuficiența hipotalamo-hipofizară

Hormonii neurohipofizei – vazopresina și oxitocina – se sintetizează în nucleeele supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului. Prin rețeaua nervoasă supraopticohipofizară ei ajung în lobul posterior al hipofizei, unde se depozitează. Ambii hormoni sunt octapeptide, cu un nucleu ciclic și un lanț lateral.

Oxitocina. Începutul acțiunii preparatului, în cazul administrării intravenoase, se constată peste 1-2 min și durează 15-20 min. Ea mărește permeabilitatea membranelor pentru ioni de K^+ , crește conținutul intracelular de Na^+ și Ca^{++} , ce se soldează cu scăderea potențialului și creșterea excitabilității celulare, stimularea sistemului adenilatciclic. Aceasta contribuie la creșterea contractibilității uterului, îndeosebi la finele sarcinii, și reducerea tonusului colului uterin.

Indicații. Insuficiența forțelor de contracție în timpul nașterii, atonia uterină, hemoragii uterine, operația cezariană.

Contraindicații. Necorespunderea dintre dimensiunile capului fătului și a filierilor genitale ale mamei, prezentare transversală sau oblică a fătului, iminența rupturii uterului, bazin îngust.

Vazopresina. Acțiunea preparatului se constată peste 30-45 min de la administrare. Stimulează formarea AMPc, fosforilează moleculele proteice, mărește reabsorbția apei prin membrana apicală, exercită acțiune reglatorie asupra reabsorbției apei de către tuburile distale ale rinichilor, reține ioni de Na^+ ; Cl^- ; constrictă vasele și capilarele, mărește TA.

Indicații. Intră în componența pituitrinei.

Efecte adverse. Reține sodiul și apa, mărește tensiunea arterială.

Pituitrina este un preparat care conține oxitocină și vazopresină. Începutul acțiunii se instalează peste 2-3 min, durata – 15-20 min.

Indicații. Stimularea și amplificarea activității contractile a uterului, hemoragii uterine, involuția insuficientă a uterului după naștere sau avort, enurezis nocturn, diabet insipid.

Efecte adverse. Reține sodiul în organism, provoacă edeme, creșterea TA.

Adiurecrina uscată conține hormonul antidiuretic. Începutul acțiunii se declanșează peste 15-20 min și se menține 6-8 ore.

Indicații. Se utilizează în calitate de preparat antidiuretic în caz de enurezis nocturn.

Contraindicații. Maladiile căilor respiratorii, copii până la 3 ani.

Efecte adverse. Rinită alergică cronică, rezistență față de preparat.

12.3. Hormonii tiroidieni și preparatele antitiroidiene

Funcția principală a glandei tiroide constă în sinteza, depozitarea și eliberarea hormonilor tiroidieni, L-tiroxina (T_4) și L-triiodtironina (T_3). Aceste structuri hormonale intervin în procesul de creștere și dezvoltare celulară, în procesele

metabolice energogeneratoare și în menținerea în limite normale a nivelului termic.

Sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni se realizează conform următoarelor secvențe:

- captarea iodului de către celulele foliculare;
- oxidarea iodului și iodarea reziduurilor tirozinice din tireoglobulină;
- cuplarea structurilor mono- și diiodate în tiroxină și triiodtironină;
- eliberarea structurilor hormonale din tireoglobulină.

În practica medicală sunt utilizate următoarele preparate hormonale ale glandei tiroide: **tiroxina**, **liotironina** (*Triiodtironina clorhidrat*), **tireoidina**.

Hormonii tiroidieni interacționează cu receptori specifici, aceștea fiind situați la nivelul a trei organite celulare: membrană, mitocondrii și nucleu. Numărul receptorilor este semnificativ la nivelul ficatului, rinichiului, cordului, adenohipofizei, pulmonului și intestinului, structuri cu reactivitate marcată față de hormonii tiroidieni.

Hormonii tiroidieni produc creșterea consumului de oxigen și a ratei metabolismului.

Cea de la urmă are consecințe evidente în hipertiroidism, când, pentru suplinirea necesităților calorigene se catabolizează proteinele și lipidele endogene, cu diminuarea masei musculare și apariția osteoporozei.

Efecte ale hormonilor tiroidieni asupra sistemului nervos central. Insuficiența tiroidiană instalată la nou-născut determină cretinismul, caracterizat prin întârziere mentală ireversibilă și oprimarea creșterii, dificultăți în gândire, bradikinezie.

Hipertiroidismul se asociază cu neliniște, iritabilitate, anxietate și tulburări psihice de tip skizoid, paranoid sau depresiv.

Efecte cardiovasculare ale hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni produc creșterea presiunii sanguine, fiind vizate în principal valorile tensiunii sistolice, și a frecvenței cardiace. Consumul de oxigen al cordului este amplificat, ceea ce poate facilita apariția crizelor anginoase sau declanșarea aritmiilor.

Corelații cu sistemul nervos simpatic. Unele dintre manifestările hiperreactivității tiroidiene, în special cele cardiovasculare și nervoase, se aseamănă cu cele determinate de hipertonia simpatică. Un număr considerabil de cercetări au încercat să clarifice existența unei corelații de tip sinergic între hormonii tiroidieni și catecolamine. Unele date sunt în favoarea ideii că în hipertiroidism eliberarea catecolaminelor este amplificată, astfel încât efectele nervoase ale hormonilor tiroidieni s-ar datora stimulării sistemului reticulat activator ascendent ca urmare a creșterii centrale de noradrenalină liberă. Se consideră, de asemenea, că administrarea hormonilor tiroidieni crește numărul de receptori β -adrenergici sau sensibilitatea lor.

Ameliorarea simptomatologiei din hipertiroidism prin administrarea de β -blocante sau neurosimpatolitice constituie un argument în favoarea existenței interrelației dintre hormonii tiroidieni și catecolamine.

Indicații terapeutice: hipotiroidism – cretinismul și mixedemul.

Preparatele antitiroidiene

Substanțele medicamentoase cu acțiune tireostatică se utilizează în cazul hiperfuncției glandei tiroide. Aceste preparate inhibă diverse verigi ale biosintezei hormonilor tiroidieni. Ele se folosesc pentru tratamentul conservativ al hipertiroidismului.

Tiamazolul (*Mercazolil*[®]). Acțiunea se face resimțită peste 20-30 min de la administrare, iar perioada de înjumătățire constituie 6 ore.

Farmacodinamia. Reduce sinteza tiroxinei, elimină iodurile din glanda tiroidă, reduce activitatea enzimelor care contribuie la transformarea iodurilor în iod; inhibă activitatea citocromoxidazei și peroxidazei. Sulfurul din componența preparatului blochează sistemele enzimatic.

Indicații. Diverse forme de gușă toxică.

Contraindicații. Sarcină, alăptare, leucopenie.

Iodura de potasiu. Ionii de iod sunt captați și depozitați în glanda tiroidă, unde participă la sinteza tiroxinei și triiodtironinei. Iodura de potasiu înlătură deficitul de iod din organism. Surplusul de iod blochează secreția de tiotropină hipofizară și, concomitent, scade sensibilitatea glandei tiroide față de ea. Drept consecință, se constată inhibarea biosintezei hormonilor tiroidieni.

Indicații. Profilaxia și tratamentul gușei endemice, carența de iod.

Contraindicații. Iodism, ulcer gastric, maladii inflamatorii ale organelor respiratorii, tuberculoză pulmonară.

Reacții adverse. Reacții alergice, iodism, acutizarea ulcerului gastric.

12.4. Hormonii pancreatici și antidiabeticele orale

Pancreasul, glandă anexă a tubului digestiv, posedă atât funcție exocrină, legată de producerea și eliberarea de enzime digestive (tripsină, elastază, amilază, lipază etc.), cât și endocrină, cu rol în eliberarea direct în sânge a unor hormoni cu rol esențial în metabolismul intermediar.

Hormonii secretați de pancreasul endocrin sunt produși de diferite tipuri de celule, printre care și cele aproximativ un milion de celule Langerhans pancreatice. Printre acestea se numără: insulina, glucagonul, somatostatina și polipeptidul pancreatic. **Insulina**, secretată de celulele β -pancreatice, reprezintă principalul hormon glucoreglator implicat în reglarea metabolismului glucidic. Suplimentar, exercită o serie de efecte și asupra metabolismului lipidic și protidic.

Mecanismul de acțiune. Insulina se leagă de receptorii specifici situați la nivelul membranelor celulare ale majorității țesuturilor (excepție fac sistemul nervos central și elementele figurate sanguine, lipsite de astfel de receptori).

Receptorul insulenic este constituit din două subunități, α și β , cu roluri diferite: subunitatea α reprezintă situsul de recunoaștere a insulinei și cuplează hormonul, pe care îl prezintă subunității β ; subunitatea β conține tirozinkinază, o enzimă a cărei concentrație crește cu acest prilej, fapt ce conduce la o fosforilare a subunității β și a altor proteine membranare. Prin acest proces, care joacă rol de „mesaj secund”, are loc translocarea intracelulară a unor proteine, printre care și transportul glucozei.

Efectele insulinei asupra metabolismului glucidic. Insulina determină hipoglicemie prin intensificarea procesului de glicogenogeneză hepatică și musculară, ca urmare a stimulării glicogensintetazei și inhibarea fosforilazei, la care se adaugă stimularea glicolizei hepatice și scăderea glicogenolizei, a ketogenezei și gluconeogenezei.

Efectele insulinei asupra metabolismului proteic. Insulina are efect anabolizant la nivel muscular. Ea intensifică sinteza proteică prin creșterea transportului transmembranar al aminoacizilor (mai ales a valinei, leucinei, izoleucinei) și prin încorporarea lor în noi proteine ca urmare a creșterii activității ribozomale. Se mai adaugă scăderea gluconeogenezei hepatice, care este, în parte, consecința scăderii concentrației plasmatice a aminoacizilor circulanți, datorată penetrării crescute a acestora în țesutul muscular.

Deficitul insulenic determină scăderea sintezei proteice, cu distrofii musculare, creșterea eliminărilor urinare de uree și bilanț azotat negativ.

Efectele insulinei asupra metabolismului lipidic. Insulina determină acumularea lipidelor în țesutul adipos. Prin intensificarea glicolizei hepatice, insulina determină creșterea concentrației de acetil CoA, cu intensificarea sintezei intracelulare de acizi grași, consecutiv aparând o creștere a cantității de trigliceride în țesutul adipos.

Manifestările clinice ale deficitului de insulină. Absența insulinei în organism este incompatibilă cu viața, iar deficitul de insulină conduce la apariția diabetului zaharat. Există două forme clinice de diabet zaharat: insulinodependent (diabet zaharat tip I) și non-insulinodependent (diabet zaharat tip II).

Caracteristicile diabetului zaharat tip I sunt diminuarea severă a insulinei circulante, incapacitatea celulelor β pancreatice de a secreta insulina ca răspuns la hiperglicemie și creșterea nivelului plasmatic al glucagonului. În această formă de diabet zaharat tratamentul constă în administrarea de insulină.

Tipul II de diabet zaharat apare mai frecvent la adulți și se caracterizează obișnuit prin obezitate și prin utilizarea inadecvată a insulinei sau rezistență tisulară crescută la aceasta. Acest tip de diabet zaharat presupune în principal tratament dietetic pentru corectarea greutății corporale, și antidiabetice orale. La insulină se recurge mai rar.

Efecte adverse:

- hipoglicemie (cea mai frecventă reacție adversă imediată);
- tulburări distrofice la locul administrării;
- reacții alergice la tratamentul cu preparate nepurificate de insulină;
- rezistența la insulină.

Insulina obținută din glanda pancreatică a bovinelor și porcinelor asigură efect curativ relativ de scurtă durată. Adăugând la insulină proteină micromoleculară stabilizantă (protamina) zinc, tampon fosfat sau acetat, sau bază polimerică (polivinilpirolidon micromolecular), se obțin preparate insulinice cu efect durabil (depo-preparate).

Tabelul 47**Clasificarea preparatelor insulinice după durata de acțiune**

Denumirea preparatului	Dinamica acțiunii		
	începutul, min	maximală, ore	durata, ore
<i>cu debut rapid și durată scurtă de acțiune</i>			
Insulină injectabilă	15-30	2-4	6
Suinsulină (actrapid ^R)	15-30	2-4	5-7
<i>cu durată medie a acțiunii</i>			
Insulină zinc suspensie amorfă pentru injecții	60-90	5-7	10-12
Insulindez	60-90	3-5	10-14
Insulină zinc-protamin pentru injecții	120-240	6-12	16-20
<i>cu debut lent și efect prelungit</i>			
Insulină zinc	90-120	5-7	20-24
Insulină zinc cristalină suspensie injectabilă	360-480	12-18	30-36
Insulină protamin suspensie injectabilă	120-240	8-12	18-30
Insulină zinc protamin suspensie injectabilă	360-480	12-17	24-30

Indicații. Utilizarea terapeutică principală a preparatelor insulinice este diabetul zaharat. Dozele se stabilesc individual, în concordanță cu gravitatea maladiei, starea bolnavului și conținutul de glucoză în urină (1 UA de hormon la 2-5 g de glucoză eliminată cu urina). Preparatele cu efect prelungit (depo-insulinele) se administrează în așa mod, încât efectul hipoglicemic maxim să coincidă cu perioada glucozuriei și hiperglicemiei maxime. Aceste preparate se administrează dimineața, pe nemâncate. Dozele mici de insulină (5-8 UA) se utilizează în calitate de hormon anabolizant în caz de cașexie, furunculoză, gestoză, ulcer gastric, hepatite și alte maladii în combinație cu alimentație proteo-glucidică intensă și administrarea glucozei. În practica psihiatrică insulina se indică în scopul dezvoltării șocului hipoglicemic în diverse forme de schizofrenie.

Antidiabetice orale

Antidiabeticele orale sunt substanțe capabile să readucă la normal nivelul crescut al glicemiei. Sunt utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip II al adultului obez, care necesită mai puțin de 40 UI insulină în zi și care nu poate fi echilibrat exclusiv prin regim alimentar. În această categorie intră derivații de sulfonuree și biguanidele.

Efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree se exercită prin mai multe mecanisme. La nivel pancreatic, sulfanilamidele antidiabetice determină creșterea eliberărilor de insulină din celulele β -pancreatice și scăderea producției de glucagon de către celule. Extrapancreatic ele produc potențarea acțiunii insulinei la nivelul țesuturilor țintă prin creșterea numărului de receptori celulari specifici pentru insulină.

Clasificarea derivaților sulfonilureei

1. **De generația I:** carbutamidă (Bucarban^R), tolbutamidă (Butamid^R).
2. **De generația II:** glibenclamidă (Maninil^R), glicvidonă (Glurenorm^R), gliclazidă (Predian^R, Diabeton^R), clorpropamidă.

Antidiabeticele orale se deosebesc după particularitățile farmacodinamice. Spre exemplu, derivații sulfonilureei din generația a doua nu potențează acțiunea insulinosecretorie a glucozei organismului față de preparatele din prima generație.

Tolbutamida este o sulfamidă antidiabetică cu efect hipoglicemiant de durată scurtă (4-8 ore). Preparatul exercită acțiune atât la nivel pancreatic, cât și extrapancreatic. Este eficient doar pe fondalul activității funcționale neafectate a glandei pancreatice. Blochează canalele K^+ -ATP-azice ale celulelor β din insulele Langerhans. Depolarizează membranele celulelor β , deschide canalele Ca^{2+} potențialdependente, mărinde nivelul de calciu în interiorul celulei, contribuie la eliminarea insulinei din celulele β -pancreatice. Stimulează proliferarea celulelor insulare, inhibă secreția glucagonului. Tolbutamida se prescrie bolnavilor, necesitatea nictemerală a cărora nu depășește 40 unități de insulină.

Contraindicații. Stare precomatoasă și comatoasă, vârsta pediatrică și juvenilă, sarcină, perioada de alăptare, maladii infecțioase acute, maladii hepatice, renale și hematopoietice.

Efecte adverse. Erupții cutanate, dispepsie, modificarea tabloului sanguin, este posibilă dezvoltarea rezistenței.

Clorpropamida. Se metabolizează lent, se elimină preponderent pe cale renală. Perioada de înjumătățire constituie 24-40 ore, ceea ce permite administrarea preparatului o dată în zi. Doza trebuie mărită treptat.

Efecte adverse. Sunt mai frecvente decât la tolbutamidă (tulburări gastro-intestinale, cefalee, vertij, slăbiciune musculară, icter, leucopenie). Utilizarea preparatului nu tolerează consumul de alcool, deoarece pot apărea bufeuri de căldură, dispnee, uneori simptome de bronhospasm.

Glibenclamida (*Maninil^R*, *Euglucon^R*) este o sulfamidă antidiabetică de a doua generație, cu potență mare și risc mai redus de apariție a efectelor adverse. Glibenclamida inhibă agregția plachetară, exercită, de asemenea, acțiune hipocolesterolemică.

Biguanidele antidiabetice

Sunt indicate în tratamentul diabetului zaharat insulino-independent (tip II) al adultului obez. Din această clasă fac parte **buformina** (*Glibutid^R*) și **metformina** (*Siofor^R*).

Mecanismul de acțiune. Biguanidele scad nivelul crescut al glicemiei prin acțiune extrapancreatică, ele determinând scăderea absorbției intestinale a glucozei, creșterea legării insulinei de receptorii specifici, stimularea utilizării extrapancreatice a glucozei, scăderea gluconeogenezei hepatice și scăderea nivelului plasmatic al glucagonului. Efectul hipoglicemiant al biguanidelor antidiabetice nu este dependent de funcționarea celulelor β -pancreatice. Biguanidele nu influențează glicemia normală. Ele posedă și capacitatea de a scădea excesul ponderal în diabetul obez prin efect anorexigen și prin scăderea concentrației plasmatice a trigliceridelor și lipoproteidelor cu densitate joasă, au efect fibrinolitic și antiagregant plachetar slab.

Reacții adverse. Cel mai frecvent biguanidele determină tulburări gastro-intestinale (anorexie, gust metalic, greață, vomă, dureri abdominale, diaree). Cea mai redutabilă reacție adversă care apare frecvent la metformin este acidoza lactică manifestată prin nivel plasmatic al acidului lactic peste 3,5 mmol/l, crampe musculare, astenie marcată, dureri abdominale, colaps și comă.

Contraindicații. Sarcină, perioada de alăptare, vârsta juvenilă, maladii infecțioase, afecțiuni hepatice, renale și hematopoietice grave.

Tabelul 48

Caracteristica comparativă a biguanidelor și derivaților sulfonilureei

Indicii	Derivați ai	
	sulfonilureei	biguanidelor
Necesitatea în insulină endogenă pentru manifestarea efectului	Da	Nu
Intensificarea eliberării insulinei, stimularea regenerării glandei pancreatice	Da	Nu
Nivelul insulinei în sânge	Crește	Scade
Potentarea acțiunii tisulare a insulinei	Nu	Da
Reducerea conjugării insulinei cu proteinele plasmatice	Da	Nu
Inhibiția glucogenezei	Da	Da
Lipogeneza	Crește	Scade
Greutatea corpului	Crește	Scade
Lactatul plasmatic	Fără schimbare	Crește
Efecte adverse	Rar	Des

12.5. Hormonii stratului cortical al suprarenalelor

La nivelul cortexului suprarenal se sintetizează un număr mare de structuri steroidiene care se eliberează ulterior în circulația sanguină. În esență, hormonii corticosuprarenalelor se clasifică în trei mari grupe: hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi și sexuali. În cazul insuficienței stratului cortical al suprarenalelor se dezvoltă boala Addison care se manifestă prin slăbiciune, apatie, hipotermie, hipotensiune, hipoglicemie, hiperpigmentarea pielii și mucoaselor, diminuarea metabolismului bazal, reducerea conținutului de sodiu și de clor și creșterea concentrației potasiului în lichidele organismului.

În cazul hiperfuncției stratului cortical apare maturizarea sexuală precocă, preponderent de tip muscular (virilism adrenogenital), aldosteronism, sindrom Itenco-Cushing. Deseori se constată cazuri cu patologii mixte.

Din **glucocorticoizi** fac parte: hidrocortizonul, cortizonul, prednisolonul, triamcinolonul, betametazona, dexametazona etc.

Efectele farmacologice:

- *Efectele fiziologice:* glucocorticoizii generează o gamă largă de efecte care vizează funcționalitatea majorității tipurilor de celule ale organismului. Astfel, ei sunt implicați în metabolismul glucidic, protidic, lipidic, participă la menținerea balanței hidro-electrolitice, asigură funcționalitatea normală a sistemului cardiovascular, nervos, imunitar, renal, endocrin și a musculaturii scheletice.
- *Efectele asupra metabolismului glucidic:* glucocorticoizii au capacitatea de a stimula procesul de gluconeogeneză hepatică, atingându-se o rată de 6-10 ori mai mare față de normal. În acest sens, ei stimulează influxul aminoacizilor din compartimentul extracelular în celulele hepatice, efect precedat de facilitarea mobilizării acestora din țesuturile extrahepatice. La nivel hepatic, glucocorticoizii induc transcripția sistemelor enzimatice implicate în metabolizarea aminoacizilor prin gluconeogeneză (fosfoenolpiruvat carboxikinază, glucozo-6-fosfatază, fructozo-2,6-fosfatază și unele transaminaze). Ca urmare a stimulării gluconeogenezei și a activității glicogensintetazei, se înregistrează o creștere marcată a depozitării hepatice de glicogen. Pe de altă parte, cantitatea de glicogen din diverse structuri extrahepatice rămâne neinfluențată sau chiar scade, ceea ce denotă existența unei diferențieri evidente a acțiunii glucocorticoizilor asupra hepatocitului și a altor structuri celulare.

Glucocorticoizii reduc rata utilizării celulare a glucozei prin mecanisme încă incomplet utilizate. Captarea tisulară a glucozei este diminuată, probabil ca urmare a translocării sistemului transportator specific de la nivel membranar în citosol.

Rezultatul net al tuturor acestor acțiuni este creșterea nivelului glicemiei, efect care vizează protecția structurilor tisulare glucozo-dependente de inaniție.

- *Efecte asupra mecanismului protidic:* glucocorticoizii reduc capitalul proteic al tuturor celulelor prin favorizarea proceselor catabolice. Sunt vizate cu predilecție țesuturile limfoid, conjunctiv, muscular și pielea. La copii, intensificarea catabolismului proteic indusă de administrarea unor doze de glucocorticoizi explică oprimarea procesului de creștere, efect care nu este contracara de către hormonii de creștere.

Glucocorticoizii se opun procesului de captare intracelulară a aminoacizilor, ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatice a acestora. Toate aceste efecte exclud țesutul hepatic. La acest nivel, glucocorticoizii acționează în sensul intensificării captării aminoacizilor plasmatici de către hepatocit, cu intensificarea sintezei de proteine și ARN; de asemenea, este stimulată conversia aminoacizilor în glucoză prin gluconeogeneză.

- *Efecte asupra metabolismului lipidic:* glucocorticoizii promovează mobilizarea acizilor grași la nivelul țesutului adipos cu creșterea concentrației lor plasmatice. Acest efect este consecința activității de tip permisiv, prin care glucocorticoizii intensifică procesul de lipoliză în adipocite, indus de catecolaminele β_1 -adrenomimetice și hormonul de creștere. În acest fel, sistemele metabolice energogeneratoare se pot orienta spre utilizarea preponderentă a acizilor grași în loc de glucoză.

O altă consecință a administrării glucocorticoizilor în doză crescută și pe o perioadă îndelungată este redistribuirea țesutului adipos cu creșterea depozitelor la nivelul cefei, regiunii supraclaviculare și feței, asociată cu diminuarea depozitelor la nivelul membrelor. Această particularitate de distribuție nu beneficiază încă de o explicație certă. O ipoteză enunțată în acest sens acceptă existența unei reactivități diferite față de insulină a adipocitelor tronculare și a celor de la nivelul membrelor, secreția căreia este stimulată de hiperglicemia indusă de glucocorticoizi. Corespunzător acestei ipoteze, adipocitele tronculare sunt mai sensibile față de acțiunea lipoformatoare a insulinei, în timp ce adipocitele periferice răspund mai ales la acțiunea factorilor lipolitici, facilitată la rândul ei de către glucocorticoizi.

În cazul utilizării inadecvate a glucozei prin lipsa insulinei, glucocorticoizii favorizează generarea de corpi cetonici, prin stimularea lipolizei și mobilizarea acizilor grași. Pe de altă parte, glucocorticoizii au efect antiketogenic în situația în care aportul de glucoză este deficitar – deși utilizarea celulară a acesteia este normală. Ca urmare, glucocorticoizii promovează procesul de gluconeogeneză, asigurând o cantitate suficientă de glucoză și anihilând astfel mobilizarea acizilor grași, cu prevenirea acidocetoziei.

- *Efecte asupra bilanțului hidro-electrolitic:* glucocorticoizii acționează într-o manieră similară aldosteronului în sensul facilitării reabsorbției sodiului

la nivelul tubului contort distal și al tubului colector, concomitent cu eliminarea de ioni de potasiu și de hidrogen. În cazul cortizolului, intensitatea acestui efect este de 20 de ori mai mică decât cea a aldosteronului. Unii dintre glucocorticoizii sintetici sunt lipsiți practic de efecte pe plan hidroelectrolitic.

Glucocorticoizii cresc funcția de filtrare glomerulară și de secreție tubulară. Ei sunt implicați în creșterea valorilor presiunii sanguine, înregistrată în cursul hipercorticismului sau al administrării excesive de glucocorticoizi, inclusiv a celor lipsiți de activitate mineralocorticoidă. În general, hipertensiunea arterială secundară excesului de glucocorticoizi, este rezistentă la restricția de sare.

Pe lângă efectele asupra cationilor monovalenți și asupra apei, glucocorticoizii intervin și în metabolismul calciului. În acest sens, ei inhibă absorbția intestinală a ionilor de calciu și stimulează excreția acestui ion la nivel renal, cu diminuarea globală a capitalului de calciu, osteoporoză și osteomalacie.

- *Efecte cardio-circulatorii:* în insuficiența renală acută, administrarea glucocorticoizilor reprezintă maniera terapeutică cea mai eficientă pentru redresarea funcției cardiovasculare. De asemenea, glucocorticoizii sunt indicați în tratamentul șocului posthemoragic, endotoxic, anafilactic, posthemoragic. În aceste situații, mineralocorticoizii nu sunt eficienți.

Glucocorticoizilor li se atribuie și un efect de tip inotrop pozitiv, iar prezența receptorilor specifici la nivel miocardic a fost demonstrată la mai multe specii. De asemenea trebuie luată în considerare capacitatea glucocorticoizilor de a crește reactivitatea vasculară față de factorii vasopresori. Pacienții cu sindrom Cushing prezintă capacitate mărită de creștere a valorilor tensiunii sanguine.

- *Efecte sanguine și asupra țesutului limfoid:* glucocorticoizii reduc numărul bazofilelor, eozinofilelor, monocitelor și limfocitelor circulante. Acest efect apare la 4-6 ore de la administrarea unei doze de hidro cortizon și se menține aproximativ 24 de ore. Fenomenul se datorează redistribuirii periferice și nu celulare.

Glucocorticoizii produc involuția țesutului limfoid, cu scăderea numărului de limfocite în timus, ganglionii limfatici și splină. Diviziunea limfocitară este de asemenea diminuată. Ulterior, țesutul conjunctiv reticular degenerează, cu diminuarea masei structurii limfoide.

- *Efecte asupra sistemului nervos central:* pe fondul insuficienței corticosuprarenaliene din boala Addison, pot să apară manifestări de natură psihiatrică: apatie, sindrom depresiv, iritabilitate, psihoze. Pe traseul EEG se remarcă diminuarea ritmului undelor alfa. Tratamentul substitutiv poate diminua aceste aspecte.

Glucocorticoizii pot determina modificări de comportament, euforie, agitație, creșterea activității motorii, insomnie. În unele situații poate apare anxietatea, sindromul depresiv, manifestările psihotice. Nevrozele și psihozele au o incidență

notabilă la bolnavii cu sindrom Cushing. Experimental, cantitățile crescute de glucocorticoizi scad pragul de declanșare a convulsiilor; de asemenea, este menționată creșterea notabilă a frecvenței crizelor convulsive în epilepsie.

- *Efecte asupra musculaturii striate:* insuficiența corticosuprarenaliană se asociază cu diminuarea funcționalității musculaturii striate și apariția rapidă a fatigabilității. Aceste efecte sunt consecința perturbării balanței hidroelectrolitice, a metabolismului glucidic și a tulburărilor circulatorii. Funcționarea normală a musculaturii striate necesită prezența glucocorticoizilor în concentrații permissive.

Excesul de glucocorticoizi produce, la rândul său, disfuncționalități musculare, însoțite de hipopotasemie. Administrarea cronică de glucocorticoizi produce „miopatie cortizonică”, ca urmare a intensificării metabolizării aminoacizilor din structurile proteice musculare, aceștia fiind utilizați ulterior în procesul de gluconeogeneză.

- *Efectul antiinflamator; imunosupresor și antialergic:* glucocorticoizii au capacitatea de a preveni sau reduce procesul inflamator ca răspuns la diferiți factori care declanșează această reacție, dintre care enumerăm factorii mecanici, fizici, infecțioși, imunologici.

Deși nu vizează direct agentul cauzal, glucocorticoizii, prin capacitatea marcată de oprire a manifestărilor inflamației, beneficiază de o largă utilizare clinică, numărându-se printre cei mai utilizați agenți farmacologici.

Instituirea efectului antiinflamator al glucocorticoizilor este asigurată prin mai multe mecanisme. Astfel, glucocorticoizii diminuează permeabilitatea endoteliului capilar, cu reducerea extravazării lichidiene și proteice și, deci, a formării exsudatului în zona afectată.

Vasodilatația, ca răspuns la stimulul proinflamator, este diminuată, datorită capacității glucocorticoizilor de a stabiliza granulațiile mastocitare și de a inhiba sinteza și eliberarea histaminei. Suplimentar, glucocorticoizii cresc reactivitatea vasculară, potențând efectul vasoconstrictor al catecolaminelor.

Integritatea membranei celulare este protejată de glucocorticoizi, care, în doze corespunzătoare, inhibă acțiunile directe ale toxinelor, enzimelor proteolitice și factorilor mecanici asupra acestei componente celulare.

Glucocorticoizii stabilizează membrana lizozomală, împiedicând astfel eliberarea enzimelor din clasa acil-hidrolazelor (ribonucleaze, fosfataze, dezoxiribonucleaze, collagenaze, glicozidaze, catepsină), implicate în generarea kininelor, prostaglandinelor și altor structuri proinflamatoare, ceea ce conduce la împiedicarea progresiei ciclului inflamator. Glucocorticoizii inhibă activitatea fosfolipazei A_2 , cu reducerea sintezei de prostaglandine și leucotriene și, implicit, a răspunsului inflamator. De asemenea, ei inhibă activitatea ciclooxigenazei și indirect implicarea eicosanoizilor în favorizarea inflamației. Proliferarea fibroblastică, reacție reparatorie postinflamatorie, este drastic deprimată de glucocorticoizi.

Producția de anticorpi scade numai prin administrarea dozelor mari de glucocorticoizi. Interacțiunea antigen-anticorp nu este afectată de către glucocorticoizi, în timp ce răspunsul la intervenția acestui complex este net diminuată. Glucocorticoizii, în doze mari, inhibă, de asemenea, reacția de hipersensibilitate mediată celular. Acțiunea imunosupresoare și antialergică a glucocorticoizilor este strâns corelată cu efectele antiinflamatoare nespecifice.

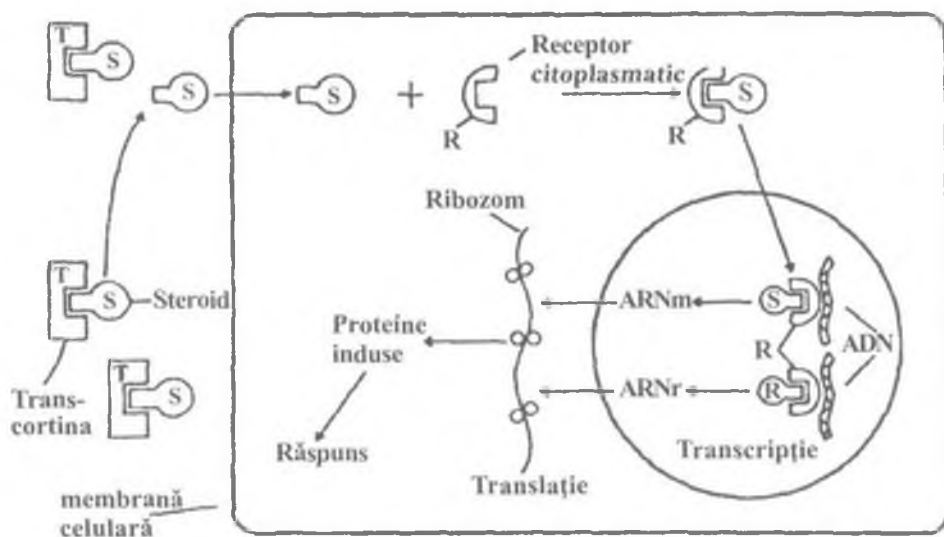


Fig. 8. Mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor.

Utilizările terapeutice ale glucocorticoizilor. În complex cu alte preparate medicamentoase și metode terapeutice, glucocorticoizii se utilizează în tratamentul multor stări patologice acute și cronice.

1. *Boala Addison* (insuficiența suprarrenală acută). În această patologie glucocorticoizii servesc drept preparate de substituție.
2. *Maladii inflamatorii acute și cronice, inclusiv maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv* (colagenoze) – artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, periarteriită nodulară, sclerodermie, reumatism ș.a.; monoartrite de diversă etiologie, afecțiuni oftalmice și dermatologice de origine inflamatorie.
3. *Reacții alergice grave* – șoc anafilactic, edem angioneurotic, boala serului, astm bronșic, status astmatic.
4. *Șoc traumatic septic, combustional și cardiogen.* Glucocorticoizii prezintă un component important, dar nu decisiv în tratamentul complex și profilaxia acestor stări critice.

5. *Traume cranio - cerebrale, ictus.*
6. *Infecții bacteriene și virale acute*, care decurg cu febră înaltă și intoxicație.
7. *Maladii hepatice* – hepatita epidemică, acutizarea patologiei cronice cu trecerea posibilă în ciroză, necroză hepatică subacută.
8. *Aspirația conținutului gastric.* Glucocorticoizii se administrează în scopul inhibiției reacției inflamatorii în pulmoni și preîntâmpinării formării abcesului.

Efecte adverse. Complicațiile corticoterapiei sunt prezentate în tabelul 49.

Tabelul 49

Complicațiile corticoterapiei

Aparate și sisteme	Efecte adverse
Osteomuscular	• miopatie • osteoporoză (tasare vertebrală, fracturi) • necroză aseptică osoasă
Digestiv	• ulceratie peptică • hemoragie gastrică • perforație intestinală • pancreatită
Neuropsihic	• sindrom depresiv sau maniacal • psihoze
Oftalmologic	• cataractă subcapsulară posterioară • glaucom
Cardiovascular	• hipertensiune arterială
Renal	• retenție de sodiu și apă (edeme) • depleție de potasiu • alcaloză hipokaliemică, hipocloremică
Metabolic	• diabet steroid • agravarea diabetului zaharat • comă hiperosmolară noncetonică • hiperlipidemie, obezitate centripetă
Endocrin	• încetinirea fenomenului de creștere • amenoree secundară • supresia sistemului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenal
Inhibiția proceselor fibroblastice	• întârzierea refacerii tisulare, atrofia țesutului subcutanat, teleangiectazii, purpură, striuri cutanate, hipertricoză
Supresia sistemului imunitar	• favorizarea infecțiilor microbiene, virale, fungice, parazitare, cu reactivarea leziunilor tuberculoase

Mineralocorticoizii

Mineralocorticoizii sunt hormoni steroidieni care acționează preponderent asupra metabolismului electroliților. Sinteza și pătrunderea lor în sânge este reglată nu de corticotropine, dar de concentrația ionilor de potasiu, sodiu și de către angiotensină. Mineralocorticoizii contribuie la retenția sodiului, clorului și apei în organism și intensifică eliminarea potasiului, crește hidrofilia țesuturilor, tensiunea arterială și, de asemenea, tonusul musculaturii scheletice. Influența mineralocorticoizilor asupra metabolismului glucidic și proteic este neînsemnată. Reprezentantul mineralocorticoizilor este **dezoxicorticosteronul acetat (DOXA)**. Preparatul este un analog sintetic al mineralocorticoidului cortexului suprarenalelor.

În combinație cu glucocorticoizii și clorura de sodiu (4-10 g în zi) mineralocorticoizii se administrează în boala Addison și după înlăturarea suprarenalelor. Ei se indică, de asemenea, în caz de hipofuncție tranzitorie a suprarenalelor (addisonism), în caz de miastenie, șoc și traume. Contraindicațiile utilizării lor sunt: hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice și renale.

Aldosteronul este secretat ca răspuns la scăderea efectivă a volumului de sânge circulant, așa cum se întâmplă după depleția de sodiu, hemoragie sau deshidratare. În astfel de situații este stimulată eliberarea reninei de către sistemul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogenul, o α_2 globulină, în angiotensină I, aceasta fiind, la rândul ei, convertită în angiotensină II prin intervenția enzimei de conversie. Pe lângă efectul vasoconstrictor, angiotensina II stimulează zona glomerulară a corticosuprarenalei și amplifică astfel secreția de aldosteron.

La nivelul corticosuprarenalei angiotensina II este transformată în angiotensină III, care facilitează, la rândul său, secreția de aldosteron. În același sens acționează hiperpotasemia și hiponatriemia.

Mecanismul de acțiune: mineralocorticoizii interacționează cu receptori specifici situați în citoplasma celulelor țintă și, în special, la nivelul tubilor colectori. Cortizolul are, de asemenea, afinitate pentru acești receptori.

Fludrocortizonul (9 α -fluorohidrocortizon) este un corticosteroid care generează efecte comune mineralo- și glucocorticoizilor. Se administrează concomitent cu glucocorticoizii în boala Addison, adrenalectomie totală și în formele de hipoplazie adrenală congenitală, cu pierdere de sodiu. De asemenea, fludrocortizonul este considerat ca agent de primă elecție în tratamentul hipotensiunii ortostatice. Fludrocortizonul este contraindicat bolnavilor cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu tendință la retenție hidrosalină.

Antagoniștii mineralocorticoizilor

Actualmente în practica medicală se întrebuițează antagoniștii mineralocorticoizilor care concurează pentru receptorii celulari specifici (*spirinolactona*) sau care inhibă biosinteza și secreția lor (*Cloditan^R* și *Amfenon^R*). Se utilizează în caz de aldosteronism primar și secundar în calitate de preparate diuretice (natriuretice), în tratamentul complex al sindromului edemațial din cadrul aldosteronismului secundar.

12.6. Hormonii sexuali

În componența preparatelor din această grupă sunt incluse produsele secreției interne a glandelor sexuale feminine și masculine – hormonii estrogeni, gestageni și androgeni și, de asemenea, substituenții lor sintetici. Hormonii sexuali naturali au structură steroidă. În organismul feminin ei se sintetizează în celulele foliculilor, corpului galben și placentei; la bărbați – în celulele interstițiale ale testiculelor și, de asemenea, în stratul cortical al suprarenalelor. Funcția endocrină a glandelor sexuale feminine și masculine și placentei este reglată de gonadotropinele adenohipofizare.

Estrogenii sunt principalii hormoni care determină apariția și dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare feminine și, în același timp, participă la menținerea în normă a funcției de reproducere. Producând modificări în epiteliul multistratificat al endometriului, caracteristice pentru faza proliferativă a ciclului menstrual, estrogenii pregătesc uterul pentru implantarea oului fecundat. Estradiolul și alți estrogeni influențează toate tipurile de metabolism și depozitarea fosfaților și sărurilor de calciu în oase. Ei dilată arterele coronare, stimulează eritropoeza și intensifică creșterea părului.

Clasificarea estrogenilor:

A. Estrogeni steroidieni:

1. Etinilestradiolul (Microfolină^R);
2. Estronul (Foliculină^R);
3. Estradiolul (Ovestin^R, Menorest^R);

B. Estrogeni nesteroidieni:

1. Hexestrol (Sinestrol^R);
2. Dietilstilbestrolul (Estrobeme^R);
3. Dimestrolul (Depot-Cyren^R);

Estradiolul, primul și cel mai activ hormon ovular, și alți estrogeni (estronul, estriolul) se formează în procesul biotransformării lui în ficat. În baza estrogenilor naturali se obțin compuși pentru utilizare orală (spre exemplu, etinilestradiolul).

O mare importanță practică prezintă compușii nesteroidieni multipli, cum sunt: **hexestrolul, dietilstilbestrolul** etc. Acești estrogeni sintetici, prin activitatea lor specifică, nu numai că nu cedează celor naturali, dar deseori îi depășesc. Stabilitatea înaltă a acestor preparate permite administrarea lor orală. Spre deosebire de estrogenii naturali, sunt distruși rapid în ficat și sunt utili doar pentru administrarea parenterală. Estrogenii sintetici sunt tolerați bine de către bolnavi și nu generează fenomene indezirabile. În scopul prelungirii efectului curativ, preparatele estrogenice se injectează subcutanat sau intramuscular în soluții uleioase, deseori sub formă de esteri cu acid propionic.

Indicații. Estrogenii se utilizează după înlăturarea ovarelor sau în cazul abolirii funcției lor endocrine la începutul menopauzei. Estrogenii, sub formă de supozitoare vaginale, se indică în tratamentul vaginitei gonoreice și senile. Dozele mari de estrogeni inhibă secreția laptelui, ceea ce face posibilă utilizarea lor în hipergalactie. Estrogenii măresc sensibilitatea uterului față de stimulenții contractibilității sale, datorită cărui fapt sunt folosiți pentru crearea fondalului hormonal în stimularea medicamentoasă a travaliului. La bărbați estrogenii generează atrofia prostatei, dozele mari fiind eficiente în tratamentul cancerului de prostată. Mecanismul acțiunii antineoplazice a estrogenilor este determinat de antagonismul lor cu androgenii și de inhibiția eliminării hormonului luteinizant de către adenohipofiză, care stimulează la bărbați biosinteza testosteronului. În cancerul mamar preparatele estrogenice sunt puțin efective. Estrogenii nesteroidieni (**dietilstilbestrolul**) exercită efect spasmolitic și sunt eficienți în tratamentul endarteriitei obliterante și ulcerului gastric.

Antagoniștii estrogenilor

În practica ginecologică sunt folosite pe larg preparatele cu acțiune antiestrogenică.

Clomifenul este un preparat antiestrogenic de structură nesteroidiană. În hipoestrogenemie manifestă acțiune estrogenică moderată, iar în hiperestrogenemie acționează în calitate de antiestrogen. Blochează receptorii estrogenilor în hipotalamus și ovare, stimulând, în doze mici, secreția gonadotrofinelor (foliculostimulantă, luteinizantă) și a prolactinei și, implicit, ovulația. În doze mari inhibă secreția gonadotrofinelor. Nu are efect progestogen, nici androgen.

Indicații. Inducția ovulației în disfuncția ovariană, anovulatorie și sterilitatea provocată de ea, metroragii disfuncționale, amenoree dishormonală, galactoree, oligospermie.

Contraindicații. Sarcină, afecțiuni hepatice severe, hemoragii uterine de geneză neclară, tumori maligne sau benigne ale organelor sexuale, bolile organice ale sistemului nervos central, chistul ovarian.

Efecte adverse. Hipertrofia ovarelor și hiperestrogenemie, dureri abdominale, menoragii. La bărbați – dureri testiculare. Fenomene dispeptice, vertij, cefalee, depresie, irascibilitate, tulburări ale somnului. Înroșirea pielii cu senzație de căldură, sporire ponderală, complicații tromboembolice, căderea părului, poliurie, sarcină plurifetală.

Hormonii gestageni

Hormonii gestageni (progestagene) sau **progestinele** sunt produșii secreției interne a corpului galben, ai stratului cortical al suprarenalelor și ai testiculelor.

Reprezentanții hormonilor gestageni sunt: progesteronul, etisteronul (Pregnin^R), noretisteronul (Norcolut)^R, allilestrenolul (Turinal^R).

Hormonul natural al corpului galben, **etisteronul**, este instabil și eficient doar în administrare parenterală. Analogul lui semisintetic, pregninul, este de câteva ori mai puțin activ, însă este eficient în cazul administrării orale.

Progesteronul și analogii lui sintetici favorizează hiperplazia intensă a glandelor endometrului, reducând sensibilitatea miometrului față de oxitocină, inhibă activitatea contractilă a uterului, contribuie la dezvoltarea placentei și stimulează proliferarea alveolară în glandele mamare. Progesteronul, metaboliții și analogii săi sintetici, suprimă biotransformarea medicamentelor în microsomi hepatici, amplifică acțiunea diureticelor.

Etisteronul (Pregnin^R) prezintă analogul sintetic al progesteronului și se administrează sublingval. Se absoarbe bine de mucoasa cavității bucale și intestinului subțire. După activitate cedează progesteronului de 5-15 ori. Concentrația maximă în plasma sanguină se constată peste 30-45 min. Durata acțiunii 12-16 ore.

Indicații. Dereglarea funcției testiculelor, insuficiența funcției corpului galben. În caz de avort habitual și în iminență de avort, preparatul este contraindicat.

Contraindicații. Afecțiuni hepatice, renale, cancerul glandei mamare, tendință spre trombogeneză.

Allilestrenolul (Turinal^R) se absoarbe activ de mucoasa cavității bucale și intestinului subțire. Concentrația maximală în sânge se constată peste 30-45 min. Durata acțiunii – 12-16 ore. După activitate cedează progesteronului de 5 ori.

Indicații. Gestagenii naturali și sintetici se utilizează pentru profilaxia iminenței de avort și a avortului habitual în cazul hipofuncției corpului galben. Sunt eficienți în tratamentul menoragiilor disfuncționale și, de asemenea, în cazul amenoreei primare și secundare, endometriozei și anexitei cronice. În calitate de preparate de substituție, gestagenii se folosesc în perioada climacterică și după înlăturarea chirurgicală a ovarelor.

Efecte adverse. Acțiunea nefastă a gestagenilor se manifestă prin tumefierea glandelor mamare, creșterea volumului lichidului extracelular, creșterea ponderală și cefalee. Dozele mari de gestageni, administrate femeilor însărcinate, pot exercita acțiune embriotoxică sau teratogenă, generând simptomele virilismului.

Hormonii androgeni

Androgenii constituie veriga principală în mecanismul Ameliorării sistemului sexual la bărbați. La baza structurii lor se află glucidul ciclic – androstanul. Efectele specifice ale androgenilor se realizează la interacțiunea cu citoreceptorii sensibili ai organelor efectoare.

Reprezentanții hormonilor androgeni sunt: *testosteronul propionat*, *testenatul*, *tetrasteronul (Sustanon – 250^R)*, *metiltestosteronul*, *Testobromlecitol^R*.

Testosteronul este un hormon anabolizant care stimulează metabolismul. Ameliorează apetitul, favorizează retenția calciului și azotului în organism, stimulează organele hematopoetice și spermatogeneza, mărește greutatea corpului. În perioada creșterii și maturizării sexuale, testosteronul controlează formarea caracterelor sexuale masculine secundare: creșterea corpului, distribuția lipidelor, modificarea vocii și, de asemenea, particularitățile caracterului.

Întrucât se distruge rapid în tractul digestiv, testosteronul se administrează doar parenteral (subcutanat). Analogii lui sintetici, **testeronul propionat** și **metiltestosteronul**, se disting prin stabilitate mai mare. Testosteronul propionat în doze mari inhibă spermatogeneza și funcția hormonală a testiculelor. Stimulează libidoul (atracția sexuală) și activitatea sexuală. Acțiunea preparatului se instalează peste 2-4 ore și se menține 2-3 zile.

Testenatul prezintă un preparat androgen cu acțiune prolongată: este eficient în decurs de 4-6 zile. **Metiltestosteronul** este analogul sintetic al testosteronului pentru administrare orală și sublingvală. Activitatea androgenă este mai slabă decât a testosteronului de 3-4 ori.

Indicații. Androgenii se indică în cazul hipofuncției glandelor sexuale masculine (eunucoidism), în cazul dereglării capacității de fecundare, climacteriul masculin și impotență. Hormonii sexuali masculini exercită efect curativ în stadiile precoce ale hipertensiunii arteriale, în formele neurotice ale angorului pectoral, anemiei. În practica ginecologică, androgenii, în calitate de remedii care inhibă funcția endocrină a hipofizei, sunt indicați în climacteriul patologic. Pentru întreruperea lactației se prescrie metiltestosteron. Efectul curativ benefic al androgenilor se constată, de asemenea, în cazul cancerului mamei, tumorilor maligne avansate a glandei mamare și ovarelor. Mecanismul acțiunii antineoplazice al androgenilor se explică prin antagonismul concurent al lor cu estrogeni și prin deprimarea eliminării gonadotropinelor hipofizare, care stimulează biosinteza estrogenilor în ovare.

Dozele mari de androgeni generează la bărbați inhibiția spermatogenezei și atrofia testiculelor, iar la femei – dereglarea ovulației, ciclului menstrual, fenomenele masculinizării. Contraindicația administrării lor prezintă cancerul prostatei.

Antagoniștii androgenilor

Prin transformarea structurală a moleculei hormonilor sexuali masculini, se obțin compuși cu proprietăți antiandrogene. Aceste substanțe medicamentoase interacționează cu androgenii la diverse etape ale metabolismului lor, inhibă activitatea enzimelor antrenate la biosinteza androgenilor, previn interacțiunea lor cu receptorii proteinelor citoplasmatică sau ale cromatinei nucleare.

Indicații. Antiandrogenii se utilizează topic în unele forme de alopeție la bărbați pentru profilaxia și tratamentul acneei și seboreei la adolescenți, în caz de maturare precoce și hipertrofie benignă a prostatei. Întrucât antiandrogenii inhibă spermatogeneza și provoacă atrofia testiculelor, se utilizează în calitate de preparate contraceptive pentru bărbați.

Dintre preparatele antiandrogenice este utilizat pe larg **ciproteronul** (andocur), care poate fi administrat oral și topic sub formă de unguent. Un alt preparat antiandrogenic contemporan este **prostessul**, care spre deosebire de ciproteron, practic este lipsit de efecte adverse. Se livrează sub formă de capsule.

12.7. Contraceptivele

După stabilirea în anii 1955-1956 a capacității hormonilor sexuali de a inhiba fecundarea, ei au început să fie utilizați drept de **preparate contraceptive perorale**. Astăzi în calitate de contraceptive se folosesc hormoni gestageni sau androgeni în asociere cu estrogenii.

Clasificarea contraceptivelor

I. Preparate estrogen-gestagenice combinate:

1. **Monofazice:** ovidon (Norgestrel^R), Righevidon^R, Diane-35^R, Non-Ovlon^R, Femoden^R, Marvelon^R, Microginon-28^R, Silest^R.
2. **Bifazice:** Anteovin^R, Neo-Eunomin^R.
3. **Trifazice:** Tri-Regol^R, Trisiston^R, Tricvilar^R, Trinovum^R, Milvane^R.

II. Microdoze de gestageni (mini-pili):

Continuin^R, Norgestrel^R, Microlut^R, linestrenol (Excluton^R).

III. Postcoitale: levonorgestrel (Postinor^R).

IV. Preparate ce conțin progestine cu acțiune prolongată (depocontraceptive):

medroxiprogesteron (Depo-Provera^R), levonorgestrel (Norplant^R).

Acțiunea contraceptivă a hormonilor estrogeni și gestageni se realizează la diferite niveluri. Stopând pătrunderea în sânge a releasing-factorilor și gonadotropinelor hipofizare și inhibând sistemul hipotalamo-hipofizo-ovarian, contraceptivele blochează ovulația. Modificând endometriul, preparatele contraceptive creează condiții nefavorabile pentru implantarea oului fecundat. Ele modifică de asemenea, structura epiteliului vaginal și compoziția mucusului uterin. Creșterea viscozității acestui mucus și reducerea conținutului de acid sialic în el împiedică mobilizarea și penetrarea spermatoizilor în ovul.

Componentul gestagen principal al contraceptivelor gestagen-estrogenice este **levonorgesterul**, care depășește după activitate pregninul și, care acționează la nivelul receptorilor fără transformări metabolice preventive, iar componentul estrogen prezintă etinilestradiolul – preparat estrogen foarte eficient. Se utilizează, de asemenea, și alte preparate sintetice gestagene și estrogenice.

Preparatele monofazice conțin anumite cantități de gestageni și estrogeni. Ele se administrează peroral în decurs de 21 zile, începând cu ziua a cincea a ciclului menstrual, cu o întrerupere de 7 zile cu utilizarea ulterioară după aceeași schemă. După suspendarea administrării comprimatelor, reacția de tip menstrual survine peste 1-4 zile. În cazul apariției hemoragiei în perioada folosirii preparatelor se face o întrerupere de 7 zile, după care administrarea preparatului se continuă. Apariția hemoragiei repetate indică necesitatea unor investigații ginecologice. După suspendarea completă a preparatului, în ovare se restabilește ovulația și poate surveni sarcina.

Preparatele monofazice se utilizează, de asemenea, în tratamentul endometriozei, hemoragiilor uterine disfuncționale, amenoreei, sindromului climacteric și altor maladii ginecologice.

Preparatele bi – și trifazice se disting prin faptul că sunt livrate sub formă de seturi de comprimate, care conțin diferite cantități de gestageni și estrogeni și se utilizează în concordanță cu evoluția fiziologică a ciclului menstrual. Ele conțin mai puțini hormoni, influențează într-o măsură mai mică asupra proceselor metabolice (conținutul lipidelor, coagulabilitatea sângelui), provoacă mai puține fenomene dispeptice. Modul de administrare este similar cu cel al preparatelor monofazice, cu excepția începutului administrării – din prima zi a ciclului menstrual.

Preparatele bi – și trifazice se folosesc, de asemenea în tratamentul unor maladii ginecologice: algodismenoree, oligoamenoree, pentru tratamentul de substituție în cadrul sindromului climacteric.

Preparatele cu microdoze de gestageni conțin cantități minimale de gestagen, necesar pentru contracepție. Ele se utilizează în cazul când sunt contraindicate preparatele gestagen-estrogenice combinate.

Se utilizează, de asemenea, **preparate postcoitale**, care conțin progestine. Astfel de preparat este **postinorul**. Se recomandă femeilor care au contacte sexuale rare (nu mai des de 4 ori în lună). Administrarea preparatului (câte 1 comprimat), imediat după raportul sexual previne sarcina.

În proces de cercetare se află așa-numitele „depo-contraceptivele” sub formă de injecții intramusculare (medroxiprogesteronul) și implante subcutanate (levonorgestrelul). S-a constatat că la administrarea acestor preparate deseori survin dereglări ale ciclului menstrual.

Toate preparatele contraceptive trebuie să fie administrate cu prescripție medicală și sub supravegherea strictă a medicului.

Utilizarea contraceptivelor perorale poate fi însoțită de diverse **efecte adverse**: riscul apariției complicațiilor tromboembolice, creșterea tensiunii arteriale, fenomene dispeptice, dereglări neuro-psișice (cefalee, accese de migrenă etc.) depresie, dereglarea metabolismului glucidic și lipidic, creștere corporală, dereglarea funcției glandei tiroide, scăderea libidoului, reducerea lactației, apariția hemoragiilor uterine spontane, tulburarea funcției hepatice, formarea calculilor biliari și dezvoltarea icterului colestatic etc.

Contraindicațiile utilizării contraceptivelor perorale sunt: sarcina, predispunere la tromboembolie, dereglarea circulației arteriale și venoase, arteriite, flebite; hepatite acute și cronice, ciroză hepatică; enzimopatii, tumori benigne și maligne, diabet zaharat, lactație, nevroze, psihoze, hipertensiune arterială. Se va administra cu precauție în caz de epilepsie, scleroză difuză, migrenă, hiperpigmentația pielii.

12.8. Anabolizantele steroidiene

Anabolizantele steroidiene au fost obținute prin modificarea structurii chimice a androgenilor cu diminuarea pronunțată a proprietăților lor hormonale și menținerea în acest mod a activității anabolizante caracteristice lor. Anabolizantele favorizează retenția azotului, sulfului și fosforului în organism în cantități optime pentru sinteza proteinelor, de asemenea stimulează formarea corpilor imuni. Intensificând fixarea calciului în țesutul osos, preparatele anabolizante intensifică vindecarea fracturilor.

Din această clasă fac parte următoarele preparate: *metandienon* (*Metandrostenolon^R*), *nandrolon fenilpropionat* (*Fenobolin^R*), *nandrolon decanoat* (*Retabolil^R*), *silabolin*, *metandriol* (*Metilandrostandiol^R*).

Nandrolonul fenilpropionat (*Fenobolin^R*) exercită acțiune anabolizantă, intensifică sinteza proteinelor, mărește masa mușchilor scheletici, greutatea corporală generală, mărește pofta de mâncare, amplifică procesele de regenerare. Reține azotul, fosforul și calciul în organism. După administrare parțială, efectul se instalează peste 2 zile și durează 7-15 zile.

Nandrolonul decanoat (*Retabolil[®]*) este similar fenobolinului după mecanismul de acțiune, însă exercită acțiune androgenică și virilizantă mai puțin pronunțate și mai prolongată, decât fenobolinul (până la 3 săptămâni).

Silabolinul exercită acțiune anabolizantă îndelungată (10-14 zile) și posedă activitate androgenică moderată.

Metandriolul (*Metilandrostandiol[®]*) manifestă efect anabolizant pronunțat concomitent cu acțiune androgenică mai potențată decât la preparatele nominalizate. Din aceste considerente, pentru a evita complicațiile posibile, trebuie administrat sub supravegherea medicului.

Indicațiile preparatelor anabolizante. Stări distrofice și astenice, cașexie, convalescență trenantă, după traume grave, intervenții chirurgicale, boli infecțioase, de osteopoză și maladii cardiovasculare (angor pectoral, insuficiență cardiacă). În cazul tratamentului eficient cu anabolizantele steroidiene se ameliorează apetitul și starea generală a organismului, crește masa musculară și greutatea corporală, se accelerează calcificarea oaselor.

Efecte adverse. O complicație severă a farmacoterapiei cu anabolizante steroidiene este sporirea volumului lichidului extracelular, ceea ce prezintă pericol pentru bolnavii cu hipertensiune arterială și maladii cardiace, hepatice. La femei sunt posibile dereglări ale ciclului menstrual și fenomene de virilism. Preparatele manifestă o acțiune hepatotoxică. În cazul administrării fără prescripție medicală, pot surveni dereglări de micțiune, colită cronică, diaree.

Contraindicații. Cancerul prostatei, prostatită acută și cronică, afecțiuni hepatice, renale, sarcină, lactație.

Tabelul 50

Preparate hormonale

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Corticotropină Corticotropinum	Flacoane a câte 10; 20; 30; 40 UA	Intramuscular câte 10- 20 UA de 3-4 ori în zi.
2.	Oxitocină Oxytocinum	Fiole a câte 1 ml (5 UA), 2 ml (10 UA)	Intravenos câte 5 UA în 500 ml soluție glucoză 5 %. Intramuscular câte 0,2-2 UA.
3.	Adiurecrină Adiurecrinum	Flacoane a câte 5 ml (1 ml 20 UA)	De picurat în cavitatea nazală câte 2-3 picături (4-6 UA) de 2-3 ori în zi.
4.	Pituitrină Pituitrinum	Fiole a câte 1 ml (5 UA)	Subcutanat, intramuscular câte 3-5 UA.
5.	Tireoidină Thyroidinum	Pulbere Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.

1	2	3	4
6.	Triiodtironină clorhidrat Triiodthyronini hydrochloridum	Comprimate a câte 0,00002 și 0,00005 g	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
7.	Mercazolil Mercazolilum	Comprimate a câte 0,005 g	Peroral câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi.
8.	Insulină Insulinum pro injectionibus	Flacoane a câte 5 ml (40 UA) și 10 ml (80 UA)	Subcutanat, intramuscular câte 4-10 UA.
9.	Insulină zinc- suspensie Suspensio zinc- insulinum	Flacoane a câte 5 ml (40 UA în 1 ml).	Subcutanat, intramuscular câte 4-10 UA.
10.	Glibenclamidă Glibenclamide	Comprimate a câte 0,005 g	Peroral câte 1-2 comprimate 1-2 ori în zi.
11.	Glibutid Glibutide	Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi.
12.	Dezoxicortico- steron acetat Desoxycortico- steroni acetas	Comprimate pentru utilizare sublingvală a câte 0,005 g. Fiole 1 ml soluție uleioasă de 0,5 %.	Intramuscular câte 1 ml 1 dată în zi, sublingval câte 1 comprimat.
13.	Hidrocortizon Hydrocortisonum	Unguent de 1% în tuburi a câte 10 g	Topic de 2-3 ori în zi.
14.	Prednisolon Predinsolonum	Comprimate a câte 0,005 g și 0,001 g. Fiole 1 ml (0,03g). Picături oftalmice a câte 5 ml (soluție 0,3 %). Unguent de 0,5 % - 10 și 20 g.	Peroral câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi; intramus- cular, intravenos câte 1 ml.
15.	Dexametazon Dexamethasonum	Comprimate a câte 0,0005 g. Fiole 1 ml (0,004 g).	Peroral câte 1-2 comprimate de 2-4 ori în zi.
16.	Triamcinolon Triamcinolonum	Comprimate a câte 0,004 g.	Peroral câte 1-2 comprimate de 2-4 ori în zi.
17.	Flumetazon pivalat Flumethasoni pivalas	Unguent de 0,02 % – 15 g.	De aplicat topic unguent de 0,02 %.

Continuarea tabelului 50

1	2	3	4
18.	Beclometazon dipropionat Beclometasoni dipropionas	Aerosol pentru inhalații.	Inhalator (1 doză – 50 mcg).
19.	Etinilestradiol Aethynilestradiolum	Comprimate a câte 0,00001 și 0,00005 g.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
20.	Sinestrol Sinestrolum	Comprimate a câte 0,001g. Fiole de 0,1% și 2 % – 1 ml soluție uleioasă.	Intramuscular câte 1 ml. Peroral câte 1-2 comprimate de 2-3 ori în zi.
21.	Progesteron Progesteronum	Fiole 1 ml – soluție uleioasă de 1 %; 2,5 %	Intramuscular câte 1-2 ml.
22.	Turinal Turinal	Comprimate a câte 0,005 g.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
23.	Estron Oestronum	Fiole a câte 1 ml – 0,05% și 0,1% soluție uleioasă (5000 și 10000 UA în 1 ml).	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi. Intramuscular câte 1 ml.
24.	Testosteron propionat Testosteroni propionas	Fiole 1 ml soluție uleioasă de 1 % și 5 %	Intramuscular câte 1 ml.
25.	Retabolil Retabolil	Fiole 1 ml soluție uleioasă de 5 %	Intramuscular câte 1 ml 1 dată în 3 săptămâni.
26.	Fenobolin Phenobolinum	Fiole 1 ml soluție uleioasă de 1 % și 2,5 %	Intramuscular câte 1 ml o dată în 7-10 zile.
27.	Metandrostenolon Methandroste- nolonum	Comprimate a câte 0,001 și 0,005 g.	Peroral câte 1 comprimat 1-2 ori în zi.

Capitolul XIII. VITAMINELE

Vitaminele sunt factori alimentari indispensabili de origine organică, prezente în produsele alimentare în cantități infime, nu servesc în calitate de material plastic sau sursă de energie, dar participă la reglarea proceselor biochimice și fiziologice.

Preparate vitaminice se numesc substanțele medicamentoase, baza acțiunii cărora o constituie vitaminele.

Vitaminoterapia. Se disting următoarele forme de vitaminoterapie:

1. **de substituție** – tratamentul hipo- și avitaminozelor;
2. **de adaptare** – stimularea reacțiilor de acomodare a organismului uman;
3. **farmacodinamică** – utilizarea preparatelor vitaminice pentru tratamentul maladiilor, care nu se referă la hipo – sau avitaminoze.

Vitaminele se folosesc pe larg în tratamentul diverselor maladii. În unele cazuri ele se administrează în calitate de preparate de bază (în avitaminoze și hipoavitaminoze), în altele – constituie o parte componentă a tratamentului complex. Este important rolul vitaminelor în reducerea sau înlăturarea efectelor adverse ale unor antibiotice și alte chimioterapice, în sporirea reactivității imunologice a organismului. O mare însemnătate are interacțiunea lor cu hormonii, acțiunea antitoxică marcată.

Clasificarea preparatelor vitaminice:

A. Preparatele vitaminelor hidrosolubile:

1. Tinamină clorură, tiamină bromură – preparatele vitaminei B₁;
2. Riboflavină – preparatul vitaminei B₂;
3. Calciu pantotenat – preparatul vitaminic al acidului pantotenic (vitamina B₅);
4. Piridoxină clorhidrat – preparatul vitaminei B₆;
5. Cianocobalamină – preparatul vitaminei B₁₂;
6. Calciu pangamat – preparatul vitaminei B₁₅;
7. Acid folic – preparatul vitaminei B_c;
8. Acid ascorbic – preparatul vitaminei C;
9. Acid nicotinic – preparatul vitaminei PP;
10. Rutină – preparatul vitaminei P;
11. Piridoxalfosfat;
12. Acid lipoic.

B. Preparatele vitaminelor liposolubile:

1. Retinol acetat – preparatul vitaminei A;
2. Ergocalciferol – preparatul vitaminei D;
3. Tocoferol acetat – preparatul vitaminei E;
4. Vicasol – preparatul vitaminei K.

C. Preparatele polivitaminice: Sitrum^R, Hexavit^R, Gerovital^R, Decamevit^R, Kalcinova^R, Multitabs^R, Oligovit^R, Picovit^R, Revit^R, Supradin^R, Undevit^R, Iunicap^R etc.**13.1. Preparatele vitaminelor hidrosolubile****Tiamină (vitamina B₁)**

Farmacodinamia. În farmacodinamia tiaminei se pot evidenția trei efecte principale:

1. **Acțiune cardi tonică** – tiamina dilată vasele coronare (prin intermediul adenzozinei), ameliorează trofica și activitatea contracilă a miocardului;
2. **Acțiune neuro tropă** – tiamina favorizează acumularea acetilcolinei, ceea ce determină propagarea impulsurilor nervoase. Reducerea conținutului de produse neoxidate contribuie la abolirea sindromului algic;
3. **Acțiune hipoglicemică** – tiamina îmbunătățește utilizarea glucozei, fiind sinergică insulinei.

Mecanismul de acțiune. Tiamina intră în componența cocarboxilazei – cofactor care reglează utilizarea glucozei, oxidarea cetoacizilor, suprimă acidoza. Ea activează ciclul pentozofosfat, contribuie la sinteza coenzimelor – nicotinamidice, acetilcolinei, acizilor nucleici, AMP-lui, adenzozinei etc.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei B₁;
2. Maladii și traume ale sistemului nervos central și periferic (polinevrite, nevralgii, radiculite, traume craniocerebrale);
3. Maladii cardiace (distrofia miocardului, insuficiența coronariană, aritmii);
4. Diabet zaharat;
5. Ulcer gastroduodenal.

Efecte adverse:

- a. Reacții alergice (prurit, urticarie, edem Quincke, accese de astm bronșic, șoc anafilactic, hemoragii intestinale);
- b. În cazul administrării intravenoase rapide – colaps, inhibiția SNC și respirației;
- c. Dozele mari de preparat inhibă activitatea enzimelor hepatice.

Riboflavină (vitamina B₂)

Farmacodinamia:

1. Mărește rezistența organismului față de hipoxie;
2. Amplifică creșterea și regenerarea analizatorului optic;
3. Stimulează sinteza hemoglobinei.

Mecanismul de acțiune. Fosforilându-se în țesuturi, riboflavina intră în componența enzimelor flavonice care stimulează enzimele oxido-reductoare în organismul uman și, ca urmare, activează respirația tisulară și procesele anabolizante (metabolismul proteic, glucidic, lipidic și energetic).

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei B₂;
2. Afecțiuni oftalmice: conjunctivite, irite, cheratite, hemeralopie (agravarea vederii crepusculare);
3. Maladii cutanate: cicatrizarea trenantă a plăgilor, ulcere, fisuri cutanate etc.
4. Maladii infecțioase (în perioada reconvalescenței);
5. Boala actinică;
6. Astenie.

Efecte adverse practic nu se constată.

Acid pantotenic (vitamina B₅)

Farmacodinamia. Ameliorează propagarea sinaptică în ganglioni și sistemul nervos parasimpatic, activează funcția suprarenalelor și îmbunătățește trofica pielii.

Mecanismul de acțiune. Acidul pantotenic participă la metabolismul acizilor grași, corpurilor cetonice, sinteza corticosteroizilor, acetilcolinei, fosfolipidelor, AMP-lui.

Indicații. Nevrite și nevralgii, maladii alergice, atonie intestinală.

Efecte adverse. Fenomene dispeptice.

Piridoxină clorhidrat (vitamina B₆)

Farmacodinamia:

1. Exerciță acțiune inotrop pozitivă și cronotrop negativă (în special pe fondalul insuficienței cardiace);
2. Activează secreția și eliminarea bilei, intensifică gliconeogeneza, funcția proteogenetică și dezintoxicantă a ficatului;
3. Stimulează leucopoieza și eritropoeiza (în maladii, care afectează seria eritroblastică);
4. Micșorează conținutul de colesterol în serul sanguin;
5. Menține funcționarea proceselor biochimice și fiziologice la nivelul sistemului nervos central și periferic, întrucât participă la reglarea metabolismului multor mediatori.

Mecanismul de acțiune. Piridoxina se fosforilează în ficat, căpătând proprietatea cofactorilor enzimelor ce activează metabolismul aminoacizilor și proteinelor. Ea activează absorbția aminoacizilor în intestin, aminarea, pereaminarea și decarboxilarea lor, sporește sinteza acizilor nucleici și proteinelor. Piridoxialfosfatul participă la metabolismul serotoninei, acidului gamaaminobutiric, acidului glutamic, favorizează trecerea acidului linolic în arahidonic.

Indicații. Hipo – și avitaminoza vitaminei B₆, insuficiența cardiacă cronică și miocardodistrofie, hepatite de diferită etiologie, anemie aplastică, boala actinică, tuberculoză, parkinsonism, radiculite, nevrite, ateroscleroză.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂)

Farmacodinamia:

1. Reglează procesul de hematopoieză;
2. Contribuie la formarea celulelor epiteliale;
3. Asigură funcționarea sistemului nervos;
4. Stimulează procesele de regenerare și creștere;
5. Sporește formarea grăsimilor în organismul copiilor, iar la adulți – utilizarea lor.

Mecanismul de acțiune. Cianocobalamina activează enzimele tiolice. Participă la sinteza glutatationului, metioninei, colinei, mielinei, acizilor nucleici și proteinelor.

Indicații. Anemia megaloblastică, maladiile sistemului nervos central și periferic, afecțiuni hepatice, boala actinică, maladii infecțioase, distrofie la copii, afecțiuni ale tractului gastrointestinal.

Calciu pangamat (vitamina B₁₅)

Farmacodinamia. Activează metabolismul lipidelor, mărește concentrația creatinfosfatului și glicogenului în mușchi și ficat, accelerează asimilarea oxigenului de către țesuturi și preîntâmpină hipoxia.

Mecanismul de acțiune. Acidul pangamic este donatorul de grupări metilice.

Indicații. Maladii hepatice, afectarea distrofică a miocardului, cardiopatia ischemică, ateroscleroză, tratamentul alcoolismului.

Acid folic (vitamina B_C)

Farmacodinamia. Asigură hematopoieza normoblastică și activează leucopoieza.

Mecanismul de acțiune. Participă la sinteza metioninei, colinei, bazelor purinice și pirimidinice, acizilor nucleici.

Indicații. Diverse forme de anemii, boala actinică, sprue (afte maligne), gastroenterite cronice.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Acid ascorbic (vitamina C)***Farmacodinamia:***

1. Activează sinteza collagenului și procolagenului, ceea ce asigură creșterea oaselor, formarea cartilajului și dentinei;
2. Transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, contribuind astfel la sinteza proteinelor și acizilor nucleici;
3. Participă la metabolismul glucidelor (stimulează ciclul acizilor tricarbonici);
4. Ameliorează funcția sistemului nervos simpatic, întrucât activează sinteza catecolaminelor;
5. Stimulează eritropoeiza, îmbunătățește absorbția fierului;
6. Activează funcția protectorie nespecifică a organismului (sporește sinteza de interferon și formarea de anticorpi, intensifică fagocitoza, migrația și hemotaxisul leucocitelor);
7. Contribuie la sinteza corticosteroizilor;
8. Accelerează metabolismul colesterolului;
9. Stimulează funcția dezintoxicantă și sintetică a ficatului;
10. Inhibă formarea peroxizilor și substanțelor cancerigene;
11. În doze mari inhibă secreția de insulină;
12. Reduce permeabilitatea peretelui vascular.

Mecanismul de acțiune. Acidul ascorbic participă în calitate de donator al grupărilor – H⁺ la reducerea substratului și de acceptor a grupărilor – H⁺ în procesul oxidării lui.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei C;
2. Maladii ale sistemului cardiovascular;
3. Afecțiuni hepatice și ale tractului digestiv;
4. Maladii renale;
5. Boala actinică;
6. Profilaxia și tratamentul aterosclerozei;
7. Maladiile căilor respiratorii;
8. Tratamentul intoxicațiilor industriale;
9. Diateză hemoragică, capilarotoxicoză.

Efecte adverse:

1. Inhibiția celulelor – β din glanda pancreatică (în doze mari);
2. Creșterea coagulabilității sângelui;
3. Eroziuni ale mucoaselor tractului digestiv (la administrarea dozelor mari per os);
4. Leucocitoză neutrofilă;
5. Micșorarea cantității de eritrocite.

Acidul nicotinic (vitamina PP)

Farmacodinamica:

1. Mărește aprovizionarea miocardului cu oxigen, din contul ameliorării microcirculației, activației metabolismului energetic și glucidic;
2. Dilată vasele periferice, scade tensiunea arterială;
3. Sporește secreția bilei, sinteza proteinelor, stimulează glicogeneza, funcția detoxicantă a ficatului;
4. Activează fibrinoliza și posedă acțiune antiagregantă;
5. Exerciță acțiune hipolipidemică și scade conținutul de colesterol;
6. Manifestă acțiune hipoglicemică;
7. Sporește producția de tiroxină, stimulează eliminarea hormonilor din cortexul suprarenalelor.

Mecanismul de acțiune. În organism acidul nicotinic se transformă în nicotinamidă care controlează verigele-cheie în procesele de respirație tisulară și în toate formele de metabolism.

Indicații. Pelagră (scorbut), afecțiuni hepatice, spasmul vaselor periferice, ateroscleroză, ulcer gastro-duodenal, enterite, colite, angor pectoral, profilaxia și tratamentul trombozei.

Efecte adverse. Hiperemia feței și părții superioare a corpului, senzație de arsură și junghi, prurit, vertij, bufeuri de căldură. În caz de supradoze – infiltrația adiposă a ficatului.

Rutină (vitamina P, bioflavonoizi)

Farmacodinamia. Preîntâmpină fragilitatea vaselor sanguine, reduce permeabilitatea peretelui vascular și mărește rezistența organismului față de hipoxie.

Mecanismul de acțiune. Posedă acțiune antioxidantă, previne oxidarea acidului ascorbic și a catecolaminelor, prelungind acțiunea lor. Diminuează activitatea hialuronidazei, facilitează transformarea acidului ascorbic în dehidroascorbic.

Indicații. Diateze hemoragice și hemoragii de diversă etiologie, boala actinică, reacții alergice, maladii inflamatorii ale articulațiilor.

13.2. Preparatele vitaminelor liposolubile

Retinol acetat (vitamina A)

Farmacodinamia:

1. Stimulează epitelizarea, previne cornificarea și descuamarea celulelor epiteliale;
2. Contribuie la creșterea organismului tânăr, împiedică calcificarea epifizelor oaselor tubulare;
3. Asigură funcționarea aparatului optic îndeosebi în condițiile iluminării insuficiente;

4. Activează imunogeneza, mărește rezistența organismului față de infecții;
5. Menține funcția reproductivă;
6. Ameliorează trofica miocardului, musculaturii scheletice, ficatului, sistemului nervos;
7. Exerciță acțiune antioxidantă și antisclerotică;
8. Normalizează proprietățile reologice ale sângelui.

Mecanismul de acțiune:

1. Stimulează procesele oxido-reducătoare în celule, amplificând proliferarea și diferențierea lor;
2. Contribuie la sinteza pigmentului vizual – rodopsinei;
3. Activează eliminarea hormonului somatotrop, hormonilor glandei tiroide și suprarenalelor;
4. Stimulează sinteza imunoglobulinelor, anticorpilor, enzimelor lizozomale;
5. Contribuie la depunerea glicogenului în mușchi, cord și ficat;
6. Reglează metabolismul fosfolipidelor, sinteza ARN-ului, ADN-ului, proteinelor, enzimelor.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei A;
2. În oftalmologie – în cheratite, xeroftalmii, hemeralopii;
3. În maladiile cutanate – cheratoze, eczeme, combustii, plăgi, degerături;
4. În tratamentul complex al rahitismului;
5. Hipotrofie;
6. Maladii bronhopulmonare cronice;
7. Afecțiuni hepatite, gastrice și intestinale cronice;
8. Pentru profilaxia colitiazii și nefrolitiazii;
9. În stomatologie – gingivite, stomatite, profilaxia cariei dentare;
10. Stimularea imunității;
11. În tratamentul complex al maladiilor infecțioase.

Ergocalciferol (vitamina D)

Farmacodinamia. Ergocalciferolul normalizează metabolismul calciului și fosforului în organism.

Mecanismul de acțiune:

1. Stimulează absorbția activă a calciului din lumenul intestinal în sânge împotriva gradientului de concentrație, asigură trecerea calciului din sânge în țesutul osos.
2. Favorizează sinteza proteinelor stromei seriei medulare endocondriale osoase.
3. Activează fosfataza alcalină din rinichi, contribuie la reabsorbția ionilor de calciu și fosfor.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei D;
2. Profilaxia și tratamentul rahitismului;
3. Tratamentul fracturilor (pentru accelerarea consolidării calosului osos);
4. Osteoporoză și osteomalacie;
5. Caries dentar;
6. Maladii cutanate.

Efecte adverse. În cazul administrării îndelungate poate surveni hipervitaminoza D acută și cronică. Simptomele supradozării cronice a vitaminei D sunt: slăbiciune, creșterea temperaturii corpului, apatie, somnolență, anorexie, dispepsie, dureri abdominale, tulburări dispeptice, creșterea tensiunii arteriale, insuficiență cardiacă, calcificarea organelor parenchimatose, demineralizarea oaselor.

Tratamentul hipervitaminozei D. Suspendarea ergocalciferolului. Administrarea preparatelor cu acțiune antioxidantă (*tocoferol acetat*, *acid ascorbic*, *retinol acetat*), preparatelor ce accelerează biotransformarea vitaminei D (*Fenobarbital[®]*) care anihilează acidoza (*hidrocarbonat de sodiu*), preparatelor ce conțin ioni de potasiu și magneziu („*Asparcam*”), glucocorticoizilor și preparatelor care previn demineralizarea oaselor (*Calcitrină[®]*).

O activitate vitaminică D și A marcată posedă untura de pește. În cazul utilizării ei este minimă iminența dezvoltării hipervitaminozei D și A.

Preparatele vitaminice ale vitaminei D₃ sunt *Videina[®]* și *Colecalciferolul[®]*.

Tocoferol acetat (vitamina E)

Farmacodinamia:

1. Reglează metabolismul proteic și lipidic;
2. Exerciță acțiune membranoprotectorie;
3. Menține funcția reproductivă;
4. Activează eritropoeza și ameliorează proprietățile reologice ale sângelui;
5. Previne afectrea aterosclerotică a peretelui vascular;
6. Exerciță acțiune cardi tonică (ameliorează oxigenarea și contractibilitatea miocardului, preîntâmpină dezvoltarea proceselor distrofice în miocard).

Mecanismul de acțiune:

1. Tocoferolul prezintă un antioxidant natural activ care previne oxidarea peroxidică a acizilor grași nesaturați, a lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici;
2. Preparatul mărește activitatea creatinfosfochinazei, Na⁺, K⁺ - ATP-azei, citocrom-C-oxidazei, stimulează sinteza ubichinonei ceea ce contribuie la îmbunătățirea respirației tisulare;
3. Favorizează formarea hemului, intensifică sinteza nucleotidelor, hormonilor (gonadotropinei din hipofiză și placentă) și enzimelor.

4. Tocoferolul inhibă agregția plachetară;
5. Contribuie la sinteza surfactantului în pulmoni.

Indicații:

1. În iminența de avort, gestoza la gravide, sterilitate, dereglarea ciclului menstrual;
2. În cazul dereglării funcției glandelor sexuale la bărbați;
3. În terapia complexă și profilaxia aterosclerozei;
4. În tratamentul cardiopatiei ischemice și a insuficienței cardiace cronice;
5. În tromboflebite și endarteriite;
6. În tratamentul distrofiei musculare;
7. În tratamentul complex al anemiilor;
8. În maladiile cutanate și ale țesutului conjunctiv;
9. În tratamentul bolii actinice și intoxicației cronice;
10. În tratamentul complex al paradontozei;
11. În calitate de adaptogen în practica gerontologică;
12. Tratamentul hipervitaminozei D;

Efecte adverse. În cazul supradozării tocoferolului survine dereglarea funcției hepatice.

Vicasol (preparatul liposolubil al vitaminei K)

Farmacodinamia. Accelerează procesul de coagulare a sângelui și formarea cheagului de sânge.

Mecanismul de acțiune:

1. Stimulează sinteza protrombinei și proconvertinei în ficat;
2. Activează formarea ATP-ului, creantinofosfatului și altor enzime.

Indicații:

1. Hemoragie și diateză hemoragică;
2. Afecțiuni hepatice (hepatite, ciroză);
3. La pregătirea pentru intervenție chirurgicală și în perioada postoperatorie;
4. Hemoragii uterine;
5. În cazul supradozării anticoagulantelor cu acțiune indirectă.

Efecte adverse. În cazul supradozării vicasolului apare riscul trombogenezei.

Tabelul 51

Preparate vitaminice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Preparatele vitaminelor hidrosolubile			
1.	Tiamină clorură Thamini chloridum	Comprimate a câte 0,002; 0,005 g. Fiole de 2,5% și 5% – 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular câte 0,002 – 0,05 g în zi.
2.	Riboflavină Riboflavinum	Comprimate a câte 0,002; 0,005; 0,01 g. Picături oftalmice de 0,01% – 10 ml	Peroral câte 0,0025 – 0,01 g în zi.
3.	Piridoxină clorhidrat Piridoxini hydrochloridum	Pulbere. Comprimate a câte 0,005 0,01g. Fiole de 1% și 5% – 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular câte 0,002 – 0,05 g în zi.
4.	Acid nicotinic Acidum nicotinicum	Pulbere. Comprimate a câte 0,005 Fiole de 1% – 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular câte 0,002 – 0,05 g în zi.
5.	Nicotinamidă Nicotinamidum	Pulbere. Comprimate a câte 0,005; 0,015; 0,025 g. Fiole de 1%; 2,5% – 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,025 g 1-2 ori în zi.
6.	Cianocobalamină Cyanocobalaminum	Fiole de 0,003%; 0,01%; 0,02%; 0,05% – 1 ml.	Subcutanat, intramuscular câte 100-400 mcg în nictemer, peste o zi sau 1 dată în săptămână.
7.	Acid folic Acidum folicum	Pulbere. Comprimate a câte 0,001 g	Peroral câte 0,001 – 0,005 g în zi.
8.	Acid ascorbic Acidul ascorbicum	Pulbere. Comprimate a câte 0,05; 0,1 g Drajeuri 0,05 g. Fiole de 5% și 10% – 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,07 – 0,5 g în zi.
9.	Rutină Rutinium	Pulbere Comprimate a câte 0,02 g	Peroral câte 0,02-0,05 g de 3 ori în zi
10.	Calciu pantotenat Calcii pantothenas	Pulbere. Comprimate a câte 0,1 g Fiole de 20% – 2 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,4 – 0,8 g în zi.

1	2	3	4
11.	Calciu pangamat Calcii pangamas	Comprimate a câte 0,05 g.	Peroral câte 0,05 g de 4 ori în zi.
12.	Galascorbină Galascorbinum	Pulbere. Comprimate a câte 0,5 g. Soluție de 1 % pentru garguiment și spălături.	Peroral câte 0,5 g de 4 ori în zi.
13.	„Ascorutin” „Ascorutinium”	№ 50	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
Preparatele vitaminelor liposolubile			
1.	Retinol acetat Retinoli acetas	Comprimate a câte 33000 UI (0,0135 g). Drajeuri a câte 3300 UI (0,001 g). Flacoane de 3,44% (1 ml – 100000 UI), 6,88% (1 ml – 200000 UI), 8,6 % (1 ml – 250000 UI) câte 10 ml soluție uleioasă. Capsule de 0,86% (5000 UI), 5,68% (33000 UI) câte 0,2 ml soluție uleioasă)	Peroral câte 5000 UI (doză profilactică), 33000 – 100000 UI (doză curativă).
2.	Ergocalciferol Ergocalciferolum	Drajeuri 500 UI. Flacoane de 0,0625% (1 ml – 25000 UI), 0,125% (1 ml – 50000 UI) soluție uleioasă, de 0,5% sol. alcoolică (1 ml – 200000 UI) câte 10 ml.	Peroral câte 500-1000 UI (doză profilactică în zi); 10000 – 15000 (doză curativă) în zi; la o cură – de la 500000 – 800000 UI în tratamentul rahitismului.
3.	Tocoferol acetat Tocoferoli acetas	Capsule de 50% - 0,1 și 0,2 ml. Flacoane de 5%; 10%; 30% - 10; 20; 25; 50 ml de soluție uleioasă; fiole de 5%; 10%; 30% – 1 ml soluție uleioasă.	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,05 – 0,3 g în zi.
4.	Vicasol Vicasolum	Comprimate a câte 0,015 g. Fiole de 1% - 1 ml.	Peroral câte 0,03 g. Intramuscular, câte 0,01 – 0,015 g în zi.

Capitolul XIV. ENZIMELE ȘI ANTIENZIMELE

Preparatele enzimatic sunt substanțe medicamentoase ce conțin enzime – proteine macromoleculare termolabile care îndeplinesc în organism rolul catalizatorilor biologici în reacțiile metabolice. Ele sunt indicate în tratamentul maladiilor însoțite de procese supurativo-necrotice, în caz de tromboze și tromboembolii, dereglări ale proceselor de digestie ș.a. Preparatele enzimatic pot fi utilizate și în tratamentul maladiilor oncologice.

Concomitent crește numărul de medicamente, a căror acțiune este legată de inhibiția enzimelor proteolitice, fibrinolitice, colinesterazice etc. Astfel de preparate sunt denumite **antienzime**.

Clasificarea preparatelor enzimatic

1. **Preparate proteolitice:** tripsină, chimotripsină, ribonuclează (Amorfă^R), dezoxiribonuclează, terrilitină, asperază, profezim.
2. **Preparate fibrinolitice:** fibrinolizină, streptodecază, streptokinază.
3. **Preparate care ameliorează procesele digestive:** pepsină, suc gastric natural, Abomină^R, Pancreatină^R, Panzinorm^R, Festal^R, Mezym-forte^R, Enzistal^R.
4. **Preparate enzimatic diverse:** hialuronidază (Lidază^R), ronidază, citocrom C (Lecozim^R), penicilinază (Neuropen^R).

Enzime proteolitice

Tripsina cristalică – descompune legăturile peptidice din molecula proteică, scindează produsele degradării proteinelor. În țesutul viu se conțin inhibitorii tripsinei. În cazul administrării intramusculare, efectul se instalează peste 25-30 min.

Indicații. Maladii inflamatorii ale căilor respiratorii (în calitate de mucolitic), tromboflebită, osteomielită, highmorită, otită, combustii, escare.

Contraindicații. Decompensarea activității cardiace, emfizem pulmonar, distrofie și ciroză hepatică. Se va evita administrarea intravenoasă a preparatului.

Efecte adverse. Dureri în cazul administrării intramusculare, hiperemie, reacții alergice, tahicardie.

Ribonucleaza este capabilă de a depolimeriza ARN-ul până la nucleotide acidosolubile. Preparatul provoacă liza puroiului, mucusului, sputei vâskoase și dense; exercită, de asemenea, efect antiinflamator.

Utilizările terapeutice, contraindicațiile și reacțiile adverse sunt similare tripsinei. În afară de aceasta, preparatul se utilizează în tratamentul encefalitei acariene și meningitei virale.

Dezoxiribonucleaza depolimerizează ADN-ul cu formarea dezoxiribonucleotidelor. Preparatul este capabil să inhibe dezvoltarea virusurilor herpesului, adenovirusurilor și altor virusuri ce conțin ADN. Provoacă, de asemenea, depolimerizarea și lichefierea puroiului.

Indicații. Cheratite herpetice, cheratite și conjunctivite adenovirale, inflamație catarală a căilor respiratorii superioare de etiologie adenovirală, în calitate de preparat mucolitic în tratamentul maladiilor bronho-pulmonare.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Preparate enzimatice care ameliorează procesele digestive

Pepsina este un preparat care conține o enzimă proteolitică obținută din mucoasa gastrică a porcinelor și care posedă capacitatea de a scinda proteinele până la polipeptide.

Indicații. Tratamentul de substituție în caz de ahilie, gastrite hipo- și anacide, dispepsii.

Pancreatina este un preparat enzimatic obținut din pancreasul animalelor. Conține tripsină și amilază. Contribuie la digestia glucidelor, proteinelor și lipidelor.

Indicații. Tratamentul de substituție, ahilie, insuficiența funcției pancreasului, gastrite anacide, dispepsie, enterocolită.

Efecte adverse. Acutizarea gutei.

Mezym forte conține pancreatină porcină cu activitate lipolitică, proteolitică și amilolitică.

Indicații. Insuficiența digestivă în afecțiunile pancreatice, mucoviscidoză, pancreatită cronică, dispepsii, dereglarea regimului alimentar.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, pancreatită acută, acutizarea pancreatitei cronice.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Panzinorm forte este un preparat enzimatic complex care conține extractul mucoasei gastrice a animalelor, extract de bilă, pancreatină, aminoacizi. Se produce sub formă de drajeuri. Stratul extern, ce se dizolvă în stomac, conține extractul mucoasei gastrice și aminoacizi. Nucleul acidorezistent, ce se dizolvă în intestin, include pancreatină și extract din bilă.

Preparatul ameliorează digestia proteinelor, glucidelor și lipidelor. Extractul de bilă acționează coleretic, accelerează digestia grăsimilor, stimulează eliminarea

lipazei din pancreas. Aminoacizii intensifică eliminarea sucului gastric, enzimelor intestinale și pancreatice.

Indicații. Tulburări digestive de orice proveniență, starea după rezecția de stomac și intestine, insuficiență pancreatică, hepatite, colecistite, pregătirea intestinului pentru examenul radiologic, prevenirea tulburărilor digestive după mese abundente.

Festalul este un preparat complex care conține componentele principale ale pancreasului și bilei. Preparatul induce scindarea celulozei – componentul de bază al membranelor vegetale, ceea ce ameliorează procesele digestive, reduce fermentația și formarea gazelor intestinale.

Utilizările terapeutice sunt similare cu cele ale panzinormului.

Preparatele enzimatice diverse

Lidaza. În componența preparatului intră hialuronidaza care depolimerizează acidul hialuronic, reducându-i viscozitatea, mărește permeabilitatea țesuturilor. Totodată trebuie luat în considerare faptul, că acțiunea preparatului este reversibilă.

Indicații. Contracturi ale articulațiilor, cicatrice după combustii și intervenții chirurgicale, hematoame.

Contraindicații. Tumori maligne, tuberculoză.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Citocromul C este o enzimă care participă la procesele de respirație tisulară. Fierul, din componența enzimei, trece reversibil din formă oxidată în cea redusă. Intensificând astfel procesele oxidative. Citocromul C face parte din preparatele antihipoxice.

Indicații. Pentru ameliorarea respirației tisulare în asfîxia nou-născuților, stări astmatice, pneumonie cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, hepatite, intoxicații și alte stări patologice, însoțite de dereglarea proceselor oxidative în organism.

Preparatele antienzimice sunt utilizate în scopul inhibiției activității enzimelor.

Clasificarea antienzimelor

1. *Inhibitorii proteinazei:* pantripin, ingitril, contrical, gordox;
2. *Inhibitorii fibrinolizei:* acid aminocapronic;
3. *Anticolinesterazice:* neostigmină (Prozerină^R), fizostigmină salicilat, galantamină bromhidrat;
4. *Inhibitorii monoaminoxidazei:* iprazid, nialamid;
5. *Inhibitorii carboanhidrazei:* acetazolamidă (Diacarb^R);
6. *Inhibitorii xantinoxidazei:* allopurinol;
7. *Inhibitorii acetaldehidrogenazei:* ciamid, disulfiram (Teturam^R).

Pantripinul este o substanță de origine polipeptidică, capabilă să inhibe activitatea tripsinei, chimotripsinei, callicreinei, plasminei și altor proteaze.

Indicații. Pancreatită acută, recidivele pancreatitei cronice.

Ingitrilul, similar pantripinei, inhibă activitatea enzimelor proteolitice, deprimă activitatea fibrinolică a sângelui.

Indicații: pancreatită acută, acutizarea pancreatitei cronice și în alte stări patologice, însoțite de inhibiția activității fibrinolitice a sângelui.

Contricalul este un preparat antienzimatic, care exercită acțiune asemănătoare cu pantripinul. Activitatea se exprimă în unități de acțiune antitripsinice (UA).

La administrarea intravenoasă efectul se declanșează peste 10-15 min.

Indicații. Pancreatită acută, pancreonecroză, în combinație cu heparina în perioada acută a infarctului de miocard.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Contraindicații. De administrat cu precauție persoanelor cu antecedente alergice.

Gordoxul este un preparat antienzimatic obținut din pancreasul bovinelor. După proprietățile farmacodinamice și utilizările terapeutice este analog pantripinei și trasilolului. Activitatea preparatului se exprimă în unități calicein inhibitoare (UCI) sau UA.

Efecte adverse: la administrarea rapidă a preparatului pot surveni indispoziție, nausee, reacții alergice.

Tabelul 52

Preparate enzimatice și antienzimatic

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Pancreatină Pancreatinum	Comprimate a câte 0,5 g	Peroral câte 0,5-1 g
2.	Festal Festal	Drajeuri nr. 50	Peroral câte 1-2-3 drajeuri în timpul sau imediat după masă
3.	Tripsină cristalică Tripsinum crystallisatum	Fiole a câte 0,005; 0,01 g Flacoane 0,005; 0,01 g (se dizolvă înainte de administrare)	Inhalator și intramuscular câte 0,005-0,01 g
4.	Lidază Lydasum	Flacoane câte 0,1 g (64 UC)	Pentru administrarea sub țesutul cicatricial dizolvând preventiv cu 2 ml soluție de novocaină 0,5%
5.	Contrical Contrykal	Flacoane a câte 10000, 30000, 50000 UA (se dizolvă înainte de utilizare)	Intravenos câte 10000-20000 UA (se administrează lent)
6.	Gordox Gordox	Fiole a câte 10 ml (100000 UA)	Intravenos câte 500000 UA – 300000 UA în zi

Capitolul XV. ANTIINFLAMATOARELE

Inflamația este un proces patologic care participă în patogenia multiplelor maladii (traumatice, chirurgicale, infecțioase ș.a.) și apare ca răspuns la acțiunea diversilor factori nocivi. Sub influența ultimelor în țesuturi are loc formarea, eliminarea și activizarea așa-numitor mediatorii ai inflamației, adică a substanțelor biologice active care generează simptome ale inflamației locale (tisulare) și generale (sistemice).

Cei mai activi mediatorii ai inflamației sunt bradikina (substanță de structură polipeptidică) și eicosanoizi (inclusiv prostaglandinele), de asemenea, aminele biogene (histamina, serotonina) și alte substanțe.

Preparatele antiinflamatoare se împart în două grupe – antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene.

15.1. Antiinflamatoarele steroidiene

Preparate antiinflamatoare steroidiene prezintă substanțe cu proprietăți antiinflamatorii și imunosupresive exprimate și, în acest context, exercită efect multilateral asupra proceselor imunopatologice în diverse maladii.

Clasificarea glucocorticoizilor după durata acțiunii:

1. *Cu durată mică de acțiune:* hidroclortizon, cortizon;
2. *Cu durată medie de acțiune:* prednison, metilprednison, triamcinolon;
3. *Cu durată mare de acțiune:* dexametazon, betametazon, parametazon.

Steroizii cu durată mică de acțiune sunt activi 6-12 ore, iar cei cu durată medie și mare – respectiv de 12-36 și 36-54 ore.

Reprezentantul principal al glucocorticoizilor sau corticosteroizilor în organism este hidroclortizonul. Produsul metabolismului lui – cortizonul – este primul glucocorticoid sintetizat, baza inițială pentru sinteza multor derivați.

Glucocorticoizii se absorb bine, datorită cărui fapt sunt utilizați mai frecvent pe cale perorală, în pofida faptului că multe preparate se livrează în fiole pentru administrare parenterală (inclusiv intraarticulară). Pentru ameliorarea solubilității în apă, glucocorticoizii se administrează sub formă de săruri ale acizilor fosforic, succinic și acetic. Fosfații și hemosuccinații spre deosebire de acetati sunt absorbiți rapid. În sânge corticosteroizii circulă în stare liberă, iar în țesuturile organismului sunt metabolizați rapid și sub formă de compuși cu acidul glucuronic și sulfuric se elimină preponderent pe cale renală.

Mecanismul acțiunii antiinflamatoare a glucocorticoizilor:

1. Glucocorticoizii inhibă formarea mediatorilor inflamației – prostaglandinelor, leucotrienelor, histaminei, serotoninei, kininelor;
2. Diminuează sensibilitatea receptorilor tisulari față de mediatorii inflamației;
3. Blochează dilatarea capilarelor, adhezia, migrația leucocitelor (acțiune antiproliferativă). Glucocorticoizii blochează activizarea sistemului complementului, coagulabilității sângelui și sistemului plasmin – fibrinolizina; reduce capacitatea fibroblaștilor de a prolifera (oprimă faza productivă a inflamației);
4. Stabilizează membrana lizozomilor și eliminarea enzimelor lizozomale cu activitate proliferativă (suprimă faza alternativă a inflamației).

Cele mai eficiente preparate glucocorticoide, în concordanță cu intensitatea efectului curativ și a toleranței, sunt **prednisolonul** și **prednisonul**.

Triamcinolonul (*Policortolon^R*) deși reține într-o măsură mică sodiul și apa în organism, provoacă la un șir de bolnavi reducerea greutateii corpului, slăbiciune, atrofie musculară, mai frecvent apar ulcere gastroduodenale și sindrom vasomotor cu bufeuri de căldură. Din aceste considerente preparatul este nepotrivit pentru utilizare îndelungată.

Dexametazonul poate contribui la retenția excesivă a lichidului în organism cu dezvoltarea insuficienței circulatorii.

Cortizonul actualmente practic nu se utilizează din cauza eficienței reduse și intoleranței de către bolnavi.

Metoda principală de tratament cu glucocorticoizi este administrarea perorală a preparatelor. În administrare intramusculară și intravenoasă glucocorticoizii manifestă o acțiune de durată mai scurtă și deseori insuficientă pentru realizarea tratamentului îndelungat. Unica modalitate de utilizare a glucocorticoizilor constă în administrarea la începutul curei de tratament a dozelor mari de hormoni (în dependență de activitatea maladiei date) cu reducerea lor treptată.

Indicații. Colagenoze, reumatism, artrită reumatoidă (poliartrită infecțioasă nespecifică), astm bronșic, leucemie acută, mononucleoză infecțioasă, neurodermite, eczemă și alte maladii dermatologice, maladii alergice și autoimune diverse. Glucocorticoizii se folosesc și în profilaxia și tratamentul șocului (post-traumatic, anafilactic, toxic, cardiogen și al.).

Efecte adverse. Glucocorticoizii în majoritatea cazurilor prezintă remedii curative destul de eficiente. Trebuie însă luate în considerare efectele adverse pe care le generează, inclusiv complexul simptomatic Itenco-Cușing (retenția sodiului și apei cu apariția edemelor, amplificarea eliminării potasiului, creșterea tensiunii arteriale), hiperglicemie (diabet steroidian), intensificarea eliminării calciului și osteoporoză, încetinirea proceselor de regenerare, acutizarea ulcerului gastro-duodenal, diminuarea rezistenței față de infecții, tendință spre trombogeneză, apariția acneei, obezitatea, dereglarea ciclului menstrual. Sunt posibile, de asemenea,

tulburări nervoase și psihice: insomnie, excitație (uneori cu psihoze), convulsii epileptiforme, euforie. La administrarea îndelungată a glucocorticoizilor este posibilă inhibiția funcției suprarenalelor cu suprimarea sintezei hormonilor, nu este exclusă atrofia suprarenalelor.

Anularea bruscă a glucocorticoizilor poate cauza sindromul de anulare (insuficiența acută a cortexului suprarenalelor sau acutizarea procesului inflamator). Pentru profilaxia sindromului de anulare este necesar de a reduce treptat dozele spre finele tratamentului. În decurs de 3-4 zile până la anularea preparatului se indică doze mici de corticotropină (10-20 UA în zi) pentru stimularea funcției suprarenalelor. În cazul selecției adecvate a dozelor, supravegherii minuțioase a curei de tratament, efectele adverse pot fi evitate.

15.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene nu posedă activitate hormonală ca corticosteroizii. Medicamentelor din această clasă le sunt caracteristice un șir de particularități clinice:

1. Acțiune antiinflamatorie nespecifică, adică influență universală deprimantă asupra procesului inflamator, indiferent de particularitățile lui etiologice și nozologice;
2. Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic;
3. Toleranță relativ bună datorită eliminării lor rapide din organism;
4. Inhibarea agregării plachetare.

Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene

I. Inhibitorii neselectivi ai ciclooxigenazei – 1 și – 2 (COX-1; COX-2):

1. *Derivații acidului salicilic* (salicilați): acid acetilsalicilic (Aspirină^R), lizină acetilsalicilat (Aspizol^R), salicilat de sodiu, salicilamid, metilsalicilat etc.
2. *Derivații pirazolonei*: fenilbutazon (Butadion^R), clofezon.
3. *Derivații acidului indolacetic*: indometacină (Metindol^R), sulindac.
4. *Derivații acidului fenilacetic*: diclofenac sodic (Voltaren^R, Ortofen^R).
5. *Derivații acidului propionic*: ibuprofen (Brufen^R), ketoprofen, naproxen.
6. *Derivații acidului antranilic*: acid mefenamic (Ponstan^R, Ponstel^R).
7. *Oxicami*: piroxicam, acid niflumic (Donalgin^R).
8. *Preparate combinate*: Reopirină^R, Artrotec^R, Fortralgin C^R, Diclocain^R, Ascofen^R, Valcofen^R.

II. Inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei – 2 (COX-2): Nimesulid (Nimesil^R), Meloxicam^R, Nabumeton^R.

Mecanismul acțiunii antiinflamatoarelor nesteroidiene:

1. Reducerea permeabilității capilarelor, ceea ce contribuie la limitarea manifestărilor exsudative ale procesului inflamator;
2. Stabilizarea lizozomilor, ceea ce împiedică eliminarea în citoplasmă și spațiul extracelular a hidrolazelor lizozomale, capabile să exercite acțiune nocivă asupra diverselor componente tisulare;
3. Inhibiția elaborării fosfaților macroergici (în primul rând ATP) în procesele de fosforilare oxidativă și glicolică. Inflamația este foarte sensibilă față de carența de energie. Ca urmare a diminuării producției de ATP se poate inhiba procesul inflamator;
4. Inhibiția sintezei și inactivarea mediatorilor inflamației (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei etc.);
5. Modificarea substratului inflamator, ceea ce împiedică reacționarea lor cu factorii nocivi;
6. Acțiune citostatică care contribuie la inhibiția fazei proliferative a inflamației și la micșorarea procesului antiinflamator sclerotic, întrucât colagenul este proteina principală a țesuturilor sclerotice.

Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic practic la toate antiinflamatoarele nesteroidiene nu se poate considera ocazională. Un șir de mediatorii ai inflamației (bradikina, prostaglandinele) provoacă senzația de durere și febră. De aceea, inhibând mediatorii nominalizați, preparatele antiinflamatoare exercită efect analgezic și antipiretic. Un rol anumit joacă, de asemenea, blocarea de către preparatele enumerate a receptorilor nociceptivi (algici) periferici.

Farmacocinetica fiecărui antiinflamator nesteroid are particularitățile sale, determinate de proprietățile caracteristice preparatului, funcția organelor metabolizante și excretorii. Antiinflamatoarele nesteroidiene în administrare perorală sunt bine absorbite, se metabolizează și se elimină din organism pe cale renală. Cu scop antiinflamator se indică în doze mai mari decât cu scop analgezic. Nu s-a stabilit încă corelația precisă dintre concentrația antiinflamatoarelor în sânge, lichidul sinovial și gradul eficienței lor antiinflamatoare. Nu se recomandă combinarea în scop antiinflamator a diverselor preparate din acest grup, întrucât ele nu-și potențează efectele.

Indicații terapeutice: poliartrită reumatoidă, spondiloartrită anchilozantă, coxartroză, artrită, artroze dureroase și invalidante; puseuri de gută; tendinite, bursite, tendovaginite; lombalgii; dureri după intervenții stomatologice, ginecologice și chirurgicale.

Efecte adverse: acțiune ulcerogenă; efect hepatotoxic (hiperbilirubinemie); complicații hematologice (agranulocitoză, trombocitopenie); reacții cutanate (erupții polimorfe); complicații autoimune.

Contraindicații:

1. Maladii ale tractului digestiv (ulcer gastric, gastrite);
2. Maladii însoțite de coagulabilitatea scăzută a sângelui, în special, hemofilia, hemoragii pulmonare, gastrice și uterine;
3. Hemocitopenie;
4. Intoleranță individuală.

Pentru prevenirea și reducerea manifestărilor dispeptice, antiinflamatoarele nesteroidiene se vor administra după masă.

I. Reprezentanții de bază ai inhibitorilor neselectivi ai ciclooxigenazei

Salicilații. Acidul salicilic se aplică topic în calitate de remediu antiseptic, revulsiv, iritant și keratolitic. Salicilații manifestă efect antiinflamator, antipiretic și analgezic. **Acidul acetilsalicilic** exercită acțiune antiagregantă, inhibând ciclooxigenaza trombocitelor (doza parțială poate deprima agregția plachetară timp de 4-7 zile), manifestă efect tonizant asupra SNC, contribuie la eliminarea sărurilor acidului uric.

Fenilbutazonul (*Butadion^R*) posedă activitate antiinflamatorie și analgezică exprimată.

Indometacina, comparativ cu preparatele din alte grupe, exercită cel mai marcat efect antiinflamator, analgezic și antipiretic. Totodată, efectele adverse, numeroase și severe, reduc utilizarea preparatului.

Ibuprofenul și **naproxenul** exercită efect analgezic, antiinflamator și antipiretic suficient. În plus, sunt mai bine tolerate în administrarea perorală, comparativ cu salicilații. Naproxenul exercită acțiune mai îndelungată și se administrează doar de 2 ori în nictimer.

Diclofenacul sodic (*Voltaren^R*, *Ortofen^R*) după potența acțiunii antiinflamatoare depășește alte antiinflamatoare nesteroidiene.

Acidul mefenamic inhibă inflamația, posedă efect analgezic (mai exprimat în cadrul inflamației), contribuie la sinteza interferonului.

Piroxicamul posedă proprietăți antiinflamatoare similare altor substanțe cu acțiune inhibitoare neselectivă asupra ciclooxigenazei. Se absoarbe bine la administrarea perorală. Acționează timp îndelungat (perioada de înjumătățire constituie 30-85 ore).

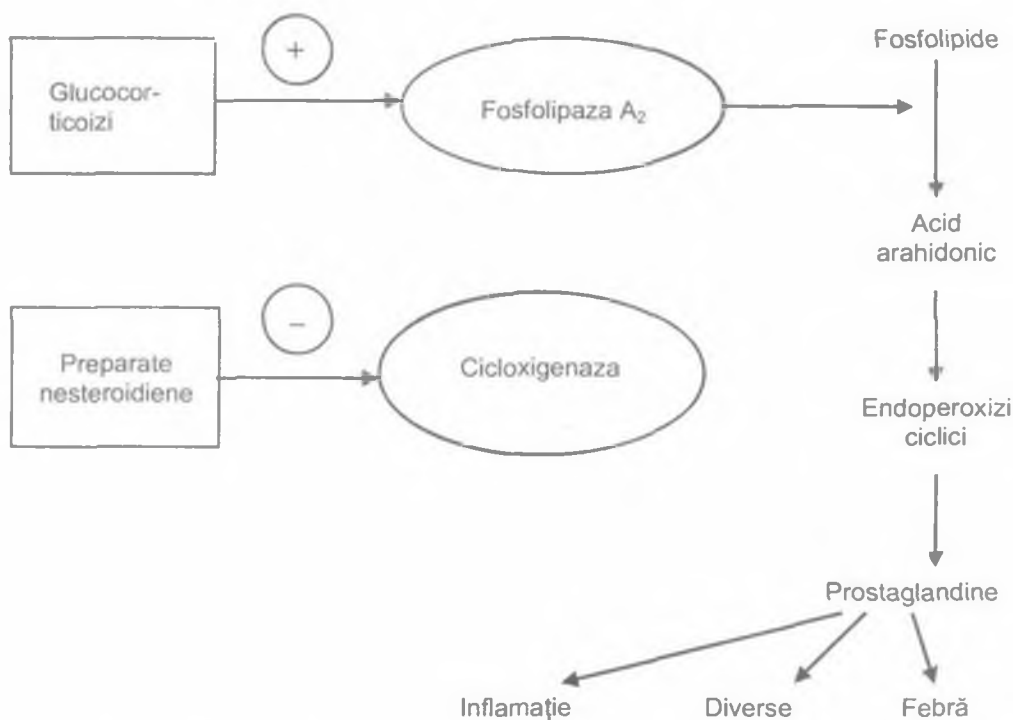
II. Antiinflamatoarele – inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei – 2 (COX-2)

Se cunosc două izoforme ale ciclooxigenazei – de tip 1 și de tip 2. Ciclooxigenaza-1 se formează în condiții obișnuite în vasele sanguine, stomac,

rinichi și alte țesuturi. Ea catalizează sinteza prostaglandinelor, care sunt necesare pentru menținerea microcirculației, integrității mucoasei gastrointestinale, participă în multiplicarea fiziologică a celulelor, producția de mucus.

Ciclooxygenaza-2 nu se formează în condiții fiziologice, dar este indusă de procesul inflamator. Efectul antiinflamator al majorității preparatelor nesteroidiene este determinat de inhibiția COX-2, iar efectele adverse (ulcerogen) de inhibarea COX-1. Efectul analgezic al inhibitorilor COX-2 se manifestă deplin pe fundalul proceselor inflamatoare.

Mecanismul acțiunii inhibitorilor COX-2, în raport cu cel al preparatelor steroidiene, este prezentat în figura 9.



Notă:

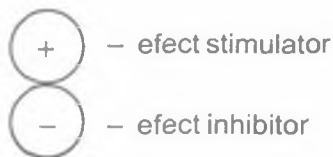


Fig. 9. Influența preparatelor antiinflamatoare asupra biosintezei prostaglandinelor (D. A. Harkevici, 2002).

Meloxicamul face parte din grupa oxicamilor de ultima generație. Comparativ cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, manifestă efect antiinflamator durabil (se administrează 1 dată în zi) la o incidență minimă a efectelor indezirabile.

Nimesulidul (*Mesulid[®]*) manifestă efect antiinflamator, analgezic și antipiretic. Concomitent cu blocarea sintezei prostaglandinelor, inhibă formarea radicalilor liberi. Nu influențează hemostaza și fagocitoza. În organism se transformă în hidroxinimesulid care posedă proprietăți farmacologice active.

Efectele adverse apar rar, sunt neînsemnate și nu necesită întreruperea tratamentului.

Tabelul 53

Preparate antiinflamatoare

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Hidroclorizon Hydrocortisonum	Suspensie de 2,5% în flacoane de 5 ml; unguent în tuburi câte 10 g	În cavitatea articulației, unguent de 1-2,5% topic
2.	Prednisolon Prednisolonum	Comprimate a câte 0,001 și 0,005 g; fiole de 3% – 1 ml; unguent de 0,5% – 5 g; flacoane de 0,5% – 5 ml	Peroral de 4 ori în zi; intravenos, intramuscular; topic; picături oftalmice
3.	Triamcinolon Triamcinolonum	Comprimate a câte 0,001 și 0,004 g; unguent de 0,1% – 15 g;	Peroral de 4 ori în zi; Topic
4.	Dexametazon Dexamethasonum	Comprimate a câte 0,0005 g; flacoane de 0,4% – 5 ml; flacoane de 0,1% – 5 ml	Peroral câte 1-2 comprimate; pentru inhalatii; picături oftalmice
5.	Acid acetilsalicilic Acidum Acetylsalicylicum	Pulbere; comprimate a câte 0,25 și 0,5	Peroral câte 0,5 g de 3-6 ori în zi după masă
6.	Butadion Butadionum	Comprimate a câte 0,15 g; capsule a câte 0,1 – 0,15 g; unguent de 5%	Peroral câte 0,15 g de 3 ori în zi; unguentul – topic
7.	Indometacină Indometacinum	Capsule, drajeuri a câte 0,025 g; supozitorii rectale a câte 0,05 g	Peroral câte 0,025 g de 2-4 ori în zi
8.	Ibuprofen Ibuprofenum	Drajeuri a câte 0,2 g	Peroral câte 0,2-0,4 g de 3-4 ori în zi după masă
9.	Acid mefenamic Acidum mefenamicum	Comprimate a câte 0,25 și 0,5 g	Peroral câte 1 comprimat de 3-4 ori în zi după masă
10.	Voltaren Voltarenum	Comprimate a câte 0,025 g	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi după masă
11.	Nimesulid Nimesulidum	Comprimate a câte 0,01 g; Granule a câte 0,01 g; Supozitoare a câte 0,02 g	Câte 0,01 g de 2 ori în zi după masă. Granulele se dizolvă în ½ pahar de apă.

Capitolul XVI. IMUNOFARMACOLOGIA

Actualmente o importanță majoră se atribuie elaborării și studierii substanțelor medicamentoase care stimulează sau inhibă (modulează) reacțiile imune ale organismului. Este evident faptul că acțiunea benefică a diverselor medicamente este determinată de capacitatea lor de a mări rezistența nespecifică generală a organismului și, de asemenea, de a influența asupra reacțiilor imune specifice. Imunostimulatoarele se utilizează pe larg în maladiile infecțioase, septicoinflamatorii, în diverse procese cu evoluție trenantă și într-un șir de alte maladii.

O răspândire vastă au căpătat și preparatele imunodepresante (imunosupresive). În anumite condiții, mecanismele imune, care joacă un rol important în protecția organismului față de diverși factori nocivi, pot fi cauza reacțiilor indezirabile. Astfel, detașarea țesuturilor și organelor transplantate sunt condiționate de incompatibilitatea imunologică. În cazul incompatibilității tisulare, organismul elaborează anticorpi față de antigenii țesutului eterogen și, împreună cu țesutul limfoid provoacă alterarea și moartea lui. De asemenea, unele maladii (lupus eritematos, purpura trombocitopenică, periarteriita nodulară, glomerulonefrita autoimună, colita ulcerasă nespecifică ș.a.) sunt privite drept procese autoimune survenite în urma eliberării antigenilor specifici din organism. În condiții obișnuite antigenii nu generează reacții imunopatologice. Preparatele imunodepresante sunt eficiente în scopul îndepărtării incompatibilității tisulare și tratamentul maladiilor autoimune. Ele trebuie să fie administrate strict după prescripție medicală cu respectarea măsurilor necesare de precauție.

Imunomodulatoarele sunt prezentate prin două clase de preparate:

1. *Antialergice;*

2. *Imunotrope;*

a) imunostimulatoare; b) imunosupresoare.

16.1. Antialergicele

Preparatele antialergice sunt substanțe medicamentoase care preîntâmpină sau diminuează reacțiile alergice, inducând hiposensibilizarea. Creșterea incidenței afecțiunilor alergice (după datele OMS – 40% din populația globului pământesc) centrează atenția medicilor de toate specialitățile.

Maladiile alergice apar ca urmare a hipersensibilității față de diverse substanțe cu proprietăți antigenice, care induce în organism răspuns imun de tip umoral sau

celular. În majoritatea cazurilor, originea antigenului rămâne neelucidată. Din aceste considerente, tratamentul stărilor alergice se realizează prin metoda hiposensibilizării nespecifice, adică cu ajutorul substanțelor medicamentoase care exercită influență nespecifică (ce nu depinde de originea antigenului) asupra proceselor alergice.

În dezvoltarea reacțiilor alergice se disting trei stadii:

1. Etapa imunologică (formarea anticorpilor).
2. Eliberarea mediatorilor alergiei.
3. Reacția organelor și sistemelor la acești mediatori.

Obiectivul acțiunii farmacologice prezintă toate stadiile patogenetice ale reacției alergice. Substanțele medicamentoase se diferențiază după mecanismul acțiunii antialergice și, corespunzător, după principiile utilizării în diverse stări patologice.

Clasificarea preparatelor antialergice:

1. Inhibitorii reacțiilor alergice de tip imediat:

- 1.1. *Preparatele care împiedică eliminarea mediatorilor alergici:* glucocorticoizi, cromoglicat de sodiu (Intal[®]), ketotifen (Zaditen[®]).
- 1.2. *Blocanțele receptorilor histaminici- H_1 :* difenhidramină (Dimedrol[®]), cloropiramină (Suprastină[®]), mebhidrolin (Diazolină[®]), clemastină (Taveghil[®]), cvifenadin (Fencarol[®]), loratidin (Claritină[®]), terfenadin (Trexil[®]), prometazină (Diprazină[®]), astemizol.
- 1.3. *Preparate care combat reacțiile alergice:* adrenomimetice, M-colinoblocante, bronhidilatatoare cu acțiune miotropă.

2. Inhibitorii reacțiilor alergice de tip întârziat:

- 2.1. *Imunodepresante:* glucocorticoizi, citostatice.
- 2.2. *Preparate care reduc alterarea țesuturilor:* glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene.

Preparatele antihistaminice H_1 sunt substanțele medicamentoase care previn acțiunea histaminei asupra H_1 – histaminoreceptorilor.

Histamina este una din aminele biogene care participă în reglarea circulației musculare, organelor digestive, în mecanismul de percepție a senzațiilor algice. Histamina dilată capilarele periferice, mărește permeabilitatea peretelui vascular, contribuie la dezvoltarea edemelor, hemoconcentrației, scade tensiunea arterială, provoacă spasmul musculaturii netede, amplifică eliminarea adrenalinei, crește secreția glandelor gastrice.

Mecanismul acțiunii antihistaminicelor. Blocarea H_1 –histaminoreceptorilor prin antagonism competitiv cu histamina, înlătură hipersensibilitatea membranelor celulare (îndeosebi a musculaturii netede) față de histamina liberă activă. Preparatele antihistaminice suprimă excitabilitatea receptorilor serotoninici.

Farmacodinamia.

1. Preparatele antihistaminice constrictă capilarele periferice, anihilând hipotensiunea histaminică;
2. Reduc permeabilitatea pereților capilarelor, previn dezvoltarea edemului histaminic al țesuturilor;
3. Înlătură spasmul musculaturii netede. Atenuează reacția organismului față de histamina activă endo- și exogenă;
4. Exerciță acțiune antiadrenergică (înlătură tahicardia);
5. Manifestă acțiune antiserotoninică (serotonina provoacă contracția musculaturii netede, constricția vaselor sanguine, mărește viteza agregăției plachetare).

Indicații. Stări patologice care necesită disensibilizarea organismului și tratamentul maladiilor alergice: astm bronșic, bronșită cu component asmatic, reumatism, poliartrită nespecifică, lupus eritematos sistemic, dermatită alergică, conjunctivită, edem Quincke, boala serului, șoc anafilactic, capilarotoxicoză, boala actinică.

Efecte adverse. Preparatele antihistaminice generează fotosensibilizare, dereglări dispeptice, uscăciunea gurii (xerostomie), tulburări ale hematopoiezei, icter. Prezența efectelor sedative și hipnotice la un șir de preparate (Dimedrol^R, Diprazină^R, Suprastină^R, Taveghil^R), fac imposibilă utilizarea lor în condiții de ambulator la bolnavii, profesia cărora necesită reacție psihică și fizică rapidă.

Difenhidramina (Dimedrol^R) provoacă efect sedativ, somnifer și antihistaminic exprimat, manifestă acțiune ganglioblocantă, anestezică locală și antiinflamatorie. Potențează efectele medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC. Durata acțiunii – 4-6 ore.

Prometaxina (Diprazină^R) exercită preponderent efect sedativ, somnifer și vestibularoprotector (anticinetozic). Exerciță acțiune M–colinoblocantă, α -adrenoblocantă, potențează efectele preparatelor cu acțiune deprimantă. Durata acțiunii 4-8, uneori 12 ore.

Cloropiramina (Suprastină^R) manifestă acțiune antihistaminică și sedativă cu potență medie.

Clemastinul (Taveghil^R) exercită acțiune antihistaminică marcată cu efect sedativ moderat. Durata acțiunii 8-12 ore. Potențează acțiunea alcoolului.

Mebhidrolinul (Diazolină^R) manifestă cel mai neînsemnat efect sedativ, comparativ cu antihistaminicele nominalizate (preparat antihistaminic „de zi”). Exerciță acțiune spasmolitică.

Cvifenadinul (Fencarol^R) posedă acțiune antihistaminică și antiserotoninică de intensitate medie în lipsa efectului sedativ. Crește activitatea histaminazei, este puțin toxic. Durata acțiunii 6-8 ore.

Astemizolul este un preparat antihistaminic cu potență mare și cu acțiune durabilă (10-14 zile). Nu exercită acțiune sedativă.

Ciproheptadina (*Peritol^R*) blochează receptorii serotoninergici, însă manifestă concomitent și acțiune antihistaminică și anticolinergică. Exerciță efect sedativ pronunțat. Preparatul blochează hipersecreția somatotropinei în acromegalie și secreția hormonului adrenocorticotrop în sindromul Itenco-Cushing. Preparatul poate fi utilizat și în tratamentul complex al pancreatitei cronice, întrucât histamina și serotonina intensifică secreția sucului pancreatic.

Preparate care împiedică eliberarea mediatorilor alergici

Glucocorticoizii influențează toate etapele dezvoltării reacțiilor alergice.

Mecanismul acțiunii antialergice a glucocorticoizilor

1. Inhibă multiplicarea celulelor imune;
2. Reduce producerea de anticorpi;
3. Previne degranularea mastocitelor și eliminarea din ele a mediatorilor alergici;
4. Manifestă antagonism față de histamină, vizând permeabilitatea și tonusul vascular, ceea ce contribuie la creșterea tensiunii arteriale.

Indicații. Glucocorticoizii sunt eficienți în diverse reacții alergice. Totodată, utilizarea lor este limitată din cauza efectelor adverse severe. Din aceste considerente, ei se administrează doar în reacțiile alergice grave (șoc anafilactic), de gravitate medie (boala scrului, edem Quincke), și, de asemenea, în tratamentul maladiilor de etiologie alergică cu evoluție progresantă (colagenoze).

În tratamentul complex al stărilor alergice se folosesc preparatele terapiei simptomatice: adrenomimetice (epinefrină), bronhidilatatoare cu acțiune miotropă (aminofilină). Actualmente o atenție deosebită se acordă utilizării preparatelor, care stimulează sau inhibă (modulează) reacțiile imune ale organismului.

Cromologicatul de sodiu (*Cromolin sodic, Intal^R*). **Mecanismul de acțiune.** Blochează penetrarea ionilor de calciu în mastocite și stabilizează membrana mastocitelor, împiedicând degranularea lor. Nu manifestă acțiune antihistaminică față de histamina liberă. Inhalarea sistematică a preparatului previne accesele de astm bronșic. Intalul nu este eficient pe fundalul accesului de astm bronșic, deoarece nu influențează evoluția proceselor alergice după eliminarea mediatorilor alergiei. Se utilizează în tratamentul astmului bronșic (preponderent la persoanele tinere) în lipsa pneumosclerozei.

Ketotifenul (*Zaditen^R*) inhibă eliberarea histaminei și altor mediatori din mastocite, blocând concomitent H_1 -histaminoreceptorii. Se folosește în profilaxia crizelor de astm bronșic, bronșitelor alergice, rinitelor alergice, reacțiilor alergice cutanate.

16.2. Imunotropele

Preparatele imunotrope sunt substanțele medicamentoase capabile să stimuleze (imunostimulante), să inhibe (imunosupresoare) sau să moduleze funcțiile sistemului imun.

Clasificarea imunotropelor:

1. Imunostimulatorii

A) *Imunostimulatori specifici:*

1. **Preparate imunotrope cu reglare centrală a imunității:**
 - a) *Preparatele timusului:* timalina, T-activina, vilozenul;
 - b) *De origine medulospinală:* mielopidul;
 - c) *Preparatele splinei:* splenina.
2. **Vaccinuri, preparate de origine bacteriană, imunoglobuline:**
 - a) Vaccinul stafilococic, anatoxina stafilococică;
 - b) *Preparatele imunoglobulinei:* gama-globulina;
 - c) Pirogenalul, bronhomunalul, ribomunilul;
3. **Citokine – limfokine:** interferonul.

B) *Imunostimulatori nespecifiți:*

1. **Inductori ai interferonului:** levamizolul;
2. **Preparate metabolice:** nucleinatul de sodiu, metiluracilul;
3. **Preparate vitaminice;**
4. **Preparate din diverse grupe:** bendazolul (Dibazolul^R), histaglobulina, dipiridolul.

2. Imunomodulatoare

- a) **De origine vegetală:** eleuterococul, ginsengul, rodiola, echinacea purpurea (Immunal^R).
- b) **Preparate care conțin microelemente:** picăturile Bereș plus^R.
- c) **Enterosorbenți:** cărbune activat, enterosgelul.

3. Imunosupresoare

- a. **Preparate care deprimă stadiile precoce ale procesului imun:** glucocorticoizi, busulfan (Mielosan^R).
- b. **Preparate care acționează asupra proliferării și diferențierii celulare:** antagoniști ai bazelor purinice (mercaptopurină), pirimidinice (citarabină, fluorouracil, gemcitabină) și acidului folic (metotrexat); alcaloizii din vinca (vincristină, vinblastină).
- c. **Preparate cu acțiune integrală asupra ciclului proliferativ:** ciclofosamidă.

Interferonul este un preparat antiviral cu influență benefică asupra evoluției proceselor imune. Se utilizează în tratamentul hepatitei virale, mielomului, limfomului.

Timalina induce maturizarea și diferențierea predecesorilor celulelor-T. Activează celulele mature. Stimulează fagocitoza și imunitatea celulară. Intensifică procesele de regenerare și de hematopoieză (dereglate). Se administrează în tratamentul bolii actinice, maladiilor oncologice, septicemie.

Levamisolul (*Decaris^R*). **Mecanismul acțiunii imunostimulatoare** este determinat de influența asupra T-limfocitelor, care asigură imunitatea celulară. Nu modifică producția de anticorpi. Manifestă efect antiinflamator. Este eficient în tratamentul lupusului eritematos sistemic, artritei reumatoide, tumorilor. În cazul utilizării îndelungate pot surveni reacții alergice, inhibiția hematopoiezei, insomnie, cefalee, grețuri, vomă, diaree.

Bronhomunalul este un lizat din bacterii care provoacă de cele mai dese ori infecții ale tractului respirator (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Streptococcus aureus* ș.a.). Stimulează rezistența nespecifică a organismului (răspunsul imun celular și umoral) la infecțiile căilor respiratorii optimizând, astfel, consumul de antibiotice.

Immunalul reprezintă suc purificat din flori de *Echinacea purpurea* care conține alcamide, polizaharide, glicoproteide ș.a. Unele alcamide inhibă ciclooxigenaza și lipooxigenaza și manifestă efect antiinflamator. Polizaharidele stimulează fagocitoza, induc sinteza interferonului în macrofagi. Glicoproteidele stimulează limfocitele B, iar macrofagii secretă interleuchina I, interferoni ș.a. În ansamblu manifestă acțiune imunostimulantă: crește numărul de leucocite și de celule ale splinei, stimulează fagocitoza granulocitară, mărește temperatura corporală.

Indicații. Stimularea imunității nespecifice în cazurile repetate de răceală, profilaxia gripei, profilaxia imunodeficienței în tratamentul de durată cu antibiotice.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, tuberculoză, leucemie, scleroză multiplă, colagenoze, vârsta sub 1 an.

Efecte adverse. Reacții alergice. Dozele mari pot provoca greață, vomă, diaree, insomnie, irascibilitate.

Glucocorticoizii

Mecanismul acțiunii imunosupresive a glucocorticoizilor

Glucocorticoizii inhibă diverse etape ale imunogenezei:

1. Migrația celulelor tronculare (spinomedulare);
2. Migrația β -limfocitelor;
3. Interacțiunea T- și β - limfocitelor, care împiedică formarea imunoglobulinelor (anticorpilor).

Indicații. Tratamentul maladiilor imunopatologice și alergice, transplantarea organelor și țesuturilor.

Mercaptopurina este un antineoplazic din grupul antimetaboliților. Este un analog purinic al adeninei, hipoxantinei. Modifică sinteza nucleotidelor, inhibând sinteza ADN în celulele proliferative ale ciclului celular.

Efecte adverse. Anorexie, greață, vomă, anemie, hepatotoxicitate sau stază biliară, ulceratii gastrointestinale, diaree, leucopenie, infecții, trombocitopenie, hiperuricemie, nefrotoxicitate, cefalee, astenie.

Contraindicații. Mielodepresie, infecții bacteriene și virale, afecțiuni hepatice și renale, gută, hipersensibilitate la mercaptopurină.

Citarabina este un antimetabolit, antagonist al pirimidinelor. Inhibă ADN – polimeraza. Se utilizează în tratamentul leucemiilor.

Vincristina este un preparat antineoplazic cu efect imunosupresiv. Se conjugă cu proteinele sau conduce la cristalizarea lor, inhibă formarea microtubulilor fusului mitotic și stopează diviziunea celulelor în metafază. În concentrații mari afectează sinteza acizilor nucleici și a proteinelor.

Ciclofosfamida este un citostatic cu acțiune alchilantă. Acționează în celulele tumorale, în care, sub influența fosfamidazelor, se transformă, în substanță activă. Blochează întregul ciclu profilactic al celulelor. Selectivitatea acțiunii îi favorizează un efect mai moderat asupra eritropoiezei. Posedă proprietăți citolitice, antineoplazice și imunosupresive (inhibă proliferarea T-limfocitelor).

Tabelul 54

Preparate antialergice și imunotrope

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Dimedrol Dimedrolum	Pulbere Comprimate a câte 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,05 g; supozitoare a câte 0,005; 0,01 g. Fiole de 1 % - 1 l	Peroral câte 1 comp. de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 1 ml; Picături oftalmice 0,2 – 0,5% soluție.
2.	Diprazină Diprazinum	Pulbere Comprimate a câte 0,025 g. Drajeuri a câte 0,025 și 0,05 g. Fiole de 2,5% – 2 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 2 ml.
3.	Diazolin Diazolinum	Pulbere Drajeuri a câte 0,05 – 0,1g.	Peroral câte 1 drajeu de 3 ori în zi.
4.	Suprastin Suprastinum	Comprimate a câte 0,025 g. Fiole de 2 % – 1 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos.

Continuarea tabelului 54

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
5.	Fencarol Phencarolum	Comprimate a câte 0,025 g. Fiole de 2 % – 1 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi; intramuscular.
6.	Taveghil Taveghilum	Comprimate a câte 0,01 g. Fiole de 0,1 % – 2 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi; subcutanat, intramuscular, câte 2 ml 1-2 ori în zi.
7.	Cromolin sodic Cromolyn sodium	Capsule a câte 0,02 g în ambalaj a câte 30 bucăți	Inhalator câte o capsulă de 3-8 ori în zi.
8.	Levamisol Levamisolum	Comprimate a câte 0,15 și 0,05 g.	Peroral câte 1 comprimat 1 dată în zi.
9.	T – activin T – activinum	Flacoane de 0,01 % – 1 ml.	Subcutanat câte 1 ml 1 dată în zi.
10.	Timalin Thymalinum	Flacoane a câte 0,01 g.	Conținutul flaconului se dizolvă în 1-2 ml de soluție de clorură de sodiu de 0,9% câte 0,01 – 0,03 g/zi 5-20 zile.

SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE, ANTIMICOTICE, ANTIVIRALE ȘI ANTIPARAZITARE

Capitolul XVII. ANTISEPTICELE ȘI DEZINFECTANTELE

Circa 40-50% de maladiile umane sunt provocate de agenți patogeni vii. Sunt cunoscuți mai mult de 1000 de astfel de agenți patogeni: bacterii, spirochete, rickettsii, fungi, protozoare, virusuri, helminți etc. În tratamentul infecțiilor generate de germenii patogeni se utilizează preparate antimicrobiene și antiparazitare.

Clasificarea preparatelor medicamentoase cu proprietăți antimicrobiene:

1. Antiseptice și dezinfectante.
2. Chimioterapice.

Preparatele antiseptice (grec. *anti* – împotriva și *septicus* – ce provoacă putrefacție) rețin creșterea și dezvoltarea agenților patogeni ai maladiilor infecțioase. Aceste preparate se utilizează preponderent topic (pe tegumente, mucoase, suprafața plăgii) și nu trebuie să lizeze țesuturile sau să atenueze procesul regenerării.

Preparatele dezinfectante (*des* – negație, *infecere* – înlăturarea infecției) sunt substanțele medicamentoase utilizate pentru distrugerea agenților patogeni ai maladiilor infecțioase în mediul ambiant. Cu aceste preparate se prelucrează locuințele, mobila, hainele, lenjeria, mijloacele de transport, obiectele de uz casnic etc. Substanțele dezinfectante trebuie să exercite efect bactericid, manifestând acțiune antimicrobiană marcată, să fie inofensive pentru oameni și animale, nu trebuie să lezeze obiectele supuse dezinfectării.

Preparatele chimioterapice prezintă substanțe medicamentoase care inhibă creșterea și multiplicarea sau care provoacă nimicirea anumitor agenți patogeni în interiorul organismului. Preparatele menționate stopează dezvoltarea și multiplicarea germenilor patogeni ai bolilor infecțioase și invaziilor, inhibă proliferarea celulelor nediferențiate maligne ale organismului sau lezează ireversibil aceste celule. Preparatele nu trebuie să dăuneze organismului uman și animal.

Utilizarea vastă a preparatelor antiseptice și dezinfectante are o importanță majoră în tratamentul și profilaxia complicațiilor traumatice și maladiilor infecțioase. Substanțele antimicrobiene, în funcție de concentrația lor și de un șir de alte circumstanțe, pot exercita acțiune bactericidă și bacteriostatică.

Acțiunea bactericidă este proprietatea preparatului de a nimici microorganismele. **Acțiunea bacteriostatică** este proprietatea preparatului de a se implica în procesele metabolice ale agentului patogen, de a deregla creșterea și multiplicarea lui. Unele preparate bacteriostatice, o dată cu mărirea concentrației, capătă proprietăți bactericide.

Antisepticele și dezinfectantele trebuie să corespundă următoarelor cerințe: spectru larg de acțiune antimicrobiană, activitate suficientă, inclusiv și în prezența substanțelor biologic active. Preparatele nu trebuie să exercite acțiune anestezică locală, alergică și toxică asupra macroorganismului, ci să posede stabilitate chimică și să fie accesibile pentru utilizare vastă. Dezinfectantele nu trebuie să deterioreze obiectele supuse prelucrării.

Clasificarea antisepticelor și dezinfectantelor:

1. **Compuși neorganici:** agenți oxidanți, halogeni, acizi, baze, sărurile metalelor grele.
2. **Compuși organici:**
 - *ai șirului aromatic* – coloranți, fenoli, derivații nitrofuranului;
 - *ai șirului alifatic* – aldehide, alcool etilic, formaldehidă;
 - *substanțe superficial active* – detergenți.
3. **Antibiotice pentru uz extern:** gramicidină, novoimanină, mirastimină.

Agenții oxidanți

Agenții oxidanți acționează prin generarea de oxigen atomic (O), capabil să altereze o serie de proteine citoplasmice sau enzime, cu efect bactericid sau bacteriostatic. Reprezentanții acestui grup sunt: peroxidul de hidrogen și permanganatul de potasiu.

Peroxidul de hidrogen (H₂O₂) sub formă de soluție de 2,7 – 3,3%, denumită și apă oxigenată, este larg folosit pentru antisepsia plăgilor și mucoaselor. La concentrații mai mari posedă efect iritant. La aplicarea pe țesuturi, în prezența proteinelor, peroxidul de hidrogen se scindează sub influența catalazei cu formarea de oxigen molecular. Ultimul contribuie la curățarea mecanică a plăgilor.



Acțiunea antimicrobiană este slabă, de tip bacteriostatic. Posedă și efect hemo-static local, când sunt interesate vasele de calibru mic.

Permanganatul de potasiu prezintă cristale de culoare mov, solubile în apă. Exerciță acțiune antiseptică mai pronunțată, decât peroxidul de hidrogen, însă de scurtă durată. În mediul lichid se scindează în bioxid de mangan și oxigen atomic.



Ultimul exercită acțiune antiseptică. Se utilizează pentru prelucrarea plăgilor, suprafețelor de arsură, spălătură gastrică în caz de intoxicații, gargarizare, spălătură vaginală.

Halogenii

Clorul și iodul posedă activitate antimicrobiană marcată. În calitate de preparate dezinfectante și antiseptice, se folosesc preparatele de clor și iod, în practica stomatologică se întrebuințează preparatele de fluor.

Mecanismul de acțiune. Preparatele de clor în soluțiile hidrice disociază în clor activ și acid hipocloros. Clorul activ substituie atomii de hidrogen de la atomul azotului proteinelor (CO-NH-CONCl), provocând denaturarea lor cu moartea ulterioară a celulelor microbiene. Acidul hipocloros se scindează cu formarea de oxigen atomic, care oxidează enzimele microorganismelor, acționând funest asupra bacteriilor, virusurilor și protozoarelor.

Clorhexidina prezintă un compus biclorat, derivat al biguanidei. Este un produs antiseptic cu acțiune locală marcată și spectru larg de acțiune antimicrobiană. Sunt sensibili față de acest antiseptic bacteriile Gram (+) și Gram (-), trihomonadele, gonococii, treponemele. Virusurile și sporii sunt insensibili. Se întrebuințează pentru prelucrarea câmpului operator, mâinilor chirurgului, plăgilor, vezicii urinare și pentru profilaxia maladiilor venerice. Nu se admite asocierea clorhexidinei cu preparatele ce conțin iod.

Hipocloritul de calciu (var cloros) este un compus neorganic, care poate pune în libertate clorul activ, în scopul dezinfecției externe. Preparatul constă din amestec de hipoclorură de calciu, clorură de calciu și hidroxid de calciu. Posedă activitate marcată, însă de durată scurtă.

Compușii organici ai clorului – **cloramina** și **halazonul** (*Pantocid^R*) – mai greu pun în libertate clorul, sunt mai puțin activi și acționează timp îndelungat. Cloramina conține 25 – 29% de clor activ și sub formă de soluție de 0,25 – 0,5% se utilizează în tratamentul plăgilor infectate, de 0,5–1% – pentru prelucrarea antiseptică a mâinilor, de 3–5% – pentru dezinfectarea obiectelor de îngrijire a bolnavilor, încăperilor, podelelor, pentru sterilizarea mănușilor de cauciuc, instrumentariului nemetalic etc. Posedă proprietăți deodorizante și spermatocide.

Halazonul (*Pantocid^R*) este un compus organic cu miros slab de clor. Se livrează în comprimate (0,003 g de clor activ) și se utilizează pentru prelucrarea aseptică a mâinilor și dezinfectarea apei (1-2 comprimate la 0,5 – 1,5 litri de apă în decurs de 15 minute).

Preparatele de iod

În calitate de antiseptice se folosesc două grupe de preparate de iod: care conțin iodul elementar (soluția alcoolică de iod, soluția Lugol) și substanțele organice, care disociază în iod elementar (*iodoform, iodinol, iodasept*).

Mecanismul de acțiune al preparatelor de iod. Exercițând acțiune astringentă asupra țesuturilor, tegumentelor, împiedică pătrunderea microorganismelor în interiorul organismului, iar interacționând cu aminogrupările moleculelor microorganismelor provoacă denaturarea proteinelor și peirea microorganismelor.

Soluția alcoolică de iod de 5 și 10% se aplică topic în calitate de antiseptic pentru prelucrarea câmpului operator, suprafeței plăgii, în caz de furunculoză, micoze cutanate (10%). Manifestă acțiune iritantă și revulsivă în tratamentul miozitelor și nevralgiilor. Se folosește și pentru profilaxia aterosclerozei, în caz de hipertireoză, procese inflamatorii cronice ale căilor respiratorii etc.

Soluția Lugol – asocierea soluției de iod cu soluția hidrică de iodură de potasiu. Se utilizează pentru badijonarea faringelui și laringelui.

Iodoformul – compusul organic al iodului, practic insolubil în apă. Se utilizează pentru tratamentul plăgilor infectate, ulcerelor sub formă de unguente și paste.

Iodaseptul (autori E. Diug, O. Diug) este un preparat antiseptic în care iodul este conjugat cu polividona, ceea ce contribuie la prelungirea duratei de acțiune a iodului. Dimetilsulfoxidul din componența preparatului exercită acțiune analgezică și antimicrobiană. Etanolul potențează acțiunea antiseptică a preparatului. Se utilizează topic în tratamentul piodermiei, herpesului viral; pentru prelucrarea aseptică a pielii, a câmpului operator, prelucrarea plăgilor, combustiilor, decubitusurilor; în infecțiile otorinolaringologice sub formă de gargarisme, în infecțiile cavității bucale și în practica ginecologică.

Acizii și bazele

Acizii și bazele slabe organice și neorganice pătrund în interiorul microorganismelor sub formă de molecule nedisociate. Disociind, denaturează proteinele intracelulare, reținând astfel creșterea și multiplicarea microorganismelor și provoacă moartea lor.

Acidul salicilic. În calitate de preparat antiseptic, revulsiv, iritant, cheratolitic și cheratoplastic se utilizează extern sub formă de pudră (2–5%), unguente și paste (1–10%), soluție alcoolică (1–2%).

Acidul benzoic. Se utilizează în calitate de preparat fungicid și antimicrobian (1–10%).

Acidul boric. Se livrează sub formă de soluție hidrică de 0,5–4% pentru gargarism, spălătura ochilor, pentru prelucrarea pielii în caz de piodermii, eczemă,

intertrigo (dermatită intertriginoasă), sub formă de unguente și paste de 5 – 10% în dermatologie.

Bazele slabe (hidrocarbon de sodiu, tetraborat de sodiu) provoacă sedimentarea proteinelor în celulele microbiene. Preparatele enumerate se utilizează sub formă de soluție hidrică de 0,5 – 2% pentru gargarism, badijonări și spălături. În chirurgie se folosește soluția hidrică de amoniac pentru prelucrarea mâinilor chirurgului, aceasta manifestând acțiune antiseptică și dezinfectantă.

Metalele grele

Mecanismul de acțiune. Cationii sărurilor metalelor, reacționând cu citoplasma microbilor și țesuturilor organismului, formează albuminați și acid liber cu denaturarea proteinelor. Totodată, sedimentează proteinele și blochează grupările sulfhidrice ale sistemelor enzimactice ale protoplasmei bacteriilor. În concentrații mici provoacă tensiunea superficială (helificație) a protoplasmei celulare și posedă acțiune astringentă (bacteriostatică). Mărirea concentrației contribuie la lezarea țesuturilor până la necroză – acțiune cauterizantă (bactericidă).

Compușii de mercur

În practica medicală se utilizează **sulfura de mercur**, care se aplică pe piele în caz de infecții parazitare cutanate și pediculoză. **Mercurul galben** sub formă de unguent se prescrie în tratamentul blefaritelor și conjunctivitelor.

Preparatele de mercur au o toxicitate marcată și pot genera atât intoxicații acute, cât și cronice. Unul din cei mai toxici compuși este **diclorura de mercur** (*Sulema^R*), care are un grad înalt de disociere și un spectru larg de acțiune antimicrobiană. Totodată, în prezența proteinelor (puroi) activitatea antiseptică scade vădit. Se livrează sub formă de comprimate a câte 0,5 și 1 g care se dizolvă în 0,5 l sau 1 l de apă și se utilizează exclusiv pentru dezinfectarea obiectelor de uz casnic. Antidotul principal în caz de intoxicație acută cu săruri ale metalelor grele (inclusiv cu compușii de mercur) este **Unitiolul** – donator de grupări – SH (restabilește activitatea enzimelor tiolice) și complexoni – **Tetacin-calcium**, **Trilon – B** (sarea bisodică EDTA), care formează cu metalele grele și sărurile lor complecși hidrosolubili. Ultimii se elimină rapid din organism.

Compușii de argint

Posedă proprietatea de a denatura proteinele, manifestând acțiune bactericidă față de microorganisme. În concentrații mici exercită acțiune astringentă și antiinflamatorie asupra țesuturilor organismului, iar în doze mari – cauterizantă.

Nitratul de argint se prescrie sub formă de soluție hidrică de 2–10%, unguent de 1–2% în tratamentul eroziilor, ulcerelor, granulațiilor multiple, în practica oftalmologică – pentru profilaxia blenoragiei la nou-născuți (soluție de 2%) și, de asemenea, sub formă de creion cu nitrat de argint pentru cauterizare. Acțiune antiseptică, astringentă și antiinflamatorie posedă soluțiile coloidale de argint – **protargolul** (proteinat de argint) și **colargolul** (argint coloidal). Se utilizează sub formă de soluție de 1–3% pentru spălătura vezicii urinare, în tratamentul cistitelor, uretritelor și conjunctivitelor, rinitelor.

Preparatele de cupru și de zinc

În cazul utilizării locale, în dependență de concentrație, exercită acțiune astringentă, iritantă și cauterizantă, iar la administrarea orală generează vomă.

Sulfatul de cupru, în calitate de preparat antiseptic și astringent (sub formă de soluție de 0,25%), se utilizează în maladiile oftalmice, pentru spălături în uretrite și vaginite, în caz de arsură a pielii cu fosfor sau în calitate de antidot în intoxicații cu fosfor.

Sulfatul de zinc exercită acțiune bacteriostatică. De rând cu utilizările terapeutice caracteristice sulfatului de cupru, se indică în tratamentul fistulelor și ulcerelor gastrice.

Oxidul de zinc se livrează sub formă de unguente, paste, pudre de 10–20%. Se folosește în tratamentul maladiilor cutanate.

Nitratul de bismut ocupă o poziție de mijloc printre preparatele antiseptice și dezinfectante. Preparatele coloidale ale nitratului de bismut (*De-Nol[®]*) se folosesc în tratamentul ulcerului gastroduodenal (posedă acțiune antimicrobiană și față de *Helicobacter pylori*).

Compușii șirului aromatic

Din această grupă de preparate antiseptice și dezinfectante fac parte produsele care au în structura lor inelul benzoic. Primul preparat din această grupă a fost **fenolul** (*acidul carbolic*). La compușii aromatici se referă, de asemenea, *rezorcina*, *tricrezolul*, *vagotilul*.

Mecanismul de acțiune. Datorită lipofilității, penetrează membrana celulară a bacteriilor, denaturează proteina lor citoplasmatică, contribuind astfel la nimicirea lor. În același timp, activitatea antimicrobiană a fenolului este determinată de acțiunea deprimantă asupra enzimelor, îndeosebi a dehidrogenazei. Soluția de fenol de 3–5% posedă activitate bactericidă marcată față de formele vegetative ale microorganismelor. Uleiul, alcoolul, bazele reduc proprietățile bactericide ale fenolului.

Efecte adverse. Acțiunea bactericidă exprimată, îmbinată cu toxicitatea înaltă a fenolului, limitează utilizarea lui în calitate de antiseptic.

Indicații. Dezinfecția și conservarea unor preparate medicamentoase.

Crezoli (*metilfenoli*) sunt de trei ori mai activi decât fenolul. Combinația fenolului și tricrezolului – **ferezolul** – se folosește pentru combaterea papiloamelor, verucilor, calosurilor uscate și condiloamelor acuminat.

Vagotilul (soluție apoasă de 36% de acid polimetilen-meta-crezol-sulfuric) exercită acțiune bactericidă și trihomonacidă și se utilizează topic în tratamentul eroziunilor colului uterin și ale vaginului, inflamația uretrei, vaginului și colului uterin.

Rezorcinul, sub formă de soluții apoase și alcoolice de 2-5%, unguente și paste de 5-10-20%, se prescrie în dermatologie (eczemă, prurit, seboree, afecțiuni micotice).

În calitate de preparat dezinfectant se folosește **gudronul**. Se obține prin distilarea uscată a lemnului de mesteacăn sau pin. Gudronul conține fenoli, crezoli, gudron și alți compuși aromatici. Concomitent cu efectul antimicrobian, gudronul posedă acțiune insecticidă, anestezică locală și, de asemenea, keratoplastică și keratolitică. Gudronul intră în componența unguentului Vișnevski și Wilkinson. Se aplică extern sub formă de unguente de 20-30%, linimente în tratamentul eczemei, scabiei, micozelor cutanate etc.

Ihtiolul este obținut prin distilarea uscată a unor forme de calcar șistos, care conțin reziduuri petrificate de pește. Din componența lui fac parte compuși aromatici, hidroaromatici și sulf. Este bine absorbit de tegumente, cauzând iritație neînsemnată cu atenuarea ulterioară a sensibilității algice a pielii. Ihtiolul se indică în procesele inflamatorii ginecologice și dermatologice sub formă de supozitorii vaginale a câte 0,2 – 0,3 g și unguente și paste de 10-30%.

Derivații nitrofuranului

Structura chimică a preparatelor antimicrobiene din acest grup se caracterizează prin prezența nitrogrupării ($-NO_2$) în nucleul furanic. La derivații nitrofuranului se referă: nitrofuralul (Furacilină^R), furazolidonul, nitrofurantoina (Furadonină^R), furazidina (Furagină^R).

Mecanismul de acțiune. Restabilirea nitrogrupării în aminogrupă și, de asemenea, deteriorarea unui șir de sisteme enzimactice ale microorganismelor, inhibă respirația celulară, împiedică transferul electronilor de la enzimele flavinice la citocrom, ceea ce contribuie la dereglarea creșterii și multiplicării microbilor.

Derivații nitrofuranului posedă un spectru larg de acțiune antimicrobiană. Față de ei sunt sensibile bacteriile gram-pozitive și gram-negative, virusurile, protozoarele, fungiile. Rezistența microorganismelor față de derivații nitrofuranului se dezvoltă lent. De aceea, acest grup de preparate se utilizează în maladiile infecțioase, provocate de agenți patogeni rezistenți față de antibiotice și sulfanilamide.

Furacilina^R se utilizează extern sub formă de soluții apoase și alcoolice (0,01%), unguente (0,2%) pentru spălătura plăgilor, mucoaselor, cavităților și per oral sub formă de comprimate a câte 0,1 g.

Furazolidonul se aplică local sub formă de soluție (1:25000) pentru irigații în caz de combustii, infectarea plăgilor și, de asemenea, se administrează oral sub formă de comprimate a câte 0,05 și 0,1g (activitate antitrihomonadică și antilamblică).

Coloranții

Acest grup de preparate cu structură chimică diversă sunt preponderent active față de microflora gram-pozitivă. Coloranții ocupă un loc intermediar între preparatele antiseptice și chimioterapice.

Mecanismul de acțiune. Cationii coloranților substituie hidrogenul din compuși necesari pentru activitatea vitală a microorganismelor. În plus, coloranții formează complecși nedisociabili cu grupările acide ale mediatorilor și aminoacizilor, ceea ce dereglează metabolismul substanțelor, determinând peirea microorganismelor. Manifestă acțiune bacteriostatică.

Verde de briliant este un antiseptic foarte activ și acționează relativ repede. Preparatul influențează nefast asupra stafilococului auriu în mediul apos. Sub formă de soluție apoasă sau alcoolică de 1-2% se folosește în tratamentul piodermiilor, blefaritei, cheilitei, combustiiilor. Activitatea antimicrobiană a preparatului crește în mediul alcalin, însă scade în prezența substanțelor organice (ser).

La derivații acridinei se referă **lactatul de etacridină** (*Rivanol[®]*). Activitatea lui antimicrobiană este preponderent marcată față de streptococi, nu se modifică în prezența proteinelor. Este puțin toxic, nu irită țesuturile la aplicarea topică, activitatea lui crește în mediul alcalin. Se utilizează sub formă de soluție de 0,1-0,25% în tratamentul maladiilor inflamatorii ale mucoaselor. Lactatul de etacridină se întrebuințează, de asemenea, în chirurgie, ginecologie, urologie, oftalmologie.

Albastrul de metilen este mai puțin activ decât ceilalți coloranți, activitatea lui antimicrobiană se reduce în prezența proteinelor. Preparatul este un acceptor și donator al hidrogenului în organism și posedă proprietăți de oxido-reducere, ceea ce argumentează utilizarea lui în tratamentul unor intoxicații în calitate de antidot. Astfel, în intoxicația cu cianuri se administrează intravenos 50-100 ml soluție apoasă de 1% sau soluție de glucoză de 25% (cromosmon). Concentrațiile înalte de preparat transformă hemoglobina în methemoglobină. Albastrul de metilen se indică, de asemenea, în intoxicațiile cu nitrați și amoniac. Soluțiile lui de 0,5-2% se utilizează în tratamentul stomatitei aftoase, combustiiilor și în alte procese inflamatorii ale tegumentelor și mucoaselor.

Alcoolii

În practica medicală se utilizează alcoolul etilic în calitate de substanță medicamentoasă cu acțiune antiseptică, iritantă, cauterizantă, de solvent și substanță extractivă.

Mecanismul de acțiune. Activitatea antimicrobiană este determinată de proprietatea alcoolului etilic de a deshidrata țesuturile și de a denatura proteinele germenilor patogeni. Cea mai pronunțată activitate antimicrobiană este caracteristică alcoolului etilic de 70%. Concentrațiile alcoolului etilic cuprinse între 80-90% în mediul proteic formează cheaguri, în interiorul cărora pot să fie viabile bacteriile vii. Alcoolul etilic de 70% nu provoacă coagularea proteinelor și pătrunde în profunzimea țesuturilor. Se folosește pentru prelucrarea aseptică a mâinilor, câmpului operator, iar în industria chimico-farmaceutică – în calitate de extractor lichid pentru prepararea tincturilor, extractelor, preparatelor antiseptice. Pentru sterilizarea instrumentariului chirurgical se utilizează alcool etilic de 90-96%, iar soluția de 95% – pentru prelucrarea țesuturilor dure ale dinților.

Aldehidele

Aldehida formică (formaldehida) este un gaz incolor cu miros pronunțat, bine solubil în apă. În practica medicală se folosește soluția apoasă de 40% cu miros asfixiant, denumită **Formalină^R**. Pentru preîntâmpinarea polimerizării și inactivării, în soluția de formalină se adaugă acid formic și alcool metilic. Formalina posedă activitate antimicrobiană marcată, influențează nefast nu numai asupra formelor vegetative, dar și sporulate ale bacteriilor.

Mecanismul de acțiune. Fiind lipofilă, formaldehida pătrunde în celula microbiană, formează complecși cu aminogrupele proteinelor acesteia, provocând denaturarea lor, ceea ce duce la distrugerea citoplasmei și pieirea celulei. Formaldehida posedă acțiune iritantă, astringentă, tanantă și dezinfectantă. Capacitatea preparatului de a absorbi apa de pe straturile superficiale ale celulelor contribuie la îndurarea și uscarea pielii. Această proprietate este utilizată în tratamentul transpirației abundente a pielii. În acest scop se folosește soluția de formalină de 3-5% (preparatul oficial – **Formidon^R**). Formaldehida se utilizează pentru dezinfectarea încăperilor, instrumentelor (soluție de 0,5-1%) și pentru prelucrarea mâinilor. În cazurile de la urmă se folosește și soluția saponată a formaldehidei – **Lizoformul^R**.

În practica stomatologică, formalina este întrebuințată pentru dezinfectarea canalului radicular, necrotizarea pulpei și pentru prepararea pastelor mumifiante (**Rezorcin-formalinică^R**, **Rezorform^R**, **Foredent^R**).

Detergenții

Reprezentanții acestei grupe sunt tensioactivi și posedă proprietăți bactericide și emulgante. După structura chimică, majoritatea sunt baze amoniacale cuaternare.

Mecanismul de acțiune al detergenților este determinat de capacitatea lor de a se adsorbi pe suprafața microorganismelor, reducând tensiunea superficială a membranelor celulare și provocând eliminarea substanțelor biologice active în mediul

ambient („șoc osmotic”). Detergenții cationici sunt întrebuițați pentru prelucrarea mâinilor personalului medical înainte de intervenție chirurgicală și pentru pregătirea câmpului operator, sterilizarea mănușilor de cauciuc și instrumentariului chirurgical (degmicid, cerigel, rocal). În practica stomatologică, detergenții superficiali se utilizează pentru prelucrarea mucoasei cavității bucale în cadrul proceselor inflamatorii și, de asemenea, pentru spălarea cavităților carioase și a canalelor radiculare, dezinfectarea materialelor și instrumentelor.

Etoniul – compus biscuaternar de amoniac. Preparatul exercită acțiune bactericidă și bacteriostatică, anestezică locală, stimulează regenerarea plăgilor. Se utilizează sub formă de soluție de 0,5–1% și pastă de 7% în chirurgie, stomatologie, obstetrică și ginecologie.

Mirastimina. Exerciță acțiune antibacteriană asupra microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, posedă acțiune antimicotică față de *Aspergillus*, *Candida* etc. Reduce rezistența bacteriilor față de antibiotice. Activează procesele de regenerare.

Indicații. Se indică în tratamentul combustiilor, plăgilor infectate, piodermiilor, candidomicozelor tegumentelor și mucoaselor, profilaxia maladiilor sexual transmisibile.

Tabelul 55

Preparate antiseptice și dezinfectante

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Soluție de peroxid de hidrogen diluată Sol. Hydrogenii peroxydi dilutae	Soluție oficială (3%)	Extern. Pentru gargare câte 1 lingură de masă la 200 ml apă.
2.	Soluție de peroxid de hidrogen concentrată Sol. Hydrogenii peroxydi concenrata	Soluție oficială (27,5-31%)	Extern (pentru depigmentare)
3.	Permanganat de potasiu Kalii permanganas	Pulbere. Soluție a câte 0,01-0,1-0,5-2 – de 5%	Pentru spălături și gargare
4.	Clorhexidină Chlorhexidinum	Flacoane sol. de 20% – câte 0,5; 3 și 5 l	Se aplică topic în calitate de dezinfectant și antiseptic
5.	Cloramină Chloraminum	Pulbere Soluție de 0,5-2%	Pentru prelucrarea mâinilor
6.	Soluție alcoolică de iod Sol. Iodi spirituosae	Fiole de 5% 1 ml. Flacoane a câte 10 ml și 15ml	Pentru gargare și badijonarea pielii

1	2	3	4
7.	Acid boric Acidum boricum	Pulbere. Soluție de 2-4% Ung. de 5-10%	Pentru gargare și badijonarea pielii
8.	Unguent de mercur galben Hydrargyri oxydum flavum	Unguent oficial (2%)	Unguent oftalmic
9.	Nitrat de argint Argenti nitras	Soluție de 1-2-0,05%	Picături oftalmice
10.	Sulfat de cupru Cupri sulfos	Pulbere. Soluție de 0,25-1%	Picături oftalmice 1% pentru prelucrarea pielii
11.	Sulfat de zinc Zinci sulfas	Sol. de 0,25 – 0,5%	Picături oftalmice
12.	Oxid de zinc Zinci oxydum	Unguent oficial (10%)	Extern
13.	Furazolidon Furazolidonum	Comprimate a câte 0,05 și 0,1g. Sol. apoasă, alcoolică 1-2%	Peroral câte 0,1 de 2 ori în zi
14.	Verde de briliant Viride nitens	Flacoane a câte 15 ml și 20 ml	Pentru prelucrarea pielii
15.	Albastru de metilenă Methylenum coeruleum	Soluție de 1% - 20 și 50 ml	De administrat câte 50 ml. Pentru prelucrarea pielii
16.	Alcool etilic Spiritus aethylicus	70% – 96%	Pentru prelucrarea pielii și instrumentelor
17.	Etoniu Aethonium	Soluție de 0,02%-1%. Unguent de 0,5-2%. Pastă de 7%	Pentru prelucrarea pielii. Pentru plombarea canalelor dentare
18.	Cerigel Cerigelum	Flacoane a câte 400 ml	Pentru prelucrarea pielii
19.	Formaldehidă Formaldehydum	Alc. de 1%-50 și 100 ml.	Pentru prelucrarea instrumentelor
20.	Miramistină Myramistinum	Unguent de 0,5%	Pentru tratamentul plăgilor infectate

Capitolul XVIII. ANTIBIOTICELE

18.1. Particularitățile generale și clasificarea antibioticelor

Antibioticele sunt substanțe chimice de origine biologică produse de diverse specii de microorganisme (bacterii, fungi, actinomicete), semi- sau sintetice, care posedă proprietăți bacteriostatice sau bactericide. Se folosesc în tratamentul maladiilor infecțioase, parazitare și a unor afecțiuni oncologice. De regulă, antibioticele acționează asupra celulei bacteriene prin mecanisme specifice, fiind păstrată viabilitatea celulelor gazdă.

Spre deosebire de substanțele medicamentoase cu acțiune farmacologică reglatorie asupra proceselor biochimic-fiziologice ale macroorganismelor, pentru antibiotice sunt inerente unele particularități:

1. Punctul-țintă de acțiune al antibioticelor este situat nu în țesuturile umane (sau animale), ci în celula microorganismului;
2. Activitatea antibioticelor nu este stabilă, ea diminuând la administrarea lor îndelungată din cauza rezistenței dobândite;
3. Microorganismele, care au devenit rezistente la antibiotice, prezintă pericol nu numai pentru pacienții, purtători ale acestora, dar și pentru multe alte persoane îndepărtate în timp și spațiu;
4. Pentru multe substanțe antimicrobiene este caracteristic „efectul post-antibiotic”. Antibioticele își exercită efectul specific și după ce concentrația plasmatică a scăzut sub concentrația minimă inhibitorie (eritromicina etc.). În prezent se aplică câteva principii de clasificare ale antibioticelor.

1. După structura chimică:

1. **Antibiotice β -lactamice** (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemele, monobactamele). În structura lor conțin un inel β -lactamic.
2. **Aminoglicozidele** (streptomicina, gentamicina, amikacina, tobramicina). Conțin molecule de aminozaharide.
3. **Glicopeptidele** (vancomicina, teicoplanina) - produse organice compuse din glucide și peptide.
4. **Tetraciclinele** (tetraciclina, doxiciclina clorhidrat, oxitetraciclina etc.). Structura de bază o constituie un șir din patru inele condensate a câte șase catene.

5. **Macrolidele** (eritromicina, oleandomicina, djozamicina, midecamicina etc.).

O parte componentă a structurii lor o constituie un inel lactonic macrociclic.

Azalidele – *azitromicina* (*Sumamed^R*), spre deosebire de macrolide, conține un inel nu cu 14, dar ci 15 monoame cu heteroatomi de azot și oxigen.

6. **Polimixinele** (polimixina B și polimixina M) sunt produse din bacteriile de sol în structura cărora intră reziduuri de polipeptide.

7. **Chinolonele** (acidul nalidixic, acidul oxolinic, acidul pipemidinic).

Fluorchinolonele (norfloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină etc.) prezintă derivați ai chinolonei.

8. **Lincosamidele** (lincomicina, clindamicina). Lincomicina este un antibiotic natural produs de *Streptomyces lincolnensis*, iar clindamicina – un analog semisintetic al lincomicinei (7-clordezoxid).

9. **Derivați ai dioxiaminofenilpropanului** (cloramfenicolul (*Levomicetină^R*)).

10. **Antibiotice din diverse grupe** (fuzidina, rifampicina, fosfomicina) etc.

II. *Conform mecanismului de acțiune*

(după S. M. Drogozov, 2000):

A) **Bactericide** – provoacă peirea microorganismelor în urma interacțiunii cu ele (efect letal).

1. *Inhibitorii sintezei componentelor membranei celulare*: beta-lactaminele, glicopeptidele, fosfomicina;

2. *Compuși care afectează funcțiile membranei citoplasmatică*: polimixinele, gramicidina, cicloserina;

3. *Inhibitorii sintezei proteinelor și inhibitorii ADN-hidrazelor bacteriilor*: azalidele, aminoglicozidele, rifampicinele.

B) **Bacteriostatice** – antibioticele care stopează multiplicarea microorganismelor:

4. *Compușii care afectează funcția ribozomilor bacterieni cu inhibarea sintezei proteinelor și acizilor nucleici*: cloramfenicolul, macrolidele, lincosamidele, fuzidina, tetraciclina etc.

18.2. Penicilinele

Antibioticele din acest grup se formează în culturile ciupercilor de mușcăi *Penicillium*. După structura chimică sunt acizii monobazici ce conțin inele β-lactamic și tiazolidinic.

Penicilinele posedă un șir de particularități: a) *acțiune bactericidă marcată*; b) *toxicitate redusă*; c) *biodisponibilitate înaltă la administrarea pe diferite căi*; d) *latitudine terapeutică largă*; e) *sunt relativ ușine și accesibile*; f) *alergie încrucișată între peniciline și, parțial, cu cefalosporinele* (după S. M. Drogozov, 2000).

Clasificarea penicilinelor:

I. Peniciline biosintetice (naturale):

1. *Cu acțiune de scurtă durată:* benzilpenicilina – sărurile de sodiu și potasiu; fenoxipenicilina;
2. *Cu acțiune prolongată (depo-preparate):* bicilina-1 (benzilpenicilina-benzatin), bicilina-5, fenoxibenzilpenicilina-benzatin (Ospen-750^R), benzilpenicilina-novocaină.

II. Peniciline semisintetice:

1. *Antistafilococice* (rezistente față de beta-lactamaze): oxacilina, cloxacilina;
2. *Cu spectru larg de acțiune:* ampicilina, amoxicilina, penameciclina (Maripen^R). Antibioticele din acest subgrup sunt acidorezistente;
3. *Peniciline antipseudomonas* (inclusiv Bacilul piocianic): carbenicilina, azlocilina, mezlocilina, tircacilina, piperacilina;
4. *Peniciline semisintetice asociate:* ampicilina + sulbactamul (Unazină^R), amoxicilina + acidul clavulanic (Amoxiclav^R), ampicilina + oxacilina (Ampiox^R) și altele.

PENICILINELE BIOSINTETICE (NATURALE)

Mecanismul acțiunii tuturor penicilinelor este comun. Ele inhibă activitatea enzimelor care asigură la etapa finală sinteza biopolimerului *peptidoglicanului*, componentului de bază al peretelui celular al microorganismelor, ceea ce conduce la peirea lor (efect bactericid). Întrucât peptidoglicanul și enzimele-țintă pentru peniciline nu sunt prezente în celulele-gazdă, penicilinele practic nu posedă toxicitate pentru macroorganisme.

Din penicilinele biosintetice (naturale) în practica medicală mai frecvent se întrebuințează sărurile de sodiu, potasiu, monohidrat ale novocainei și dibenzetilenaminei.

Farmacocinetica. Benzilpenicilinele practic nu se absorb din tractul gastro-intestinal din cauza inactivării lor în mediul acid al stomacului și sub influența beta-lactamazelor microflorei intestinale. Pot fi administrate intramuscular, unele intravenos sau subarahnoidal. Parametrii farmacocinetici (timpul apariției concentrației maxime în sânge, durata acțiunii, frecvența administrărilor etc.) depind de particularitățile chimico-farmaceutice ale fiecărui antibiotic.

Farmacodinamia. La acțiunea benzilpenicilinelor sunt sensibile bacteriile aerobe și anaerobe, inclusiv Gram (+) – streptococi, pneumococi, enterococi, clostridiile gangrenei gazoase, tetanosului, botulismului, agentul cauzal al difteriei, agenții listeriozei; Gram (-) – gonococi, meningococi, actinomicete, agenții patogeni ai sifilisului.

Indicații pentru administrare. Benzilpenicilinele sunt utilizate în tratamentul afecțiunilor induse de germenii sensibili: pneumonii, plăgi purulente, angine, pleurizii, peritonite, otite, sifilis, gonoree, meningită etc.

Efectele adverse pot fi clasificate în *sistemice* și *locale*. Deși penicilinele biosintetice sunt compuși cu o toxicitate foarte redusă, se pot produce o serie de efecte adverse, dintre care unele cu risc vital, impunând fie prevenirea lor, fie intervenție terapeutică energetică pentru amendarea lor.

Dintre efectele adverse *sistemice* grave menționăm: șoc anafilactic cu risc vital, convulsii, anemie hemolitică, reacție Jarisch-Herxheimer (febră, rigiditate, mialgie etc.) care poate apărea la 2-8 ore de la debutul tratamentului cu penicilină în sifilis. Cauza fenomenului este liza masivă de treponeme la administrarea de benzilpenicilină. Reacția poate fi preventivă prin administrare inițială de corticoizi. Penicilinele dau o sensibilizare alergică și reacții alergice încrucișate. Reacțiile alergice pot apare mai tardiv, cu manifestări cutanate și boala serului, dermatite de contact.

Dintre efectele adverse *locale* menționăm: durerea musculară pe locul administrării, necroză și abcese musculare, precum și tromboflebită la administrare intravenoasă. În cazul administrării intratecale, ca urmare a efectelor iritante neuronale, pot apărea convulsii.

Contraindicații. Hipersensibilitate individuală la preparat, micoze.

Benzilpenicilina novocainică (Benzilpenicilină procainică). Spectrul acțiunii antimicrobiene este similar cu al sărurilor de sodiu și potasiu ale benzilpenicilinei. Se absoarbe mai lent și acționează mai îndelungat. Se injectează de 3-4 ori pe zi intramuscular.

Fenoximetilpenicilina. Spre deosebire de benzilpenicilină, este acidorezistentă fiind posibilă administrarea pe cale enterală. Nu este rezistentă față de β -lactamazele microorganismelor.

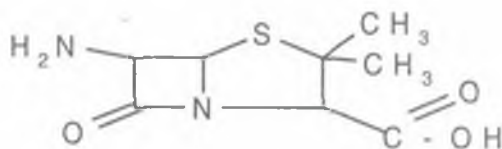
Bicilina-1. Sare dibenziletildiaminică a benzilpenicilinei. Formează pe locul administrării un depou cu eliberarea treptată în sânge și eliminare mai lentă din organism. Se administrează numai intramuscular o dată în 2 săptămâni.

Bicilina-5. Un amestec din 4 părți de Bicilina-1 și o parte de benzilpenicilină novocainică. Se administrează intramuscular 1 dată în 4 săptămâni.

Indicații pentru administrare. Bicilinele sunt utilizate pentru tratarea sifilisului, profilaxia și tratamentul reumatismului, complicațiilor maladiilor infecțioase, scarlatinei.

PENICILINELE SEMISINTETICE

Se numesc *semisintetice* penicilinele obținute în baza modificării componentului structural de bază al penicinelor naturale – acidului 6-aminopenicilanic prin metoda atașării la grupa aminică a diferiților radicali.



În așa mod s-au creat preparate noi cu proprietăți salutare: a) cu spectru antimicrobian mai larg; b) acidorezistente, fiind posibilă administrarea per os; c) rezistente la penicilinaza produsă de microorganisme, îndeosebi de stafilococi. Mecanismul acțiunii antibacteriene al penicilinelor semisintetice este similar cu cel al penicilinelor biosintetice.

Oxacilina sodică. Este eficientă față de tulpinile microorganismelor producătoare de β -lactamaze, acidorezistentă, ceea ce permite administrarea atât pe cale intramusculară, cât și perorală. Se administrează fiecare 4-6 ore.

Indicații pentru administrare. Se utilizează în infecții provocate de stafilococi rezistenți la penicilină: în pneumonii, afecțiuni ale aparatelor bronhopulmonar, excretor, locomotor (ostite, osteomielite etc.).

Ampicilina. Are un spectru mai larg de acțiune în raport cu benzilpenicilina, fiind mai sensibilă la penicilază. Grupul amino din catena laterală atașată la nucleul benzilpenicilinei permite o mai bună penetrare prin membrana bacteriană. Ca urmare, spectrul antimicrobian cuprinde pe lângă germenii sensibili la benzilpenicilină, o serie de germeni Gram (-), cum ar fi bacilii nesecretori de penicilază (*Haemophilus influenzae*, unele sușe de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* și *Shigella*).

Indicații pentru administrare. Se utilizează în tratamentul pneumoniilor, bronșitelor, abceselor, flegmoanelor, osteomielitei, infecțiilor căilor biliare și urogenitale etc.

Contraindicații. Hipersensibilitate individuală la preparat, micoze.

Carbenicilina disodică. Preparat cu spectru larg de acțiune antimicrobiană, depășind în acest sens ampicilina. Sunt sensibile la antibiotic bacteriile gram (+), dar îndeosebi cele gram (-): *Bacilul piocianic*, *Proteus*, *Salmonellele*, *Shigellele*, *Vibriionul* ș.a. Activitatea față de germenii gram (-) este mai redusă, decât cea a benzilpenicilinei. Pentru administrarea pe cale enterală sunt obținute preparate noi acidorezistente – *Carbecilina sodiu-Indanil[®]*, *Carfecilina* și *Tircacilina*. Ultima este eficientă față de *Bacilul piocianic*.

Indicații pentru administrare. Maladiile provocate de microorganismele gram (-) sensibile față de aceste antibiotice: infecții ale căilor urinare, septicemie, endocardită, meningită, osteomielită, peritonită, otită purulentă, plăgi infectate, combustii infectate etc.

PENICILINELE SEMISINTETICE ASOCIATE

Antibioticele beta-lactamice posedă, de regulă, activitate antimicrobiană înaltă, însă față de multe din ele la scurt timp se dezvoltă rezistența microorganismelor, determinată de producerea de către acestea a enzimelor specifice – beta-lactamaze (penicilinaza). Ultimele conduc la scindarea inelului beta-lactamic cu pierderea activității antibacteriene a antibioticului respectiv.

Dezvoltarea rezistenței la antibiotic implică o modificare genetică stabilă și transmisibilă de la o generație microbiană la alta. Modificările rezistenței la un antibiotic se soldează cu modificări simultane ale virulenței microbiene, exprimată fie prin scăderea, fie prin creșterea ei.

În scopul prevenirii rezistenței dobândite la antibacteriene, au fost obținute inhibitori specifici cu β -lactamazelor: acidul clavulanic, sulbactamul și toezobactamul. Asocierea lor cu antibioticele crește activitatea lor antibacteriană. Însuși inhibitorii β -lactamazelor posedă activitate antimicrobiană moderată. Penicilinele asociate cu inhibitorii β -lactamazelor se numesc *inhibitoroprotectoare*.

Unazina. Preparat asociat constând din 2 părți de ampicilină și 1 parte sulbactam-sodiu (Sulacilină^R). Posedă o eficiență înaltă față de microorganismele gram (+), gram (-) și anaerobi, inclusiv tulpinile penicilinrezistente.

Indicații pentru administrare. Se întrebuințează în tratamentul pneumoniilor, bronșitelor, otitelor, sinuzitelor, abceselor, flegmoanelor, osteomielitei, peritonitei, afecțiunilor infecțioase urologice și ginecologice. Se administrează parenteral (intramuscular sau intravenos).

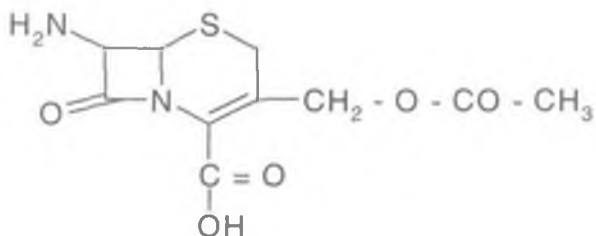
Contraindicațiile și efectele adverse sunt similare cu ale ampicilinei.

Amoxiclav (Augmentină^R). Conține amoxicilină în asociere cu acidul clavulanic. Spectrul acțiunii și indicațiile pentru administrare sunt aceleași ca și pentru amoxicilină. Poate fi folosit în condiții de ambulator.

Ampiox. Conține trihidrat de ampicilină și oxacilină sodică (în raport 1:1). Spectrul acțiunii antimicrobiene include tulpinile sensibile atât față de ampicilină, cât și față de oxacilina sodică. Se administrează pe cale bucală, iar ampioxul sodic poate fi injectat intramuscular și intravenos.

18.3. Cefalosporinele

Structura de bază a acestor antibiotice o constituie acidul 7-aminocefalosporinic, de la care, prin adiție sau substituție la diferite catene sau radicali, s-a obținut familia antibioticelor cefalosporine.



Compușii care posedă ca structură de bază acidul 7-aminocefalosporanic sunt rezistenți la beta-lactamază, caracteristică corelată însă și cu structura catenei laterale.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea sintezei peretelui bacterian și a fost prezentat anterior la peniciline.

Clasificarea cefalosporinelor se poate face după diferite criterii: structura chimică, rezistență la beta-lactamază, spectrul antimicrobian, proprietățile farmacocinetice etc. Cea mai acceptată este însă clasificarea după „generații”, prezentată în tabelul 56.

Tabelul 56

Clasificarea cefalosporinelor

Generația	Preparatele (unele sinonime)	Cale de administrare	Spectrul activității antimicrobiene
Generația întâi	Cefadroxil Cefazolină Cefalexină Cefalotină Cefapirină Cefradină	oral parenteral (contraindicat i/m) parenteral oral	Stafilococi metilicilin sensibili, streptococi din grupele A, C, G și viridans, pneumococi penicilino-sensibili, E.coli, Klebsiela, Proteus mirabilis, Clostridium, B.cataralis, Neisseria gonorrhoeae.
Generația a II-a	Cefaclor Cefamandol Cefmetazol Cefonicid Ceforamid Cefotetan Cefoxitin Cefprozil Cefuroxim Loracarbete	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral oral parenteral oral	Stafilococi metilicilinsensibili, streptococi din grupele A,B,C, G, E.coli, Klebsiela, P.vulgaris, P.mirabilis, Salmonella, Shigella, Yersinia, N.gonorrhoeae, N.meningitidis, H.influenzae, beta-lactamaze (+) sau (-), Clostridium, Fusobacterium.
Generația a III-a	Cefixim Cefoperazonă Cefotaxim Ceftizoxim Ceftriaxon Moxolactam	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral	Streptococi A, B, C, G și viridans, pneumococi penicilino-sensibili, H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, B.cataralis, E.coli, P.mirabilis, P.vulgaris, Brucella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas maltophilia, Peptococcus, Peptostreptococcus.
Generația a IV – a	Cefepim Cefpirom	parenteral parenteral	Gram (+) și Gram (-) microorganisme aerobe și anaerobe.

Indicații terapeutice: cefalosporinele au o valoare terapeutică importantă și utilizarea lor corectă se soldează cu beneficii terapeutice semnificative. Cefalosporinele, fie singure, fie asociate cu aminoglicozidele, sunt considerate antibiotice de primă alegere în infecțiile grave cu enterobacteriacee, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* și unele specii de *Hemophilus*. Indicațiile pentru administrarea cefalosporinelor trebuie subdivizate convențional în dependență de generațiile preparatelor, care sumează particularitățile proprietăților farmacocinetice, farmacodinamice, coraportul risc/beneficiu și alte criterii (tab. 57).

Tabelul 57

Indicațiile terapeutice pentru utilizarea cefalosporinelor

Generația de cefalosporine	Indicații terapeutice	Notă
Generația I	Infecții ale căilor respiratorii și uro-genitale, a pielii, oaselor și articulațiilor, profilaxia complicațiilor post-operatorii.	Unele cefalosporine au potențial nefrotoxic (cefaloridina, cefalotina). Asocierea cu aminoglicozidele este sinergică sub aspectul nefrotoxicității. Persistă intoleranța la alcool.
Generația a II-a	Pneumonii, infecții intra-abdominale și organelor bazinului, sepsis, gonoree, meningită, complicații post-operatorii.	
Generația a III-a	Infecții septice grave, ale organelor pelviene, infecții anaerobe, (gangrena gazoasă), infecții piocianice	
Generația a IV-a		

Efecte adverse. Cefalosporinele, ca și penicilinele, au o toxicitate directă redusă, dar, ca și acestea, pot produce reacții de hipersensibilitate alergică. Reacțiile de tip imediat se pot manifesta ca anafilaxie, bronhospasm, urticarie. Sunt posibile sensibilizări încrucișate la bolnavii la care s-a dezvoltat sensibilitate la peniciline sau cefalosporine, și invers. Din păcate, nu există teste cutanate pentru determinarea alergiei la cefalosporine. În principiu, la un pacient la care s-a constatat o reacție alergică acută severă la penicilină, cefalosporinele se vor administra cu precauție sau în genere se va renunța la ele.

18.4. Alte antibiotice beta-lactamice

A. Carbapenemele

Imipenem și meropenem. Structura de bază a carbapenemilor se aseamănă cu cea a penicilinelor, deosebirea constând în înlocuirea atomului de sulf al inelului A al acidului 6-aminopenicilanic cu un atom de carbon. Dubla legătură din inelul A favorizează planitatea inelului, aproximând-o pe cea a acidului penicilanic. Carbapenemii induc producerea de beta-lactamaze, dar nu sunt sensibili la acțiunea lor, ceea ce le asigură eficiența de peste 90% în combaterea speciilor gram (-).

Mecanismul de acțiune. Carbapenemele exercită acțiune bactericidă marcată. Inhibă biosinteza componentelor peretelui celular al microorganismelor. În comparație cu alte beta-lactamine, mai rapid penetrează peretele exterior al bacteriilor gram (-), manifestând efect postantibiotic marcat. Posedă spectru antimicrobian larg.

Indicații. Datorită spectrului antimicrobian foarte larg, sunt eficienți față de 98% din potențialii germeni patogeni. Carbapenemii sunt utili în tratamentul: infecțiilor intraabdominale, sau pelvine, infecțiilor căilor respiratorii inferioare (pneumonii, abcese pulmonare, empiem pleural), căilor urogenitale, pielii, țesuturilor moi, oaselor și articulațiilor etc.

Contraindicații. Hipersensibilitate individuală la imipenem și meropenem.

B. Monobactamele (Beta-lactamice monociclice)

Spre deosebire de alte beta-lactamine (peniciline, cefalosporine și carbapenemi) baza structurii lor o constituie sistemul monociclic, și nu biciclic.

Aztreonamul (Aztreonamul)

Mecanismul de acțiune. Ca și alte beta-lactamine, inhibă sinteza peretelui celular bacterian, manifestând efect bactericid. Este rezistent față de multe beta-lactamaze, produse de tulpinile bacteriene Gram (-), însă este supus inactivării de beta-lactamazele inițiate de stafilococi și bacteroizi. De aceea, nu exercită acțiunea față de microorganismele Gram (+) și anaerobe.

Indicații. Infecțiile căilor respiratorii, urogenitale, pielii, țesuturilor moi, intraabdominale, nosocomiale, sepsis ș. a.

Reacții adverse. Sunt posibile reacții alergice, mai puțin frecvente în raport cu alte beta-lactamine; tulburări gastrointestinale (greață, vomă, diaree, dureri abdominale).

C. Inhibitorii de beta-lactamază

Inhibitorii de beta-lactamază previn acțiunea enzimei asupra antibioticelor cu structură beta-lactamică, care se comportă ca substrat pentru această enzimă. Eficiența acestor inhibitori ai beta-lactamazei se manifestă în special asupra celei indusă plasmidic, inclusiv beta-lactamaza cu spectru larg, activă asupra cefazidimului și cefotaximului. Inhibitorul este însă inactiv față de beta-lactamaza de tip cromozomial, indusă de bacilii gram (-), prin tratamentul cu cefalosporine de generația a II-a și a III-a.

Acidul clavulanic. Compus de origine vegetală, produs de *Streptomyces clavurigerus*. Activitatea antimicrobiană a acidului clavulanic este redusă, el legând reversibil beta-lactamaza produsă atât de germenii gram (+), cât și de germenii gram (-). Un alt inhibitor al beta-lactamazei este **Sulbactamul**, care are o structură asemănătoare cu acidul clavulanic. Ambii inhibitori ai beta-lactamazelor se absorb bine digestiv, dar pot fi administrați și parenteral. Utilizarea celor doi compuși este cunoscută în asocierea cu amoxicilina și ticarcilina, pentru acidul clavulanic, și cu ampicilina pentru sulbactam.

Asocierea amoxicilină-acid clavulanic (*Augmentin*, *Amoxiclav*) este activă față de stafilococii producători de beta-lactamază, *H. influenzae*, *Gonococi* și *E. coli*.

Asocierea ticarcilină – acid clavulanic are un spectru foarte larg, comparabil cu cel al imipenemului, fiind activă față de bacilii gram (-), *Stafilococcus aureus* și *bacteroides*.

Asocierea ampicilină-sulbactam se poate administra parenteral și este eficientă față de coci gram (+), inclusiv stafilococul beta-lactamază (+), germeni gram (-) (excepție făcând *Pseudomonas aeruginosa* și anacrobi).

P.S. Vezi compartimentul **Penicilinele semisintetice asociate**, unde asocierile nominalizate sunt descrise mai amănunțit.

18.5. Aminoglicozidele

Prezintă glucide aminate legate printr-o punte glicozidică de un nucleu aminociclitol. Această grupă de antibiotice este omogenă din punct de vedere al structurii, mecanismului de acțiune, proprietăților farmacocinetice, toxicității și efectelor adverse. Pentru aminoglicozide sunt caracteristice: acțiunea bactericidă față de multe bacterii gram (-) și unele gram (+). Manifestă efect postantibiotic.

Se disting 3 generații de aminoglicozide:

Generația I: Streptomicina, Neomicina, Kanamicina, Monomicina;

Generația a II-a: Gentamicina, Gentamicina sulfat (Garamicina);

Generația a III-a: Amikacina, Tobramicina, Sizomicina, Framicetina.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea sintezei proteinelor bacteriene la nivelul subunității ribozomale 30 S. Spre deosebire de alți inhibitori ai sintezei de proteine bacteriene, aminoglicozidele sunt bactericide cu acțiune rapidă, independentă de densitatea bacteriană și dependentă de concentrația inițială a antibioticului și au un efect postantibiotic important. Acțiunea antibacteriană este dependentă de pH, fiind optimă la o valoare a acestuia cuprinsă între 6 și 8.

Indicații terapeutice. Destinația principală clinică a aminoglicozidelor este tratamentul infecțiilor nosocomiale* cauzate de agenți patogeni anaerobi Gram (-), endocardite infecțioase. Streptomicina și canamicina se întrebuintează și pentru tratamentul tuberculozei. Neomicina, fiind cea mai toxică din grupul aminoglicozidelor, se administrează numai pe cale orală.

Efecte adverse. Neurotoxicitate, ototoxicitate, nefrotoxicitate, blocadă neuromusculară, febră, dispepsie.

Streptomicina sulfat. Posedă un spectru larg de acțiune antimicrobiană, însă importanță practică prezintă acțiunea funestă asupra micobacteriilor tuberculozei, agenții patogeni ai tularemiei și pestei. Nu este activă față de spirochete, virusuri, richetsii, fungi. Nu se absorbe din tractul gastrointestinal și, de aceea, se administrează numai parenteral.

Gentamicina sulfat. Manifestă un spectru larg de acțiune antimicrobiană și este activă față de bacteriile gram (+) și gram (-), inclusiv *E.coli*, *Proteus*, *Salmonelle* etc. Importanță practică prezintă activitatea față de bacilul piocianic. Se utilizează în tratamentul pneumoniilor, bronhopneumoniilor, pleuritei, peritonitei, meningitei, pielonefritelor, prostatitei.

Efectele adverse sunt aceleași ca și la utilizarea altor aminoglicozide: posedă proprietăți ototoxice și nefrotoxice.

Contraindicații. Inflamarea nervilor acustici. Este incompatibilă cu vitamina B₂, fenobarbitalul, prednisolonul, dimedrolul.

Tobramicina are proprietăți antimicrobiene și farmacocinetice foarte apropiate de cele ale gentamicinei. Este ceva mai activă decât gentamicina față de *Pseudomonas aeruginosa*, și mai puțin activă față de enterococi, inactivă față de micobacterii. Se întrebuintează în tratamentul sepsisului, otitei purulente, infecțiile căilor urogenitale.

* **Infecții nosocomiale** (*nosocomium* – spital și *nosoKomeo* – a îngriji bolnavul). Conform definiției O.M.S. infecție nosocomială se numește orice maladie infecțioasă determinată clinic, care se dezvoltă la pacient după adresa lui la spital pentru acordarea ajutorului medical, sau în timpul aflării în staționar, precum și orice boală infecțioasă a colaboratorului spitalului determinată de activitatea lui în instituția dată indiferent de timpul apariției simptomelor (până sau după aflarea în spital).

Efectele adverse sunt cele caracteristice grupei.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat. Este incompatibilă cu furosemidul și acidul etacrinic. Nu se admite amestecul în aceeași seringă sau picurătoare cu alte substanțe medicamentoase. Nu se recomandă administrarea asociată cu streptomicina și alte aminoglicozide.

18.6. Glicopeptidele

Peptidele (condensarea a două sau mai multe molecule de aminoacizi) care conțin în moleculă glucide se numesc **glicopeptide**.

Vancomicina și Teicoplanina inhibă sinteza peretelui bacterian, exercitând acțiune bactericidă, însă față de enterococi și unele tipuri de streptococi manifestă efect bacteriostatic.

Spectrul acțiunii antimicrobiene. Sunt sensibile față de microorganismele gram (+) aerobe și anaroebe – stafilococi, inclusiv cei metilrezistenți, pneumococi, enterococi, peptostreptococi, corinebacterii, clorstridii. Microorganismele gram (-) sunt rezistente față de glicopeptide.

Indicații terapeutice: colita pseudomembranoasă, endocardita infecțioasă, meningită, infecțiile nosocomiale, infecțiile provocate de enterococi rezistenți la ampicilină și aminoglicozide. Se administrează parenteral.

Efecte adverse: flebită, hipotensiune, febră, erupții, prurit, greață, diaree, bronhospasm, vertij, cefalee. Posedă proprietăți oto- și nefrotoxice.

Contraindicații. Glicopeptidele sunt foarte toxice, ceea ce limitează folosirea lor. Nu se admite asocierea cu aminoglicozidele, polimixinele și acidul etacrinic din cauza riscului intensificării acțiunii ototoxice și nefrotoxice.

18.7. Tetraciclinele

Tetraciclinele sunt un grup de antibiotice, structura cărora o constituie 4 inele condensate a câte șase catene. Pentru tetracicline sunt caracteristice: spectru larg de acțiune antimicrobiană, efect bacteriostatic, toxicitate mică, se absorb din tractul gastrointestinal.

După proveniență se subdivizează în 2 grupuri:

I. Biosintetice (naturale):

Tetraciclina – produs din *Streptomyces aureofaciens*;

Oxitetraciclina – produs din *Streptomyces rimosus*.

II. Semisintetice: metaciclina (Rondomicină^R), miniciclina, doxiciclina (Vibramicină^R).

Mecanismul de acțiune constă în blocarea sintezei proteinelor bacteriene. Este interesant faptul că tetraciclinele pot inhiba sinteza de proteine și în celula de

mamifer, dar aceasta posedă un mecanism activ de îndepărtare a antibioticului din celulă, similar cu cel întâlnit la bacteriile rezistente la acest antibiotic.

Spectrul antibacterian al tetraciclinelor este larg și include bacterii gram (+) și gram (-), anaerobi, rickettsii, chlamidii, micoplasme și amibe.

Indicații: utilizarea clinică vizează, în primul rând, infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae*, chlamidii, rickettsii, salmonelle, gonococi și unele spirochete. Se utilizează în asociere, pentru tratamentul ulcerului duodenal produs de *Helicobacter pylori*. De asemenea, tetraciclinele pot fi folosite în infecții cu vibriionul holerice, dacă acesta nu este rezistent. În asociere cu aminoglicozidele, tetraciclinele pot fi folosite pentru tratamentul tularemiei și brucelozelor. De asemenea, se utilizează în tratamentul infecțiilor cu protozoare (*Entamoeba histolytica* și *Plasmodium falciparum*).

În prezent întrebuințarea tetraciclinelor este limitată din cauza dezvoltării rezistenței multor microorganisme față de aceste antibiotice și a efectelor indesezirabile.

Efecte adverse: reacții alergice, dereglări dispeptice, dereglarea metabolismului proteic, disbacterioză, dereglarea formării țesutului dentar și osos, hepatotoxicitate, fotodermatită etc.

Contraindicații. Sarcină, perioada lactației, copii până la 8 ani, afecțiuni hepatice.

Tetraciclina clorhidrat. Spectrul acțiunii antimicrobiene și indicațiile sunt tipice tetraciclinelor. Se dizolvă bine în apă. Se administrează pe cale orală, intramuscular, local, în cavitățile organismului.

Doxiciclina (Vibramicină[®]). Indicațiile terapeutice sunt similare celorlalte tetracicline. Manifestă eficiență în bronșitele acute și cronice, pneumonii, pleurite, infecții ale căilor urogenitale, gonoree, bruceloză, acnee.

18.8. Macrolidele și azalidele

Macrolidele, din punct de vedere chimic, prezintă o macrociclolactonă legată cu diferite zaharide. Posedă eficiență înaltă față de agenții patogeni intracelulari, biodisponibilitate mai mare ca la tetracicline, o penetrare mai amplă în țesuturi și celule, spectru larg de activitate antimicrobiană, efect bacteriostatic, iar în doze mari – și bactericid, postantibiotic.

Clasificarea macrolidelor:

- I. **Biosintetice (naturale):** eritromicina, oleandomicina, spiramicina, roxitromicina, djozamicina;
- II. **Semisintetice:** claritromicina, midecamicina, azitromicina;
- III. **Macrolide în asociere cu tetracicline:** oletetrina, ericiclina.

Mecanismul de acțiune: macrolidele sunt antibiotice bacteriostatice, inhibitoare ale sintezei proteinelor bacteriene. Sunt active față de germenii gram (+), în special pneumococi, streptococi și stafilococi, precum și față de mycoplasme, *Legionella*, *Chlamidia*, *Helicobacter* și *Listeria*. Posedă și activitate moderată imunomodulatoare și antiinflamatoare.

Indicații: tonzilofaringită, sinusită acută, acutizarea bronșitei cronice, pneumonie atipică, tuse convulsivă, difterie, maladii sexual-transmisibile (hlamidioză, sifilis, limfogranulomă venerică, șancru moale), periodontită, toxoplazmoză, eradicarea *H. pylori* etc.

Efecte adverse: disconfort abdominal, diaree, creșterea tranzitorie a activității transaminazelor hepatice, flebită, reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la macrolide, sarcină, perioada de lactație. Macrolidele manifestă antagonism față de peniciline, cefalosporine, lincozamide.

Azalide*

Azitromicina (*Sumamed^R*). *După proprietățile de bază, sunt asemănătoare cu macrolidele. Spre deosebire de macrolide, structura cărora o constituie un inel cu 14 catene (monoame) cu un atom heterogen de oxigen, azalidele conțin un inel cu 15 catene din atomi heterogeni de azot și oxigen.

Azitromicina este activă atât față de microorganismele gram (+), inclusiv producătoare de β -lactamaze, cât și cele gram (-). Spre deosebire de eritromicină, este mai activă față de germenii gram (-), mai stabilă în mediul acid gastric, acționează timp mai îndelungat.

Indicații: în tratamentul anginei, otitelor, pneumoniilor, bronșitelor, erizipelului, uretritelor de origine gonoreică și negonoreică, trichomoniazei, chlamidiozei etc.

Efecte adverse: reacții alergice, tulburări gastrointestinale.

Contraindicații: afecțiuni hepatice și renale grave.

18.9. Polimixinele

Această clasă de antibiotice cuprinde un grup de polipeptide bazice. Se cunosc două tipuri: *polimixină M sulfat* și *polimixină B sulfat*.

Mecanismul de acțiune. Polimixinele sunt antibiotice bactericide absolute, fiind active față de majoritatea germenilor gram (-). Spectrul lor bacterian cuprinde *Enterobacter*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Bordetella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*. Bacteriile gram (+) sunt rezistente la acțiunea polimixinelor datorită impermeabilității membranei externe la acțiunea antibiotică.

Polimixina M se administrează numai extern și intern. Topic se întrebuințează în tratamentul combustiilor infectate, ulcere necrotizante, decubit, cheratite, otite, etc. Intern se folosesc în caz de colite, enterocolite, gastroenterocolite.

Polimixina B este predestinată pentru administrare parenterală. Spre deosebire de polimixina M, manifestă o eficiență înaltă față de bacilul piocianic.

Efecte adverse. Polimixina B este nefrotoxică, neurotoxică, provoacă reacții alergice.

Contraindicații: insuficiență renală, miastenienă, botulism.

În prezent polimixinele se întrebuințează rar.

• 18.10. Chinolonele și fluorchinolonele

Derivații 4-chinolonei, după mecanismul acțiunii, se deosebesc principal de celelalte substanțe antimicrobiene, fiind active față de tulpinile microorganismelor rezistente, inclusiv celor plurirezistente.

Clasificarea:

Generația I (nu conțin fluor): acidul nalidixic, acidul oxolinic și acidul pipemidinic;

Generația a II-a (fluorchinolonele): norfloxacină, ofloxacină (Tarivid[®]), pefloxacină, ciprofloxacina (Ciprobai[®]); lomefloxacina.

Mecanismul de acțiune. Chinolonele blochează sinteza ADN-ului, prin inhibiția ADN-girazei microbiene, manifestând efect bactericid.

Spectrul antimicrobian. Chinolonele nefluorate sunt active preponderent față de bacteriile gram (-) din clasa enterobacteriacee (*E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*).

Chinolonele fluorate posedă un spectru antibacterian mult mai larg. Ele sunt active față de majoritatea tulpinelor gram (-) și unele bacterii aerobe gram (+), inclusiv *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Legionella spp.* și multe alte tulpini. Față de fluorchinolone sunt moderat sensibili streptococii, *M.tuberculosis*, îndeosebi micobacteriile atipice care se multiplică rapid.

Efecte adverse: chinolonele nefluorate (de generația I) provoacă reacții hematologice (trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică), hepatite, icter colestatic. Fluorchinolonele, de regulă, sunt foarte bine tolerate. Rareori pot produce artralгии, mai ales la copii, ca urmare a lezării cartilajului de creștere. Din acest motiv sunt contraindicate la copii și tineri sub 18 ani. Sunt descrise cazuri de cristalurie, candidoze ale mucoasei cavității bucale și/sau candidoză vaginală.

Utilizări terapeutice. Chinolonele nefluorate sunt utilizate numai pentru tratamentul infecțiilor urinare și intestinale (enterite și enterocolite bacteriene).

Fluorchinolonele sunt indicate în infecții grave ale organelor ORL, căilor respiratorii, intestinale (inclusiv tifosul abdominal), holeră, gonoree, meningită, sepsis, tuberculoză (ciprofloxacina, ofloxacină și lomefloxacina în calitate de preparate „de releu”).

Contraindicații: hipersensibilitate individuală la preparate, sarcină, insuficiență hepatică și renală, copii și tineri până la 18 ani, perioada alaptării, ateroscleroză cerebrală severă.

Ofloxacină nu se va administra concomitent cu antiacidele și preparatele ce conțin fier. Norfloxacină este incompatibilă cu ciclosporina.

Acidul nalidixic (*Negram^R*, *Nevigramon^R*, *Urogram^R*) se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Sub formă neschimbată se elimină prin rinichi, creând concentrație înaltă în urină. Este activ predominant față de bacteriile gram (-).

Indicații: în tratamentul infecțiilor căilor urinare, biliare, respiratorii.

Efecte adverse: dispepsie, verij, dereglarea somnului.

Ofloxacină (*Tarivid^R*), ca și alte fluochinolone, posedă un spectru larg de acțiune antibacteriană. Este eficientă față de microorganismele rezistente la antibiotice și sulfanilamide. Exerțită acțiune bactericidă.

Indicații terapeutice: infecții ale sistemului bronhopulmonar, organelor cavității abdominale, rinichilor și căilor urinare, organelor genitale și boli sexual-transmisibile. În calitate de preparat alternativ, se întrebuintează în tratamentul tuberculozei.

Efecte adverse: rareori reacții alergice, edemul feței, dereglări dispeptice, neliniște, reacții hematologice, perturbarea perceperii mirosului și gustului.

18.11. Lincosamidele

În sens etimologic denumirea acestei grupe de antibiotice provine de la actinomiceta producătoare de antibiotice – *Streptomyces lincolniensis*. În practica medicală sunt valorificate antibioticul biosintetic **lincomicina** și derivatul lui semisintetic – **clindamicina**.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea proteinelor microbiene la nivelul ribozomilor, similar cu cel al eritromicinei.

Spectrul activității antimicrobine cuprinde stafilococii sensibili, cu excepția celor meticilinrezistenți, streptococi, pneumococi și anaerobi asporici. Clindamicina este moderat activă și față de unele protozoare – toxoplasme, pneumociste, *Pfalciparum*.

Farmacocinetica. Lincosamidele sunt acidorezistente, fiind bine absorbite din tractul gastrointestinal. Pătrund în majoritatea compartimentelor organismului cu excepția lichidului cefalorahidian.

Efecte adverse: uzual, se descriu manifestări digestive nedorite (greață, diaree) sau erupții cutanate. Mai grave sunt diareea severă și enterocolita (colita pseudomembranoasă), determinată de acțiunea toxinei *Clostridium difficile*. Această complicație poate fi fatală și trebuie identificată și tratată prompt cu metronidazol (oral sau în perfuzie) sau cu vancomicină.

Indicații: infecții bronho-pulmonare, ale oaselor și articulațiilor, toxoplasmoză și alte infecții cu anaerobi, produse de *Bacteroides*. Având în vedere spectrul

antimicrobian redus de infecții mixte, lincosamidele se vor asocia cu antibiotice care acționează asupra florei gram (-), spre exemplu, cu aminoglicozidele și cefalosporinele.

Contraindicații: colita ulceroasă nespecifică, enterite, sarcină, perioada de alăptare, hipersensibilitate la aceste preparate.

18.12. Cloramfenicolul (levomicetina) (Grupul cloramfenicolului sau levomicetinei)

Aceste antibiotice au fost extrase din cultura de *Streptomyces venezuelae* în anul 1947, iar ulterior a fost obținut prin sinteză.

Mecanismul de acțiune: cloramfenicolul inhibă sinteza proteinelor bacteriene, această acțiune fiind anticipată de blocarea peptidiltransferazei, împiedicându-se astfel formarea legăturii peptidice.

Spectrul antibacterian este foarte larg și include *Haemophilus influenzae*, *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae*, *S. pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Brucella*, *Bordetella pertussis*. Cloramfenicolul inhibă, de asemenea, cea mai mare parte dintre anaerobi.

Farmacocinetica. Cloramfenicolul se poate administra intern sub formă activă sau sub formă de palmitat, care se scindează în intestin, eliberând cloramfenicolul. Sub formă de succinat solubil poate fi administrat și intramuscular. Se distribuie în lichidele organismului și în diferite țesuturi, traversând practic toate barierele biologice cunoscute.

Efecte adverse: vizează, în principal, măduva hematogenă, afectarea fiind dependentă de doză, manifestându-se fie sub formă de anemie, leucopenie sau trombopenie, sau printr-o reacție idiosincrazică, cu anemie aplastică sau pancitopenie frecvent fatală. De aici, rezultă că cloramfenicolul poate fi utilizat numai în situații în care nu există alternative terapeutice și în care riscul neutilizării întrece reacțiile adverse.

Alte efecte adverse minore sunt reacțiile alergice cu manifestări cutanate sau reacțiile digestive de tip iritativ (greață, vomă, diaree). La copii și nou-născuți trebuie reamintit *sindromul cenușiu* (gray syndrome), mai ales la cei imaturi, consecutiv, incapacității metabolice de a conjuga cloramfenicolul cu acidul glucuronic (deficit de activitate al glucuroniltransferazei în primele 3-4 săptămâni de viață). În prezența acestui sindrom, decesul poate surveni la 40% dintre pacienți.

Indicații: utilizarea terapeutică a cloramfenicolului este foarte limitată, din cauza toxicității sale (în primul rând inhibarea măduvei hematogene). Cloramfenicolul poate fi utilizat doar în cazul când evaluarea raportului risc/eficiență terapeutică, beneficiul terapeutic depășește semnificativ riscul utilizării. La respectarea acestei condiții se poate administra în tratamentul febrei tifoide, meningitei bacteriene,

abceselor creierului, formelor generalizate de salmoneloză, rickettsioze, gangrenă gazoasă.

Contraindicații: reacții alergice, sarcină, perioada alăptării.

Notă: În prezent în practica medicală se întrebuițează un șir de forme farmaceutice combinate, care conțin cloramfenicol. Printre acestea menționăm: aerosolul Levomecol^R, unguentele – Levomecol^R, Levosin^R, Fulevil^R, Corticomicetin^R, Irujol^R.

Proprietăți farmacologice similare cu cloramfenicolul posedă și sintomicina.

18.13. Antibiotice din diverse grupe

Fusidina sodică – derivat al acidului fusidic, extras din ciuperca *Fusidium coccineum* de structură steroidă.

Mecanismul de acțiune: inhibă sinteza proteinelor microbiene, manifestând efect bacteriostatic. Spectrul antimicrobian include stafilococi, meningococi și gonococi. Stafilococii, care au dobândit rezistență la peniciline, streptomycină, cloramfenicol, eritromicină și alte antibiotice, sunt sensibili față de acidul fusidic și derivații lui.

Efecte adverse: rareori pot surveni fenomene dispeptice, erupții cutanate, icter. Se recomandă de administrat intern cu lapte pentru prevenirea efectului iritant asupra mucoasei digestive.

Indicații: se utilizează pentru tratamentul maladiilor cauzate de stafilococi rezistenți la alte antibiotice: septicemie, abcese, flegmoane, dermatite, pneumonii, otite, combustii și plăgi infectate.

Contraindicații: nu se admite administrarea intramusculară din cauza pericolului necrozei.

Notă: spre deosebire de fuzidina sodică, care se utilizează numai pe cale orală, alt derivat al acidului fusidic – fusidatul dietanolaminic – se administrează numai intravenos, după aceleași indicații.

Spectinomycină este un antibiotic biosintetic cu structură chimică asemănătoare cu aminoglicozidele.

Mecanismul acțiunii. Manifestă efect bacteriostatic, inhibând sinteza proteinelor microbiene. Are spectru antimicrobian limitat: importanța clinică se reduce la acțiunea funestă asupra gonococilor, inclusiv a tulpinilor rezistente față de peniciline numai intramuscular.

Efecte adverse: reacții alergice (frisoane, febră, prurit), dureri spastice în abdomen, vomă, infiltrate pe locul administrării.

Indicații: în tratamentul diferitelor forme clinice de gonoree – endocervicală, rectală, uretrită gonoreică, gonoreea metastatică (generalizată) la pacienții care nu tolerează β -lactaminele. Nu este eficientă în cazul faringitei gonoreice, întrucât nu creează concentrație optimală de antibiotic în salivă.

Contraindicații: alergie la spectinomycină, copiilor în vârstă de până la 1 an.

Fosfomicină trometamol. Antibiotic de origine sintetică. Destinația de bază – tratamentul infecțiilor căilor genitale inferioare.

Mecanismul de acțiune: inhibă prima etapă a biosintezei peptidoglicanului peretelui celular al bacteriilor, exercită acțiune bactericidă. Fosfomicina trometamol este activă față de majoritatea microorganismelor Gram (-), inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *K.pneumoniae*, bacilii Gram (+) – stafilococi (aureus, epidermidis), streptococi (*St.spp.*, *St.fecalis*).

Efecte adverse: tulburări dispeptice, erupții cutanate care dispar de sine stătător după suspendarea preparatului.

Indicații: pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale tractului urogenital (la adulți și copii): cistită bacteriană acută, acutizarea cistitei cronice recidivante, în sindromul urovezical acut, uretrite bacteriene nespecifice, bacteriurie masivă asimptomatică (la gravide), infecții postoperatorii ale căilor urinare. Se administrează intern.

Contraindicații: hipersensibilitate individuală față de preparat.

Tabelul 58

Antibioticele

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Benzilpenicilina sodică Benzylpenicillium- natrium	Pulbere în flacoane astupate ermetic câte 500000 și 1000000 UA	Se dizolvă în apă pentru injecții sau soluție izotonică de clorură de sodiu 1000 UA la 1 ml. Se administrează s/c, i/m, i/v și în cavitățile naturale.
2.	Bicilina-1 Bicillinum-1	Pulbere în flacoane câte 600000 și 1200000 UA în raport cu benzilpenicilina	Conținutul flaconului se dizolvă în 2-3 ml apă pentru injecții sau ser fiziologic. Se administrează i/m 300-1200 sau 600000 UA o dată în săptămână.
3.	Bicilina-5 Bicillinum-5	Pulbere în flacoane câte 1500000 UA	Se dizolvă ca și bicilina-1. Adulți i/m 1500000 UA o dată în 4 săptămâni.
4.	Ampicilină Ampicillinum	Comprimat, capsule a câte 0,25 g	Pe cale orală câte 0,5 g de 2-3 ori/zi
5.	Cefotaxim Cefotaximum	Pulbere în flacoane câte 0,25; 0,5; 1 și 2 g	Soluție pregătită extempore i/m și i/v.
6.	Cefazolină Cephazolinum	Flacoane a câte 0,25 g; 0,5; 1; 2; 4 g	La administrarea i/m conținutul flaconului se dizolvă cu 2-3 ml soluție izotonică de NaCl. La administrarea i/v se dizolvă cu 10 ml soluție izotonică de NaCl.
7.	Tienam Tienam	Flacoane de 60 ml și 100 ml	Se administrează i/v câte 1-2 g de 3-4 ori în zi. Conținutul flaconului se dizolvă cu soluție de hidrocarbonat de sodiu

8.	Gentamicină sulfat Gentamycinum sulfas	Flacoane a câte 0,08 g. Fiole de 4% – 1 ml și 2 ml. Unguent de 0,1% – 10 g. Soluție de 0,3% (picături oftalmice)	Se administrează i/m și i/v câte 0,4 mg/kg. Topic se aplică pe porțiunile afectate
9.	Tetraciclină Tetracyclinum	Comprimate obducte a câte 0,05; 0,1; 0,25 g. Capsule a câte 100000 și 200000 UA. Unguent oftalmic	Peroral câte 0,2-0,25 g în zi. Unguentul se aplică în sacul conjunctival
10.	Tetraciclină clorhidrat Tetracyclini hydrochloridum	Flacoane a câte 0,1 g Comprimate a câte 0,1; 0,25 g	Peroral câte 0,2-0,25 g în zi Intramuscular câte 0,05-0,1 g de 2-3 ori în zi. Conținutul flaconului se dizolvă cu 2,5-5,0 ml sol. Novocaină de 1-2%
11.	Doxiciclină clorhidrat Doxycyclinue hydrochloridum	Capsule a câte 0,05 g; 0,1 g Comprimate a câte 0,1 g Pulbere liofilizată în fiole a câte 0,1 g	Peroral câte 0,1g. Intravenos, conținutul flaconului se dizolvă cu sol.izotonică NaCl
12.	Eritromicină Erythromycinum	Comprimate a câte 0,1; 0,25 g Comprimate enterosolubile a câte 0,1; 0,25 g. Unguent de 1%	Peroral câte 0,25 g; 0,5 g Topic se aplică pe porțiunile afectate ale pielii, sau în sacul conjunctival
13.	Azitromicină Azithromycinum	Comprimate a câte 0,125 g și 0,5 g Capsule a câte 0,25 g Sirop a câte 0,1 g în 5 ml Pulbere liofilizată	Peroral câte 0,5 g (în 1 zi) și 0,25 g (următoarele zile) o dată în nictimer
14.	Roxitromicină Roxithromycinum	Comprimate a câte 0,05; 0,1; 0,15; 0,3 g	Peroral câte 0,15 g de 2 ori în zi
15.	Aztreonam Aztreonamum	Flacoane a câte 0,5 g și 1 g	Intravenos sau intramuscular câte 0,5-1 g. Conținutul flaconului se dizolvă în soluție fiziologică
16.	Polimixină M sulfat Polimyxini M sulfas	Comprimate a câte 500000 UA Unguent Liniment	Peroral câte 500000 UA de 4-6 ori în zi. Se aplică topic
17.	Polimixină B sulfat Polimyxini B sulfas	Flacoane a câte 250000 UA; 500000 UA	Intramuscular câte 0,5-0,7 mg/kg – de 3-4 ori în zi Intravenos. Conținutul flaconului se dizolvă în sol.Glucoză 5%
18.	Fuzidină sodică Fusidinum – natrium	Comprimate a câte 0,125 și 0,25 g	Peroral câte 0,5 g
19.	Ofloxacină Ofloxacinum	Comprimate obducte a câte 0,2 g	Peroral câte 0,2 g (1 comprimat) de 2 ori în zi.
20.	Ciprofloxacina Ciprofloxacinum	Comprimate obducte a câte 0,25; 0,5; 0,75 g. Flacoane a câte 50 și 100 ml Fiole de 1% – 10 ml	Peroral câte 0,125-0,5 g de 2 ori în zi. Intravenos câte 0,1; 0,2 g. Conținutul flaconului se dizolvă în sol.izotonică NaCl sau sol.Glucoză 5%

Capitolul XIX. SULFANILAMIDELE

Sulfanilamidele antibacteriene sunt substanțe chimioterapice, derivați ai acidului sulfanilic, utilizate pentru tratarea unui șir de maladii infecțioase.

După activitatea antibacteriană cedează antibioticelor contemporane și sunt mai toxice. Întrucât sunt întrebuințate pe durata mai multor ani, majoritatea microorganismelor au devenit rezistente.

Clasificarea sulfanilamidelor antibacteriene

I. Preparate care se absorb bine din tractul gastrointestinal:

1. *Cu durată scurtă de acțiune (4-6 ore):* sulfanilamidă (Streptocid^R), sulfatiazol (Norsulfazol^R), sulfadimidină (Sulfadimezin^R), sulfaetidol (Etazol^R), sulfacarbamid (Urosulfan^R).
2. *Cu durată lungă de acțiune (12-24 ore):* sulfametoxipiridazină (Sulfapiridazin^R), sulfadimetoxină (Madribon^R).
3. *Cu durată ultralungă de acțiune (până la 7 zile):* sulfametoxipirazină (Sulfalen^R, Kelfizin^R).

II. Preparate care nu se absorb din tractul gastrointestinal: ftalisulfatiazol (Ftalazol^R), sulfaguanidină (Sulgin^R), ftalsulfapiridazină (Ftazin^R).

III. Preparate pentru uz topic: sulfacetamid (Sulfacil sodiu^R, Albucid^R), sulfadiazin sare de argint (Dermazin^R).

IV. Sulfanilamide asociate cu alte preparate:

- A. *Asociate cu acidul salicilic:* salazodin (Salazopiridazin^R), salazodimetoxin, salazosulfapiridin (Sulfasalazin^R);
- B. *Asociate cu trimetoprimul:* co-trimoxazol (Bactrim^R, Biseptol^R), lidaprim, sulfaton, ditrim, poteseptil.

Mecanismul de acțiune. Fiind similari după structura chimică cu acidul paraaminobenzoic (APAB), intră în concurență cu acest metabolit, necesar pentru sinteza acidului folic în celula microbiană. Dereglarea sintezei APAB conduce la modificarea sintezei acizilor nucleici și nucleozidelor, deoarece celula microbiană folosește în loc de APAB sulfanilamidele. Manifestă efect bacteriostatic.

Concomitent cu acțiunea antibacteriană, sulfanilamidele posedă efect antiinflamator moderat, pe contul limitării migrării leucocitelor și stimulării formării glucocorticoizilor.

Spectrul antibacterian. Germenii sensibili la acțiunea sulfanilamidelor sunt *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Bacillus Ducrey*,

Nocardia, *Actinomyces*, *Chlamidia trachomatis*. Germeni ca *Neisseria meningitidis*, *E.coli* și *Shigella* au devenit rezistenți și sulfanilamidele nu reprezintă o alternativă terapeutică în infecțiile cu acești germeni.

Indicații: Nocardioza, toxoplazmoza, malaria cauzată de *P.falciparum*, rezistent la clorochină, infecții ale căilor respiratorii, urogenitale, intestinale, infecții sexual transmisibile.

Actualmente sulfanilamidele cu acțiune de scurtă durată se utilizează rar. Mai frecvent se întrebuițează preparatele cu durată lungă și ultralungă.

Efecte adverse: reacții alergice, fotosensibilizare, reacții hematologice (leucopenie, arganulocitoză, anemie hipoplastică etc.), hepatotoxicitate, neurotoxicitate, tulburări dispeptice, nefrotoxicitate (cristalurie, hematurie, nefrită).

Contraindicații: hepsensibilitate față de sulfanilamide, furosemid, diuretice tiazidice, inhibitorii carboanhidrazei și derivații sulfonilureei, afecțiuni renale și hepatice.

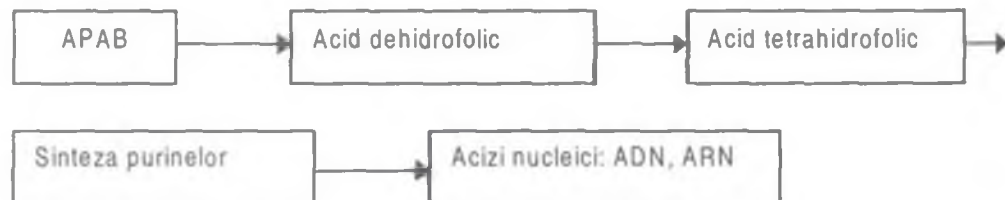
Sulfadimetoxina (*Madribon*[®]) se absoarbe lent din tractul gastrointestinal, se conjugă cu albuminele sanguine, se acumulează în bilă, pătrunde în cavitatea pleurală, traversează lent bariera hematoencefalică. Se elimină cu urina sub formă de glucuronide (de aceea nu provoacă cristalurie).

Ftalilsulfatiazolul (*Ftalazol*[®]) are o durată scurtă de acțiune, practic nu se absoarbe din intestin, unde își manifestă efectul antimicrobian. Se întrebuițează în tratamentul dizenteriei, colitei, enterocolitei, amibiazei.

Sulfacetamidul (*Sulfacil sodiu*[®], *Albucid*[®]) este hidrosolubil și se utilizează extern și parenteral. Este eficient sub formă de picături oftalmice care se folosesc în tratamentul conjunctivitelor, blefaritelor, pentru profilaxia și tratamentul gonoblenoreei la nou-născuți.

Sulfanilamidele asociate cu alte preparate farmacologice

Prezintă interes asocierea sulfanilamidelor cu substanțele care dereglează sinteza purinelor microbiene la diverse etape (vezi schema):



Sulfanilamidele combinate sporesc activitatea antimicrobiană și efectul devine bactericid.

Salazodina (*Salazopiridazin*[®]) este un azocompus al sulfametoxipiridazinei și acidului salicilic care în organism scindează în salazodină și acid 5-aminosalicilic cu acțiune antibacteriană și antiinflamatorie, activitate imunomodulatorie moderată.

Se întrebuițează în tratamentul pacienților cu colită ulceroasă nespecifică, pe fond de dereglări autoimune.

Co-trimoxazolum (*Bactrim^R*, *Biseptol^R*) prezintă un preparat din două componente: sulfometoxazol (preparat sulfanilamid) și trimetoprim. Sulfometoxazolum dereglează sinteza acidului dihidrofolic, iar trimetoprimul anihilează formarea acidului tetrahidrofolic, necesar pentru viabilitatea microorganismelor. Fiecare component aparte exercită acțiune bacteriostatică, iar în asociere – bactericidă. Co-trimoxazolum este activ față de bacteriile rezistente la sulfanilamide.

Indicații: bronșite și pneumonii, abces pulmonar, uretrite, cistite, pielonefrite, colecistite, dizenterie, enterocolită, vaginită, piodermii, malarie, toxoplasmoză.

Tabelul 59

Sulfanilamide antibacteriene

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Sulfadimidină, (Sulfadimezină) Sulfadimidinum	Pulbere, comprimate câte 0,25 și 0,5 g	Intern câte 1-2 comprimate de 4-6 ori/zi
2.	Sulfaetidol (Etazol) Sulfaethidolum	Pulbere, comprimate câte 0,25-0,5 g	Intern, câte 1-2 comprimate de 4-6 ori/zi
3.	Sulfametoxipiridazină (sulfapiridazina) Sulfamethoxypyridazinum	Pulbere, comprimate câte 0,5 g	Intern câte 1-2 comprimate pe zi
4.	Ftalilsulfatiazol (Ftalazol) Phthalylsulfathiazolum	Pulbere, comprimate câte 0,5 g	Adulți, intern fiecare 4 ore câte 1,0 g
5.	Sulfametoxipirazină (Sulfalen) Sulfametoxyprazinum	Comprimate 0,2 g	Câte un comprimat o dată în 7-10 zile în infecții cronice sau 1 comprimat pe zi în infecții acute cu evoluție supraacută rapidă
6.	Sulfacetamid (Sulfacil sodiu) Sulfacetamide sodium	Pulbere, sol.30% pentru injecții în fiole 5 ml și flacoane 5 și 10 ml. Sol.20% și 30% în tuburi cu picurători 1,5 ml și flacoane 5 și 10 ml. Sol.10% de sulfacil cu metilceluloză. Unguent 30%-10 g	În oftalmologie, picături în sacul conjunctival. I/v încet 2 ori pe zi
7.	Salazodină (Salazopiridazină) Salazodinum	Comprimate și supozitorii 0,5 g. Suspensie 5%, flacoane 2500 ml.	Intern câte 0,5 g de 4 ori pe zi. Rectal câte un supozitoriu 2-4 ori pe zi. Intrarectal câte 20-40 ml de suspensie 1-2 ori pe zi
8.	Co-trimoxazol (Bactrim, Biseptol) Co-trimoxazolum	Comprimate câte 20 în blister	Intern câte 2 comprimate de 2 ori pe zi

Capitolul XX. SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE CU STRUCTURĂ CHIMICĂ DIVERSĂ

Pe lângă preparatele antimicrobiene biosintetice și semisintetice, există un șir de compuși chimici sintetici, care, de asemenea, posedă proprietăți antibacteriene cu spectru larg de acțiune, fiind deseori mai puțin toxice și provocând reacții indezirabile moderate. În practica medicală sunt utilizați pe larg derivații 8-oxichinolinei, nitrofuranului, chinoxalinei ș.a.

Derivații 8-oxichinolinei

Posedă proprietăți antibacteriene, antiparazitare și antifungice. Sunt folosite în calitate de preparate chimioterapice și antiseptice.

Clasificarea

1. *Preparate care practic nu se absorb din tractul gastrointestinal:* enteroseptol, clorchinaldon, chiniofon, intetrix;
2. *Preparate care se absorb din tubul digestiv și se folosesc în tratamentul infecțiilor tractului urinar:* nitroxolina (5-NOK^R).

Derivații 8-oxichinolinei care practic nu se absorb din tractul digestiv se utilizează în tratamentul infecțiilor intestinale: dizenterie, colită, amibiază, giardioză, colită ulceroasă.

Din cauza efectelor indezirabile severe (cefalee, parestezie, slăbiciune musculară, neuropatie mielo optică, polineurite periferice și atrofia nervului optic), utilizarea derivaților 8-oxichinolinei în majoritatea țărilor este interzisă (L. S. Straciunski și coaut., 2000).

Nitroxolina (5-NOK) se folosește în calitate de preparat de alternativă în infecțiile căilor urogenitale (pielonefrită, cistită, uretrită, prostatită).

Derivații nitrofuranului

Nitrofural (Furacilină^R), furazolidonul, nitrofurantoina (Furadonină^R), furazidina (Furagină^R), furagina solubilă (Solafur^R) se caracterizează prin prezența în structura chimică a nitrogrupe (-NO₂).

În funcție de structura chimică, nitrofuranii se deosebesc între ei după spectrul activității antimicrobiene. În concordanță cu spectrul acțiunii, particularitățile farmacocinetice, nitrofuranii se întrebuintează în caz de:

- ❑ piodermii, angine, conjunctivite, plăgi purulente (local - nitrofurulul, furazolidonul, furazidina);
- ❑ infecțiile căilor uroexcretorii (nitrofurantoina, furazidina, furagina solubilă);
- ❑ toxicoinfecții alimentare, dizenterie, enterocolite (furazolidonul, furazidina);
- ❑ infecții chirurgicale supurative (Solafur^R);
- ❑ maladii protozoice: giardioză, trihomoniază (furazolidonul).

Derivații chinoxalinei

Sunt utilizați în tratamentul infecțiilor anaerobe sau aerobo-anaerobe grave, determinate de tulpini polirezistente de microorganisme sau în caz de ineficiență a altor preparate antimicrobiene. La această grupă se referă: **chinoxidina, dioxidina, dioxiplastul.**

Compuși chinoxalinici, în calitate de antimicrobiene de rezervă, se utilizează în infecții grave ale căilor respiratorii, intraabdominale, cutanate și ale aparatului locomotor (abcese, flegmoane, plăgi purulente, combustii etc.). Se administrează numai la adulți.

Reacții adverse: tulburări dispeptice, fasciculații musculare ale gambelor, frisoane, reacții alergice, insuficiența suprarenalelor.

Contraindicații: hipersensibilitate față de preparate, insuficiența corticosuprarenalelor, perioada lactației, copii până la 18 ani.

Tabelul 60

Substanțe antimicrobiene cu structură chimică diversă

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Clorchinaldol Chlorquinaldolum	Comprimate obducte a câte 0,1 g Comprimate pentru copii a câte 0,03 g Granule a câte 0,5 și 1,0 g	Intern câte 0,2 g de 3 ori pe zi
2.	Nitroxolin Nitroxolinum (5-NOK)	Comprimate a câte 0,05 g	Intern câte 2 comprimate 4 ori pe zi
3.	Nitrofurul (Furacilina) Nitrofurulum	Pulbere, comprimate pentru administrare internă câte 0,1 g și pentru pregătirea soluțiilor câte 0,02 g. Unguent de 0,2%	Intern câte 0,1 g de 3-5 ori pe zi. Extern soluție 0,02% și unguent 0,2%
4.	Furazolidon Furazolidonum	Comprimate câte 0,05 g	Intern câte 1-2 comprimate de 4 ori pe zi
5.	Dioxidină Dioxydinum	Soluție de 1% în fiole a câte 10 ml pentru uz topic, soluție de 0,5%, fiole a câte 10 și 20 ml pentru utilizare i/v, unguent de 5% în tuburi a câte 25 și 50 g	Local și pentru introducerea în cavități soluție de 1%, i/v soluție de 0,5%; unguentul se aplică pe plăgi, piele

Capitolul XXI. ANTITUBERCULOASELE

Tuberculoza rămâne încă o mare problemă a medicinei actuale în pofida multitudinii de remedii medicamentoase folosite.

Agentul patogen al tuberculozei: *Mycobacterium tuberculosis* (deși există și alte tulpini de *Mycobacterii* care pot genera boala), capătă rapid rezistență la antibiotice, necesitând asocieri de mai multe medicamente. Acest aspect este cu atât mai important cu cât tratamentul durează de la 6 luni până la 2 ani.

O altă problemă legată de terapia bolii o reprezintă faptul că germenii incluși în macrofagi pot supraviețui, menținându-și capacitatea de infectare. În acest caz este necesar atacul atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor aflați intracelular, fapt uneori destul de dificil.

Medicația antituberculoasă poate fi divizată în:

- A. Antituberculoase majore** (cele mai eficiente): isoniazida, rifampicina, ftivazidul, saluzidul, saluzidul solubil;
- B. Antituberculoase de releu** (mai puțin eficiente): etambutolul, streptomcina, pirazinamida, etionamida, acidul para-aminosalicilic (PAS), protionamida;
- C. Antituberculoase de alternativă** (de rezervă): cicloserina, kanamicina, tioacetazon (Tibon^R), lomefloxacina (Maxacvin^R).

Antituberculoasele majore

Isoniazida reprezintă principalul agent antituberculos folosit. Are efect tuberculostatic asupra germenilor aflați în stare de repaus și efect tuberculicid pentru cei în faza de diviziune. Acționează atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofagi.

Mecanismul de acțiune este puțin cunoscut. Se consideră că el constă în blocarea sintezei acidului micolic, constituent de bază al peretelui bacterian. Acesta este caracteristic bacilului Koch, ceea ce ar putea motiva specificitatea substanței pentru agentul tuberculos. Rezistența în monoterapie se instalează destul de repede, prin selectarea și ulterior multiplicarea de mutanți deja (nativ) rezistenți (circa unul la 10 bacili).

Se absoarbe cvasitotal după administrare orală, atingând un maxim plasmatic la 1-2 ore după administrare. $T_{1/2}$ este de circa 3 ore. Are o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR.

O calitate deosebită este capacitatea de a pătrunde și în cazeum, acționând și la acest nivel.

Se utilizează în toate tipurile de tuberculoză ca medicament de primă elecție (evident în asociere cu alte antituberculoase).

Efectele adverse sunt frecvente, dar rareori severe: rush, erupții cutanate, artralгии și mult mai rar eozinofilie, trombocitopenie, icter sau neutropenie. Un fenomen destul de des întâlnit, în terapia cu isoniazidă, cu urmări uneori grave, este neurotoxicitatea, condiționată de afectarea stratului de mielină, cu apariția nevritei optice, dar și cu afectarea SNC (ataxie, confuzie, stupor și chiar comă).

Rifampicina este un antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei* cu un spectru antibacterian larg. Bacilul tuberculos este deosebit de sensibil față de acest antibiotic, având efect bactericid. Este utilizată, de asemenea, în infecții cu stafilococ, enterobacteriacee (*E.coli*, *Proteus*, *Piocianic*, *Klebsiella* etc.), gonococ, mai ales în cazuri cu germeni plurirezistenți.

Rifampicina se leagă de subunitatea β a ARN-polimerazei bacteriene ADN-dependente, împiedicând inițierea procesului de transcripție. Blochează și revers-transcriptaza (ADN-polimeraza ARN-dependantă), prezentă la retrovirusuri.

Rezistența se instalează rapid când se administrează ca terapie unică. Se absoarbe bine intestinal și deține o bună penetrabilitate în țesuturi.

Reacțiile adverse sunt, în general, minore: greață, vărsături, oboseală, dureri ale extremităților. Mai rar, poate induce trombocitopenie, eozinofilie, hemoglobinurie. Deprimă imunitatea de tip celular, interferând cu reacțiile de hipersensibilitate întârziată. Este contraindicată la gravide, pentru că traversează placenta.

Colorează în roșu urina, materiile fecale, lacrimile, saliva, transpirația, dovadă a excelentei sale penetrabilități în tesuturile și umorile organismului.

Rifampicina are capacitatea de inductor enzimatic, fiind capabilă să crească viteza de metabolizare a unor medicamente: tonicardice, verapamil, corticoizi, anticoagulante orale etc.

Isoniazida scade viteza de metabolizare a acesteia (prin inhibiție enzimatică), reducând dozele administrate.

Antituberculoase de releu

Pe lângă antituberculoasele “majore”, sau de “first hand”, o serie de medicamente, cu o eficiență mai redusă, pot fi utilizate în infecții cu tulpini plurirezistente sau în prezenta efectelor adverse sau a contraindicațiilor medicamentelor din prima clasă.

Pirazianamida se aseamănă structural cu isoniazida. Acționează doar în mediu ușor acid, deci numai asupra germenilor incluși în macrofagi. Bacilii liberi sunt puțin afectați. Preparatul acționează și asupra germenilor cu multiplicare lentă.

Efectul este de tip bacteriostatic, dar potențează foarte mult acțiunea isoniazidei, efectul devenind bactericid.

Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut.

Rezistența se instalează rapid când se administrează ca monoterapie. Se absoarbe bine digestiv, cu o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR.

Efectele adverse sunt în special de natură hepatică, cu icter și creșterea transaminazelor; leziunile histologice apar mult mai târziu. Mai poate provoca hiperuricemie (prin blocarea eliminării renale de urați), artralgii, anorexie, greață și vomă, disurie etc.

Etambutolul. Substanța este activă strict asupra diferitelor tulpini de *Mycobacterii*, celelalte bacterii fiind, practic, total rezistente. Efectul este de tip tuberculostatic, atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofagi.

Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, presupunându-se că medicamentul blochează includerea acidului micolic în peretele bacterian.

Rezistența apare rapid, când este administrat singur. Se absoarbe bine digestiv și are o bună penetrabilitate în țesuturile și lichidele organismului. Se elimină renal, în cea mai mare parte nemetabolizat.

Streptomycină este un aminoglicozid (vezi: *Antibiotice aminoglicozide*), utilizat astăzi aproape exclusiv ca antituberculos.

Mecanismul de acțiune constă în inhibiția sintezelor proteice bacilare, cu efect de tip bactericid.

Rezistența se instalează rapid când este administrată ca monoterapie. Este posibilă și o selectare a unor germeni nativi rezistenți la streptomycină. Penetrează greu membranele biologice, inclusiv membrana macrofagilor, acționând aproape exclusiv asupra germenilor liberi.

Efectele adverse sunt cele ale antibioticelor aminoglicozide.

Acidul para-aminosalicilic (PAS) are o selectivitate deosebită pentru bacilul tuberculos, celelalte bacterii rămânând insensibile.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea **dihidropteroat-sintetazei**, deci stopează formarea acidului dihidrofolcic. Prezintă interes faptul că și sulfanilamidele antibacteriene blochează aceeași enzimă, dar sunt total ineficiente în cazul bacilului Koch. Rezistența se instalează rapid. Eficacitatea ca antituberculos este redusă, dar potențează marcat acțiunea și scade frecvența apariției rezistenței la alte antituberculoase.

Acționează atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofagi, efectul fiind de tip tuberculostatic.

Se absoarbe bine digestiv și se elimină, în cea mai mare parte prin urină, sub formă acetalată. Penetrabilitatea în țesuturi este moderată.

Generează frecvent tulburări digestive și, mai rar, tulburări hematologice, cu leucopenie, agranulocitoză, eozinofilie.

Etionamida este asemănătoare structural cu isoniazida, eficacitatea ei fiind mai mică. Are efect de tip tuberculostatic. Poate fi utilizată în infecții cu tulpini rezistente la isoniazidă.

Mecanismul de acțiune al substanței este necunoscut. Se absoarbe bine digestiv, deținând și o penetrabilitate suficientă în țesuturi, inclusiv în LCR și chiar în cazeum.

La asociere cu isoniazida, inhibă (prin competiție) acetilarea acesteia, ceea ce permite reducerea dozelor, efectele adverse fiind minime.

Reacțiile secundare sunt frecvente: anorexie, vărsături, hipotensiune, afectare nervoasă (parestezii, cefalee, tremor, diplopie, tulburări olfactive) etc.

Antituberculoase de alternativă

Se cunosc câteva medicamente cu efect antituberculos, care din cauza reacțiilor adverse severe sunt utilizate doar în cazuri de infecții cu germeni polirezistenți sau în infecții cu *Mycobacterii atipice*. De menționat, că este total contraindicată asocierea a două substanțe din această clasă, toxicitatea fiind mult prea ridicată.

Cicloserina este un antibiotic cu spectru larg, produs de *Streptomyces orchidaceus*, care blochează formarea peretelui bacterian. Rezistența se instalează destul de rapid. Cicloserina acționează eficient asupra bacilului Koch, E.coli, stafilococului și chlamidiilor. Fiind inactivată de pH-ul acid, nu are efect asupra bacililor tuberculoși incluși în macrofagi. Se absoarbe bine digestiv și are o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR. Se elimină renal, în mare parte nemetabolizată. Este utilizată, în general, în cazuri de infecție cu germeni plurirezistenți.

Reacțiile adverse constau mai ales în neurotoxicitate: cefalee, tremor, reacții paranoide, confuzie, hiperreflexie etc. (cicloserina fiind strict interzisă la cei cu anamneză epileptică).

Kanamicina este un antibiotic aminoglicozid (vezi: *Antibiotice aminoglicozide*), care poate fi utilizată ca alternativă la streptomycină, în cazurile de rezistență la aceasta.

Actualmente în calitate de substanțe antituberculoase de importanță vitală se folosesc și unele preparate din grupa fluorochinolonelor (ciprofloxacina, ofloxacina și lomefloxacina). Ultimele sunt recomandate pacienților la care chimioterapia s-a dovedit a fi ineficientă în legătură cu dezvoltarea rezistenței micobacteriilor sau când alte preparate nu sunt tolerate de bolnavi.

Capitolul XXII. ANTIMICOTICELE

Antimicoticele sunt substanțe medicamentoase cu proprietăți fungicide sau fungistatice întrebuințate pentru profilaxia și tratamentul micozelor (**micoze** – maladii provocate de ciuperci parazitare).

Clasificarea antimicoticelelor:

1. *Antibiotice antimicotice*: amfotericina B, nistatina, levorina, natamicina (Pimafulcină[®]), grizeofulvina etc.
2. *Antimicotice de proveniență sintetică*: clotrimazol (Canesten[®]), ketoconazol (Nizoral[®]), miconazol (Dactarin[®]), izoconazol (Orungal[®]), terbinafin (Lamizil[®]), naftifin (Exoderil[®]), flucitozina (Ancotil[®]), fluconazol (Diflucan[®]).
3. *Antimicotice combinate*: clion-D, micozolon, amolorfin (Loțeril[®]), tolciolat (Tolmicen[®]) etc.

Mecanismul de acțiune a antimicoticelelor diferă în dependență de particularitățile farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor, de tipul ciupercilor asupra cărora acționează, precum și de formele clinice ale micozelor. Totodată, s-au constatat și unele aspecte comune ale mecanismului de acțiune: inhibă activitatea enzimelor-cheie de tipul ergosterolului, component structural de bază al ciupercilor; se cuplează cu sterolii membranelor celulare, dereglând în așa mod permeabilitatea lor, având ca repercusiune efect funest asupra fungilor; dereglează sinteza acizilor nucleici, ceea ce conduce la stoparea multiplicării ciupercilor; împiedică transportul aminoacizilor, fosfaților, micro- și macroelectroliților prin membranele celulare, inducând efect fungicid sau fungistatic. De remarcat, că unele antifungice posedă proprietăți nu numai antimicotice, dar și antibacteriene, antivirolice și imunomodulatoare.

Indicații terapeutice:

- ❑ **Micoze sistemice**: candidoză (natamicină, clotrimazol, ketoconazol, fluconazol etc.; *favus* (grizeofulvină, ketoconazol, terbinafin); *criptococoză* (amfotericină B, micoseptină, itraconazol, ciclopiroxolamin); *blastomicoză* (amfotericină B, ketoconazol, terbinafin); *trihomoniază* (levorin, clion-D).
- ❑ **Micoze locale**: candidoză (clotrimazol, tioconazol, micozolon); *trihofitia*, *microsporia* și *epidermofitia* (grizeofulvină, clotrimazol, naftifin, undețin); *onihomicoze* (natamicină, bifonazol, amolorfină); *micoze oftalmice*

(chetoconazol, itraconazol); *micoze ale cavității bucale* (ketoconazol, fluconazol, decvalinil (decamin); *otomicoze* (natamicină, econazol).

Amfotericina B (*Fungizone^R*) este un antibiotic macrolidic, eficient în infecțiile sistemice cu *Candida albicans*.

Mecanismul de acțiune: amfotericina B are acțiune fungistatică sau fungicidă, în funcție de concentrație și de germenul patogen. Ea se leagă ireversibil de ergosterolul din structura membranelor celulelor fungice, permițând efluxul unor ioni și al unor macromolecule, fapt ce conduce la moartea sau inhibarea multiplicării celulei. Spectrul antimicrobian cuprinde specii de *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomices*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporoides*, *Torulopsis* etc.

Amfotericina B prezintă și proprietăți imunostimulante, atât în ceea ce privește imunitatea umorală, cât și cea celulară.

Indicații: în micozele sistemice, candidozele sistemice, histoplasmoză, aspergiloză, septicemie și endocardită cu *Candida*, criptococoză etc.

Reacții adverse: frecvent, în timpul perfuzării antimicotice, pot apare frisoane, febră, vomă, anorexie, artralгии, mialгии, aritmii cardiace.

Cea mai redutabilă reacție adversă este reprezentată de afectarea toxică a tubilor renali, reversibilă la oprirea tratamentului și manifestată prin hematurie, cilindurie, pierdere de ioni de potasiu și de bicarbonat, creșterea ureei urinare. Afectarea renală severă impune oprirea administrării.

Flucitozina (*Ancotil^R*) este o pirimidină fluorată, înrudită cu fluorouracilul, care are un spectru antifungic ce cuprinde tulpini de *Candida*, *Cryptococcus* și *Aspergillus*.

Mecanismul de acțiune: acționează ca un inhibitor puternic al timidilat sintetazei. Ca urmare a inhibării acestei enzime, este afectată sinteza ADN în celulele micotice.

Indicații: în infecții urinare cu *Candida*, meningită criptococozică sau candidozică.

Reacții adverse: supresia măduvei hematogene cu leucopenie și trombocitopenie, rash cutanat, greață, vomă, diaree, enterocolită, disbacterioze intestinale, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, azotemie.

Ketoconazolul (*Nizoral^R*) este un derivat imidazolic cu spectru antimicotic larg, activ în micozele sistemice determinate de specii de *Candida*, *Blastomices*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*.

Mecanismul de acțiune: ketoconazolul inhibă a 14-a dimetilază, inhibând formarea ergosterolului, o componentă esențială a membranei celulei micotice, fapt ce conduce în final la inhibarea multiplicării fungiilor.

Indicații: în candidoze vulvovaginale și, mai rar, în criptococoze, coccidioze, histoplasmoze. Se administrează oral.

Reacții adverse: anorexie, greață, vomă, rash cutanat, prurit, alopecie, tulburări menstruale, azospermie reversibilă, hepatită, colestază.

Este **contraindicat** în sarcină și femeilor care alăptează.

Itraconazolul (*Orungal^R*) este un antimicotic înrudit cu ketoconazolul, activ în micoze grave apărute la imunodeprimați, cum ar fi aspergiloza sistemică, histoplasmoza sau criptococoza meningeală.

Reacții adverse: pot apare greață, vomă, hipopotasemie, hipertrigliceridemie, mai rar hepatotoxicitate, insuficiență corticosuprarenaliană, hipertensiune.

Miconazolul (*Dactarin^R*) este un derivat imidazolic înrudit cu ketoconazolul, indicat în exclusivitate pentru administrare topică.

Indicații: în micoze cutaneo-mucoase, administrat topic.

Fluconazolul (*Diflucan^R*) este un antimicotic cu spectru larg, activ asupra unei mari varietăți de fungi: Candida, Cryptococcus, Coccidioides, Aspergillus, Histoplasma, Blastomices.

Mecanismul de acțiune: inhibă sinteza ergosterolului membranelor, esențial pentru supraviețuirea celulei fungice.

Indicații: în candidozele digestive, în criptococoza meningeală, apărută la persoane cu SIDA.

Reacții adverse: apar frecvent greață și vomă. Mai rar se pot întâlni alopecie, cefalee, dureri abdominale și diaree. În insuficiența renală se recomandă evitarea administrării sau reducerea corespunzătoare a dozelor, în funcție de clearance.

Terbinafina posedă un spectru larg de acțiune antifungică. Este activ față de dermatomicete, ciuperci de mucegai, ciuperci dimorfe.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea biosintezei sterinelor membranelor ciupercilor.

Poate fi administrat atât local, cât și parenteral. Intern se administrează în caz de trihofiție, microsporidie, onihomicoze, lichen verzicolar. Sub formă de cremă se aplică în micoze cutanate.

Este tolerat bine, însă uneori pot surveni prurit, hiperemie, senzație de arsură care nu impun suspendarea tratamentului.

Capitolul XXIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIVIROTICE

Tratamentul maladiilor produse de virusuri rămâne și în continuare unul simptomatic și de susținere a organismului în reacțiile sale de apărare. Rezultatele terapiei etiologice, specifice, antivirale sunt încă destul de modeste. Cauza rezidă în faptul că agentul viral trăiește strict intracelular, utilizând pentru aceasta organele celulei parazitare, inclusiv sursele de energie, sistemele enzimatice sau aparatul nuclear. Deci, o terapie antivirală specifică implică și un atac direct asupra celulei gazdă, uneori cu efecte adverse deosebite.

Terapia imună, prin vaccinare profilactică, reprezintă, la moment, singurul mijloc real de luptă împotriva infecției virale (vaccinurile antirabic, antipoliomielitic etc.). Dar, din păcate, nici această metodă nu este întotdeauna eficientă, o serie de virusuri fiind capabili să-și schimbe rapid antigenitatea, vaccinarea având rezultate temporare (vaccinurile antigripal, antirujeolic, antihepatitic B etc.).

În ultimul timp, în afecțiuni virotice s-au utilizat pe larg interferonii. Prețul ridicat, numeroasele efecte adverse și rezultatele contradictorii ale diferitelor studii, au limitat cu mult utilizarea acestora.

Totuși, s-au obținut câteva rezultate notabile în ceea ce privește terapia medicamentoasă a infecțiilor provocate de virusul Herpes, virusul gripal, precum și unele progrese în încetinirea evoluției maladiei SIDA.

Virusurile sunt microorganisme alcătuite dintr-un înveliș de natură proteică sau lipoproteică (capsida) și un genom (eventual și unele enzime specifice). În funcție de natura genomului, virusurile se împart în:

I. Virusuri ADN – genomul este alcătuit dintr-o catenă simplă sau dublă de ADN;

II. Virusuri ARN – materialul nuclear fiind reprezentat de o catenă de ARN;

III. Retrovirusuri – conțin o catenă de ARN, dar prin acțiunea reverstranscriptazei, se formează o catenă de ADN, care și se include în genomul celulei gazdă.

I. Antivirotice antivirusuri ADN

Virusurile ADN sunt reprezentate de virusul herpes (HV), virusul varicelei-zoster (VZV), virusul citomegalic (CTV), virusul hepatitei B (HBV), papilomovirusuri etc.

Infectarea celulei gazdă (vezi fig. 11) debutează cu aderarea virusului la membrana citoplasmatică și includerea sa în vezicule. Cele mai multe dintre medicamentele folosite au ca țintă blocarea sintezei ADN viral prin inhibiția ADN – polimerazei virale (ADN pv.).

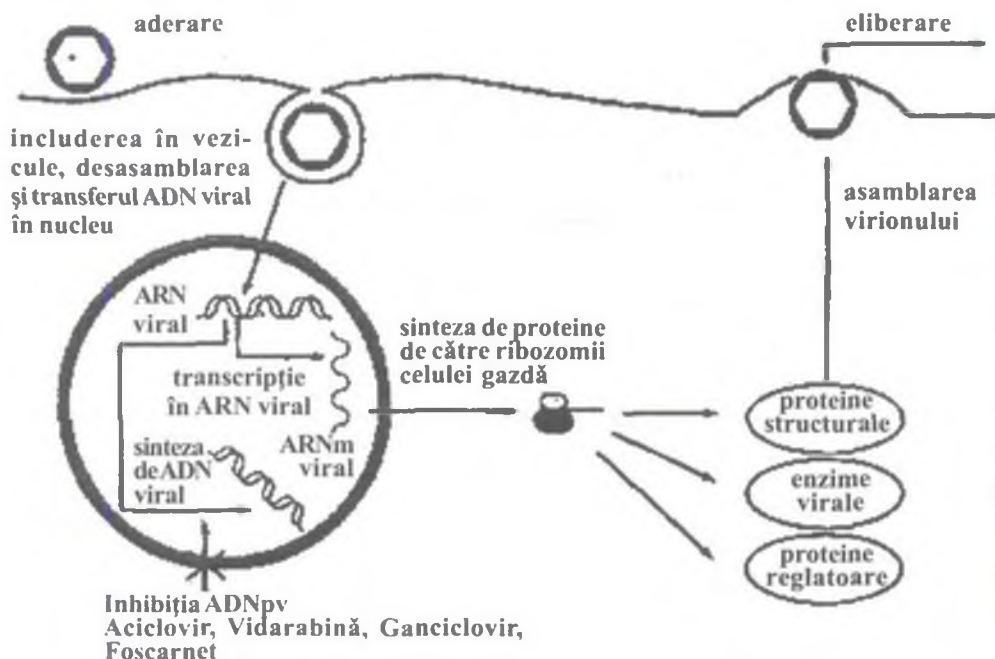


Fig. 11. *Infectarea celulară de către un virus ADN și mecanismele de acțiune ale antiviroticelor (x-arată locul de inhibiție).*

(după Goodman și Gillman)

Există trei mecanisme de acțiune a medicamentelor folosite:

- a) stoparea alungirii catenei de ADN;
- b) formarea unui ADN viral aberant;
- c) blocarea cuplării nucleotidelor în catena de acid nucleic.

Stoparea alungirii catenei de ADN

Aciclovirul este medicamentul de elecție folosit în infecțiile cu HV, fie în aplicații locale, fie în tratament sistemic. Este un analog al guaninei care sub influența *timidin kinazei* virale se transformă în aciclovir-monofosfat (A-MP). Acesta, la rândul său, este transformat în aciclovir difosfat (A-DP) sub acțiunea *Guanozin monofosfat kinazei* (GMP-kinazei) și, în final, în aciclovir trifosfat (A-TP). A-TP

înlocuiește (datorită asemănării structurale) deoxi-Guanozin trifosfatul (dGTP) – nucleotidul fiziologic, A-TP fiind inclus în catena de ADN prin acțiunea *ADN_{pv}*.

Rezistența se instalează destul de lent. Se absoarbe bine digestiv și are o bună penetrabilitate în țesuturi, realizând concentrații eficiente, inclusiv în LCR. $T_{1/2}$ este de 2-5 ore. Se elimină renal, în cea mai mare parte nemodificat.

Reacțiile adverse sunt direct dependente de calea de administrare: în aplicații locale determină iritații și senzații de arsură, iar în administrare orală sau injectabilă poate determina insuficiență renală și afectarea sistemului nervos central.

Valaciclovirul, famciclovirul, ganciclovirul acționează la fel ca și aciclovirul, fiind analogi guaninici: după o fosforilare inițială sub influența timidinkinazei virale și ulterior sub acțiunea altor kinaze celulare, generează nucleotide aberante, ce stopează alungirea catenei de ADN viral (vezi aciclovirul). În general, sunt folosiți în caz de rezistență la aciclovir.

Formarea unui ADN viral aberant

Iduviranul (*Idoxuridină^R*) este un analog ai timidinei utilizat în infecții cu HV sau VZV, în cazurile de rezistență la aciclovir. Substanța este fosforilată de către *timidin kinaza virală* până la idoxuridin-monofosfat (I-MP), care, în final, se transformă în idoxuridin-trifosfat (I-TP). Dezavantajul Idoxuridinei constă în faptul că nu prezintă selectivitate (spre deosebire de aciclovir), afectând atât *ADN_{pv}*, cât și *ADN_p* celular (manifestând și o toxicitate mult mai mare). Mai mult ca atât, eficiența este de circa 10 ori mai mică decât cea a aciclovirului. Rezistența se dezvoltă destul de rapid. Se utilizează exclusiv în tratamentul keratitei herpetice.

Vidarabina este un analog purinic care are același mecanism de acțiune cu Idoxuridina. Adică, după o prealabilă transformare în analogi trifosfați, este inclus în catena de ADN viral sub acțiunea *ADN_{pv}*, rezultând un acid nucleic defectuos, nefuncțional. Are ca **indicație principală** infecția cu HV la persoane cu multiple vicii. Se administrează intravenos. Generează numeroase **efecte adverse**: tulburări gastro-intestinale, flebite, hipopotasemie, leucopenie, trombocitopenie etc. În experimente pe animale, s-au demonstrat și efectele teratogen și oncogen.

Blocarea culpării nucleotidelor în catena de ADN

Foscarnetul este utilizat în infecții cu HV-aciclovir rezistent, CTV și VZV. Se leagă de *ADN_{pv}*, blocând deslipirea pirofosfatului și respectiv, cuplarea nucleotidelor între ele. Rezistența apare destul de greu. Absorbția digestivă este redusă, fiind necesară administrarea injectabilă. $T_{1/2}$ plasmatic este de 3-4 zile, eliminarea făcându-se, mai ales, nemodificat, prin urină. Determină toxicitate renală și hipocalcemie.

II. Antivirotice antiviruri ARN

Virusurile ARN prezintă ca material nuclear o catenă de ARN și sunt reprezentate de virusul gripal, poliomieltic, rubeolic, rabic etc.

După aderare la membrana celulară are loc includerea virusului în vezicule intracitoplasmice la nivelul cărora are loc dezasamblarea în **capsidă** și **ARN viral** (ARN_v). Capsida este supusă dezintegrării enzimatic, iar ARN_v este transportat în nucleu.

Medicația antiviruri ARN vizează două etape:

- a) blocarea dezasamblării virusului inclus în vezicule;
- b) inhibiția *ARN-polimerazei virale*.

Blocarea dezasamblării virusului inclus în vezicule

Amantadina și derivatul său α -metilat, **remantadina**, sunt eficiente în tratamentul infecției cu virusul gripal A. Acesta prezintă la nivelul capsidei o **proteină** – M_2 , cu rol de canal ionic ce permite influxul de ioni de hidrogen din citoplasma celulei gazdă în virusul introdus în veziculă. În urma acestui proces, și numai pe această cale, are loc dezasamblarea corpului viral cu eliberarea genomului în celulă.

Cele două medicamente blochează proteina M_2 , împiedicând disocierea virală și, deci, implicit, punerea în libertate a ARN_v. Rezistența survine rapid și se datorează unor mutații la nivelul proteinei M_2 , făcând imposibilă fixarea medicamentului. Ambele substanțe stimulează eliberarea de dopamină din terminațiile dopaminergice de la nivelul nucleilor bazali, constituind o medicație de rezervă în boala Parkinson. Sunt administrate ca preparate antivirale în infecții cu virus gripal A, timp de 5 zile (deci cam cât durează episodul acut). Se absorb bine digestiv. $T_{1/2}$ este lung, de circa 15 ore, eliminarea făcându-se în stare nemodificată pe cale renală.

Principala **reacție adversă** o constituie neurotoxicitatea, accentuată de asocierea de antihistaminice sau anticolinergice centrale.

Inhibiția ARN (ARN_{PV})

Ribavirina este activă în cazul unui număr mare de virusuri nu numai ARN, dar și ADN.

Constituie un analog pirimidinic, care, după transformare în derivat trifosfat, va fi inclus în catena de ARN viral cu participarea ARN_{PV} , rezultând un ARN aberant, nefuncțional. Rezistența se instalează rapid, prin mutații la nivelul ARN_{PV} , care nu mai fixează medicamentul. Se administrează intravenos în infecții severe cu virusuri sensibili.

Reacțiile adverse sunt rare și neimportante.

III. Antivirotice antiretrovirusuri

Retrovirusurile sunt reprezentate, în special, de **HIV** (human imunodeficiency virus), responsabil de generarea maladiei SIDA și de **HIV-1**, care duce la apariția leucemiilor cu celule T. Ca urmare a extinderii impresionante a infecției cu HIV cu evoluție constant letală, o atenție deosebită se acordă elaborării metodelor de tratament care cel puțin ar încetini evoluția bolii.

Virusul atacă selectiv limfocitele T_4 , care prezintă un antigen cu rol de receptor (datorită proteinei aflată pe capsida virală). Virusul pătrunde în celulă, se dezassemblează, eliberând în citoplasmă **ARN viral**. Cu participarea *revers transcriptazei* (*ADN-polimeraza ARN-dependentă*), are loc sinteza de ADN viral, inițial cu catenă simplă, apoi, dublă helicoïdală. Acest ADN este transportat în nucleu și inclus în genomul celulei gazdă, purtând denumirea de **provirus**. ARN viral va fi lizat de ARN-aza citoplasmatică. Fie imediat, fie după o lungă perioadă de timp (până la zeci de ani), provirusul se poate activa, declanșând boala.

În cazul HIV, când ADN viral se activează, prin transcripție apare atât ARN viral, cu rol de genom, cât și ARNm, responsabil de sintezele proteice virale (capsida, enzime etc.). În final, se va reforma virusul complet, dar cu distrugerea celulei gazdă (Limfocitele T-helper). Astfel, este afectată ireversibil imunitatea, cu declanșarea maladiei SIDA. În cazul infecției cu HTLV (human T Lymphotropic virus), provirusul induce o multiplicare aberantă a celulelor parazitate, cu apariția leucemiilor cu limfocite T. Cea mai eficientă terapie rămâne medicația ce vizează blocarea *reverstranscriptazei*.

O problemă deosebit de gravă constituie faptul că atâta timp cât provirusul este inactiv, terapia nu este eficientă. Întrucât perioada de inactivitate durează uneori zeci de ani, maladia poate suferi o răspândire de proporții.

Zidovudina este un analog al timidinei eficient în infecția cu HIV 1 și 2, cu HTLV și cu HBV sau în infecția cu virusul Ebstein-Barr. Sub acțiunea timidinkinazei virale are loc fosforilarea Zidovudinei. Ultima determină oprirea prematură a alungirii catenei de acid nucleic, ADN-ul viral format fiind nefuncțional.

Rezistența se instalează destul de rapid. Eficacitatea celulară este foarte bună. La persoanele, la care maladia SIDA s-a declanșat, rezultatele sunt aproape nule.

Informațiile cu privire la eficacitatea preparatului în profilaxia bolii la cei de curând infectați sunt neunivoce. Ceea ce este cert, administrarea preparatului în ultimele luni de sarcină la o femeie HIV-pozitivă și la nou-născut în primele 6 săptămâni reduce riscul apariției bolii la copil cu circa 70%.

Reacțiile adverse se referă, mai ales, la mielosupresie cu agranulocitoză și anemie (ambele putând fi atât de severe, încât să impună sistarea administrării). În același timp, poate genera neuro- și nefrotoxicitate, iritații gastrointestinale, cardiomiopatii etc.

Didanosina, idanosina este un analog purinic utilizat în infecții cu HIV și HTLV.

Mecanismul de acțiune este identic cu cel al zidovudinei, prezentând de multe ori rezistență încrucișată.

Este **utilizată** ca alternativă la zidovudină, după cure lungi, în condițiile în care reacțiile adverse ale acestuia din urmă au devenit prea severe. Generează neuropatie periferică și afectare pancreatică.

Interferonii

Interferonii sunt proteine cu masă moleculară mică sintetizate în organism care inhibă reproducerea virusurilor, precum și multiplicarea altor paraziți intracelulari (rickettsii, p.malariae etc.), conțin glucide, inclusiv glucozamină. Interferonii fac parte din familia citochinelor cu proprietăți antivirale, imunomodulatoare și antiproliferative.

Există trei tipuri de interferoni: α , β și γ .

Interferonii α și β sunt produși de majoritatea celulelor organismului în urma agresiunii virale sau în urma stimulării cu citochine (interleuchina-1, 2, TNF etc.), fragmente de ARN etc. Interferonii γ sunt produși de către limfocitele T și de celulele NK drept răspuns la acțiunea factorilor mutageni, citochinelor etc. Interferonii α și β au, în special, efect antiviral, iar interferonii γ – capacitate imunomodulatoare.

Interferonii α și β , secretați de celule ca urmare a agresiunii virale, pot genera o multitudine de efecte cu rol de apărare: blochează aderarea virală, decapsidarea, sinteza de acizi nucleici virali, transcripția genomului viral, sintezele proteice, reasamblarea virionilor, eliberarea virusurilor din celulă pot avea un efect litic direct, virucid, sau pot amplifica răspunsul citotoxic al limfocitelor T.

Rar utilizați inițial, ca urmare a prețului ridicat, în prezent, în urma obținerii lor prin inginerie genetică, sunt folosiți pe larg în forme severe de hepatită B sau C, infecții cu papilomovirusuri și chiar în infecții cu HIV.

Informațiile cu privire la eficiența lor sunt contradictorii. Administrați oral nu se absorb. Se injectează intramuscular sau subcutanat, având un $T_{1/2}$ de 3 ore și o persistență în plasmă (detectabilă) de câteva zile. Metabolizarea se face cvazitotal în rinichi și ficat, eliminarea renală fiind neglijabilă.

Principalul efect advers este mielosupresia cu agranulocitoză și trombocitopenie. În același timp, potențează acțiunea medulotoxică a altor medicamente, cum ar fi zidovudina.

Terapia cu interferoni este însoțită de o serie întreagă de alte reacții secundare așa ca: sindrom de tip gripal (mialgii, frisoane, cefalee), neurotoxicitate (cu fatigabilitate, debilitate), cardiomiopatie, alopecie, nefrotoxicitate (proteinurie, nefrită interstițială), hepatotoxicitate etc.

Interferonii scad fertilitatea, de asemenea, inhibă activitatea citocromului P_{450} , cu scăderea vitezei de metabolizare a altor medicamente (anticoagulante orale, propranolol, tonicardice etc.).

Recent în practica medicală au început să se întrebuițeze ca medicamente trei tipuri de interferoni recombinati: α – interferoni (*Reaferon^R*, *Intron A^R*, *Roferon – A^R*), β – interferoni (*Betaferon^R*, *Rebif^R*, *Feron^R*), γ – interferoni (*Imuchin^R*).

De curând a fost obținut preparatul **Pegasis^R** care prezintă interes fundamental și aplicativ. Este un conjugat al interferonului α -2 cu bis-monometoxipoliethylenglicol. Este propus pentru tratarea hepatitei C cronice. Se administrează subcutanat o dată în săptămână.

Tabelul 61

Preparate antituberculoase, antimicotice și antivirale

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
ANTITUBERCULOASE			
1.	Isoniazidă Isoniazidum	Pulbere Comprimate a câte 0,1 și 0,3 g	0,3 g de 2-3 ori în zi
2.	Ftivazid Phthivazidum	Comprimate a câte 0,1; 0,3; 0,5 g	Peroral câte 0,5 g de 2-3 ori în zi
3.	Etambutol Ethambutolum	Comprimate a câte 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 g Capsule 0,25 g	Peroral câte 0,025 g/kg o dată în zi după dejun
4.	Etionamid Ethionamidum	Comprimate operculate a câte 0,025 g	Peroral câte 0,25 g de 3 ori în zi sau câte 0,5 g de 2 ori în zi
5.	Pirazinamid Pirazinamidum	Comprimate a câte 0,25; 0,5 g	Peroral câte 1 g de 2 ori în zi
6.	Saluzidă solubilă Saluzidum soluble	Pulbere. Fiole de 5% – 1; 2; 10 ml	Subcutanat și intramuscular câte 10 ml
ANTIMICOTICE			
1.	Grizeofulvină Griseofulvinum	Comprimate a câte 0,125 g Suspensie de 10% Liniment de 2,5%	Peroral câte 1 g în zi

2.	Amfotericină B Amphotericinum B	Flacoane a câte 50000 UA Unguent în tuburi de 15, 30 g	Intravenos. Conținutul flaconului se dizolvă cu apă injectabilă. Inhalator
3.	Clotrimazol Clotrimazole	Cremă de 1%, Flacoane de 1% – 15 ml Comprimate intrava- ginale	Se aplică pe porțiunile afectate de 2-3 ori în zi Intravaginal
4.	Ketoconazol Ketoconazole	Comprimate a câte 0,2 g	Peroral câte 0,2 g în zi
5.	Fluconazol Fluconazole	Capsule a câte 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 g. Sirop de 0,5% Flacoane de 0,2% – 50 ml	Peroral și intravenos câte 0,2 g-0,4 g în zi
6.	Terbinafin Terbinafine	Comprimate a câte 0,125; 0,25 g Cremă de 1%	Peroral câte 0,125 g de 2 ori în zi sau câte 0,25 g o dată în zi Topic se aplică 1-2 ori în zi.
ANTIVIRALE			
1.	Remantadin Remantadinum	Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 1 comprimate de 2-3 ori în zi
2.	Oxolină Oxolinum	Unguent de 0,25%; 0,5%; 1%; 2%; 3%.	Unguent de 0,25-0,5% – pentru aplicarea pe mucoasa nazală. Unguent de 1-3% – extern
3.	Aciclovir Acyclovirum	Capsule a câte 0,2 g Unguent de 5%	Peroral câte 1 capsulă de 3 ori în zi
4.	Reaferon Reaferonum	Flacoane a câte 1; 3; 5 mln. UA	Intramuscular sau subcutanat. Conținutul flaconului se dizolvă cu apă injectabilă sau soluție izotonică de NaCl
5.	Intron A Intron A	Flacoane a câte 3; 5; 10; 30 mln. UA	Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 2-3 mln. UA la 1 m ² suprafață corp de 2-3 ori în săptămână

Capitolul XXIV. CHIMIOTERAPICELE UTILIZATE ÎN INFECȚII PROVOCATE DE PROTOZOARE

Protozoarele patogene provoacă un șir de afecțiuni infecțioase în tratamentul cărora se utilizează chimioterapice cu diverse mecanisme de acțiune.

În dependență de utilizarea clinică se disting:

1. *Preparate antimalarice*: clorochina, hidroxiclorochina, primachina, chinina, meflochina;
2. *Preparate utilizate în alte infecții cu protozoare (amibiază, trihomoniază, lamblioză, leishmanioză)*: metronidazol, trihomonacid, tinidazol, ornidazol, emetina.

1. Antimalaricele

Malaria este o afecțiune cauzată de un agent patogen din clasa *Sporozoarelor*, familia *Plasmodidae*, genul *Plasmodium* (speciile de *Plasmodium* implicate sunt *Plasmodium vivax*, *falciparum*, *ovale* sau *malariae*). Contaminarea se realizează prin înțepătura femelei de țânțar anofel sau, mai rar, prin transfuzii de sânge infectat. Pe cale hematogenă parazitul, sub formă de sporozoiți, ajunge în ficat unde se multiplică, dând naștere la structuri care se dezvoltă tisular.

Etapă preeritocitară are o durată de 5-16 zile, timp în care masele plasmodiale se rup, eliberând mii de merozoiți, care infectează eritrocitele și are loc debutul perioadei eritrocitare. Paraziții intraeritrocitari, denumiți trofozoiți, se dezvoltă în hematii, metabolizând hemoglobina pentru a-și asigura nutriția, iar hemul moleculei de hemoglobină este depozitat intracitoplasmatic sub formă de granule de hematină. Trofozoiții prezintă prelungiri amiboide ce se transformă în schizonți care ocupă cea mai mare parte din hematii. Prin diviziuni multiple rezultă merozoiți care rup hematia și se răspândesc în circulația sanguină, parazitând alte hematii. Astfel ciclul asexuat, eritocitar se repetă. După mai multe cicluri sanguine, unii merozoiți devin imobili, capătă dimensiuni mai mari la un conținut înalt de pigment și cromatină. Ei reprezintă formele sexuate (sporogoniile): macrogametociți (paraziți femele), cu cromatină densă și citoplasmă abundentă, și microgametociți (paraziți masculi), cu cromatină laxă. Apariția gametociților reprezintă debutul fazei sexuate, care debutează la om și finalizează în organismul țânțarului. Gametociții sunt ingerați de țânțar o dată cu sângele omului bolnav. În organismul acestora începe faza sexuată, gametociții se transformă în gameți, și în stomacul țânțarului are loc

contopirea lor, rezultând zigoți. Aceștia traversează peretele gastric, rezultând un oocist. Din oocist iau naștere sporozoiții care sunt mobili și ajung în glandele salivare ale insectei, reluându-se un nou ciclu, odată cu inocularea sporozoiților unei noi gazde.

Clinic, în cazul infestării cu *Plasmodium vivax*, prima criză se manifestă sub formă de frisoane repetate, febră neregulată (circa 16-18 zile, dacă boala nu este tratată), dureri musculare, cefalee; după acest tablou clinic se instalează accesul malaric tipic (terț), compus din trei perioade: inițial frison foarte puternic, cu o durată de 1/2-1 oră, apoi hipertermie (40-41°C) cu o durată de 4-6 ore, urmată de o perioadă în care febra se reduce progresiv, bolnavul devenind afebril și survin transpirații abundente.

Caracteristică este repetarea regulată, la un interval de 48 de ore, a acceselor febrile malarice timp de mai multe săptămâni. Acest tablou clinic este însoțit frecvent de hipotensiune arterială, herpes bucal, erupții cutanate, hepatomegalie dureroasă, cu icter discret, splenomegalie, tulburări gastrointestinale iritative, oligurie cu albuminurie.

În cazul infestării cu *Plasmodium vivax*, vindecarea este spontană, într-un interval de 2-5 ani, timp în care pot surveni mai multe perioade de remisiune și recădere. Malaria terță este foarte dificil de tratat, survenind multiple recăderi, tabloul clinic adesea fiind similar malariei cronice.

Infestarea cu *Plasmodium falciparum* prezintă un tablou clinic foarte sever. La simptomele descrise mai sus, se pot adăuga dispnee, edem pulmonar acut, plămân de șoc, miocardită, colaps, insuficiență renală acută, hemoglobinurie cu blocajul tubilor renali, manifestări de meningo-encefalită, comă și în foarte multe cazuri deces.

Infestarea cu *Plasmodium malariae* se caracterizează prin crize febrile repetate la un interval de 72 ore, cu pauze afebrile de 2 zile și tendință sporită la cronicizare.

Tratamentul etiologic al malariei vizează atacul parazitului la diferite etape de dezvoltare și constă în administrarea de schizontocide tisulare pentru a preveni apariția bolii sau recăderile (primachina), schizontocide sanguine utilizate în tratamentul clinic al bolii (chinina, clorochina, chinidina, meflochina), gametocitocide (clorochina, chinina, primachina), sporontocide (care previn formarea oocistelor și sporozoiților, cum ar fi clorochina).

Clorochina este o 4-aminochinolină, foarte eficientă în infestările cu diferitele specii de *Plasmodium*, acționând asupra paraziților intraeritrocitari și ca gametocitocide (în acest caz, cu excepția *P. falciparum*). Clorochina este activă și în infestările cu *Entamoeba histolytica*, agentul patogen al amibiaziei.

Mecanismul de acțiune: clorochina se fixează pe ADN-ul plasmodiului, inhibând sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Intracitoplasmatic, clorochina conduce la formare de complexe medicament-hem, toxice pentru parazit, la care

se adaugă o posibilă acțiune de inhibare de către medicament a proteazei protozorului (cu rol în scindarea hemoglobinei).

Farmacocinetica. Clorochina este rapid și complet absorbită după administrare digestivă, se distribuie larg în țesuturi cu un volum de distribuție mai mare în hematii, ficat, splină, rinichi, plămâni, pătrunde slab și la nivelul SNC. Este metabolizată hepatic prin N-acetilare și se elimină lent, pe cale renală, cu o tendință la acumulare în cazul insuficienței renale.

Reacții adverse. Manifestări cardiovasculare (hipotensiune, vasodilatație, depresie miocardică, anomalii EKG), mai ales în cazul administrării parenterale a unor doze excesive. Dozele mai mari de 5 g, administrate parenteral, pot conduce la deces. Administrarea orală se însoțește de tulburări gastrointestinale de tip iritativ, precum și cefalee, tulburări vizuale, urticarie.

Dozele mari, administrate oral în afecțiunile reumatismale, pot conduce la ototoxicitate și retinopatie, iar administrarea prelungită poate determina miopatie, cardiopatie, neuropatie periferică și mai rar, hemoliză, discrazii sanguine, tulburări neuropsihice.

Hidroxiclorochina este un derivat β -hidroxilat al clorochinei și posedă aceleași proprietăți antimalarice. Se utilizează mai rar în acest scop, fiind indicată cu precădere pentru efectul antiinflamator în poliartrita reumatoidă și lupus, deoarece prezintă toxicitate oculară mai redusă, comparativ cu clorochina.

Primachina este un derivat al clorochinei, activ față de formele sexuate și formele tisulare ale parazitului, dar inactiv față de formele eritrocitare. Posedă acțiune gametocitocidă. Mecanismul de acțiune este similar cu cel al clorochinei. Se administrează în tratamentul malariei cu *Plasmodium vivax* și *Plasmodium ovale* timp de 14 zile.

Reacțiile adverse includ anorexie, epigastralgie, crampe abdominale; la doze mari pot apărea anemie hemolitică, leucopenie, methemoglobinemie. Nu se asociază cu medicamente care provoacă mielosupresie.

Meflochina este o 4-metanolchinolină cu acțiune schizontocidă hematică marcată față de *Plasmodium falciparum*. Se administrează în infestații rezistente la clorochină.

Reacții adverse: pot apărea greață, vomă, vertij, tulburări psihice tranzitorii.

Este **contraindicată** la gravide în primul trimestru de sarcină, în tulburări neuropsihice severe, antecedente de crize convulsive, sensibilitate la antimalarice chinolinice.

Chinina este un alcaloid din scoarța de *Chinona* cu acțiune schizontocidă hematică și gametocidă față de *Plasmodium vivax* și *Plasmodium malariae*.

Posedă și acțiune anestezică locală, acțiune analgezică și antipiretică slabă, acțiune hipotensoare slabă, efect de scădere a excitabilității plăcii neuromotorii.

Mecanism de acțiune ca antimalaric: inhibă sinteza proteinelor prin legare de catena de ADN, a căror separare este astfel împiedicată.

Reacții adverse: în cazul administrării intravenoase, pot apare pusee de hipotensiune și aritmii cardiace, fenomene de cinconism (tulburări de vedere, vertij, tinitus, surditate, greață, vomă, diaree, erupții cutanate). Dozele mari de chinină pot determina atrofie optică, leziuni renale, paralizia respirației, colaps, comă. Rar, poate apărea anemie hemolitică, fapt ce impune oprirea imediată a tratamentului. Este contraindicată în primul trimestru de sarcină și în cazul idiosincraziei la chinină.

2. Chimioterapice utilizate în alte infecții cu protozoare

Metronidazolul este un derivat de 5-nitroimidazol, activ în infecțiile provocate de bacterii anaerobe (inclusiv clostridii și *Bacteroides*) și de o serie de protozoare anaerobe, cum ar fi: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Mecanism de acțiune: medicamentul este activat metabolic în organismele țintă prin acceptare de electroni de către gruparea nitro. Această reacție se desfășoară sub acțiunea catalitică a flavoproteinelor, în celulele mamiferelor și a ferodoxinelor, în cazul protozoarelor și bacteriilor. În ultimul caz, acțiunea este dependentă de intervenția complexelor fier-sulf. În reacțiile de reducere a grupării nitro la hidroxilamină, se formează o serie de radicali liberi care interacționează cu moleculele de ADN, proteinele și membranele celulare. Ca urmare a acestor interacțiuni, apare o alterare a ADN-ului microbial, care duce la pierderea structurii helicoidale, rupturi ale lanțurilor și incapacitate funcțională a ADN-ului.

Farmacocinetica: metronidazolul este rapid și complet absorbit după administrare orală, se leagă în proporție de 10% de proteinele plasmatice, este distribuit în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv secreția vaginală, lichid seminal, LCR, salivă, lapte matern), este metabolizat în principal hepatic și se elimină extensiv prin urină sub formă de metaboliți glucuroconjuguați sau sub formă nemodificată.

Indicații: în infecții genitale cu *Trichomonas*, în amibiază (dizenteria amibiană acută) reprezintă medicamentul de primă alegere, în giardioză, în infecții cu anaerobi (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Helicobacter* etc.).

Reacții adverse: frecvent apar cefalee, greață, vomă, gust metalic, uscăciunea gurii, mai rar diaree, dureri abdominale, stomatită, glosită. Foarte rar, pot apărea convulsii necoordonare, vertij, encefalopatie, ataxie.

În timpul tratamentului pot apărea reacții adverse de tip disulfiram, dacă se asociază cu consum de alcool. De aceea, pacienții trebuie avertizați să nu consume alcool în timpul tratamentului.

Este **contraindicată** la pacienți cu afecțiuni ale SNC (ca urmare a toxicității nervoase centrale), la bolnavi cu ciroză, boli hepatice obstructive și insuficiență renală.

Trihomonacidul posedă activitate sporită față de trihomonade. Se utilizează în tratamentul afecțiunilor urogenitale, cauzate de *Trichomonas vaginalis*, la bărbați și femei.

În doze mari trihomonacidul poate exercita acțiune iritantă asupra mucoasei. La femei, după aplicarea supozitoarelor, pot apărea eliminări abundente și senzații neplăcute în regiunea vaginului. La bărbați apar eliminări din uretră. Ultima este o indicație pentru suspendarea tratamentului.

Tinidazolul este un derivat de nitroimidazol cu același mecanism de acțiune și aceleași indicații ca și metronidazolul. În giardioză, tricomoniază genitală și dizenteria amibiană acută se administrează oral. În infecțiile cu anaerobi se administrează în perfuzie intravenoasă.

Ornidazolul – după spectrul antiprotozoic este similar cu metronidazolul: este activ față de trihomonade, amibe, lamblii, bacterii anaerobe. Spre deosebire de metronidazol, nu inhibă enzima acetaldehidrogenaza și astfel nu contribuie la acumularea acetaldehidei și la sensibilizarea organismului față de alcool. Se utilizează în tratamentul trihomoniazii, amibiazii și lambliozei.

În cadrul administrării preparatului pot surveni: vertij, cefalee, neuropatie periferică, tremor, dereglarea coordonării mișcărilor.

Emetina este un alcaloid de Ipeca, cu eficacitate marcată în dizenteria amibiană și amibiaza hepatică. Se administrează subcutanat, timp de 10 zile.

Prezintă toxicitate miocardică marcată, manifestată prin tahicardie sinusală, hipotensiune, galop ventricular, modificări EKG (inversarea undei T).

Tabelul 62

Preparatele antiprotozoice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Clorochină (Hingamina) Chloroquinum	Pulbere, comprimate a câte 0,25. Soluție de 5%, fiole a câte 5 ml	Peroral câte 2-2,5 g la o cură de tratament: 1 zi câte 4 comprimate peste 6-8 ore; a 2-a și a 3-a zi câte 0,5 la o priză. I/m soluție 5%-10 ml la o priză. I/v soluție 5%-10 ml diluată în 10-20 ml soluție 40% glucoză
2.	Meflochină Mefloquinum	Comprimate a câte 0,25	Pentru profilaxie câte 0,25 o dată pe săptămână. În scop curativ către 0,015 g la 1 kg masă corporală o singură dată
3.	Metronidazol Metronidazolum	Comprimate a câte 0,25; 0,4; 0,5. Soluție de 0,5% în fiole a câte 10 și 20 ml, flacoane a câte 100 ml	Peroral câte 0,25 de 2-3 ori pe zi pe parcurs 7-10 zile. I/v câte 0,5 g în 100 ml soluție lent
4.	Tinidazol Tinidazolum	Comprimate a câte 0,15; 0,3 și 0,5	Peroral 2 g o singură dată. Mai sunt și alte scheme de tratament
5.	Ornidazol Ornidazolum	Comprimate a câte 0,5	Peroral câte 0,5 de 2 ori/zi timp de 5 zile

Capitolul XXV. ANTIHELMINTICELE*

Antihelminticele sunt substanțe medicamentoase utilizate în tratamentul helmintozei cu localizare diversă.

Helmintoze sunt maladii declanșate în urma infectării cu viermi paraziți (helminți), care pot fi localizați în intestin, ficat, pulmoni, sistemul nervos, țesutul ocular etc. Se disting viermi cilindrici (hematode), viermi plăți la care se referă cestodele și trematodele. Cestodozele intestinale sunt provocate de tenia lată (difilobotrioză), *taenia sodium* (tenioză), *taenia mediocanellata* (teniarinhoză). Helmintiaze extraintestinale sunt distoma (opistorhoză), *Schistosoma* (Schistozomatoză).

Clasificarea antihelminticelor:

I. După spectrul acțiunii

1. *Cu spectrul larg de acțiune:* mebendazol, flubendazol.
2. *Pentru tratamentul helmintiazelor intestinale:*
 - a) *antinematodoze:* levamizol (Decaris^R), piperazină, pirantel, befeniu hidroxinaftoat (Naftamon^R), pirvinium pamoat, mebendazol (Vermox^R), tiabendazol;
 - b) *anticestodoze:* niclosamida (Fenasal^R), semințe de dovleac, aminoacrichină.
3. *Pentru tratamentul helmintiazelor extraintestinale:* cloxil, dietilcarbamazină (Ditrazină citrat^R), antimonil-sodic tartrat, prazicuantel (Biltricid^R).

II. După mecanismul de acțiune

1. *Preparate care lezează funcționarea sistemului neuro-muscular al helminților cilindrici:* piperazină, levamizol, befeniu hidroxinaftoat.
2. *Preparate care lezează funcționarea sistemului neuro-muscular al helminților plăți cu alterarea cuticulei lor:* niclosamidă.
3. *Preparate ce dereglează procesele energetice ale helminților:* aminoacrichina, levamizol, pirvinium pamoat, mebendazol.

Piperazina este un antihelmintic eficient în infestările cu nematode (*Ascaris lumbricoides*, *Entamoebius vermicularis*).

* Notă : De la grec. *helmins* – vierme.

Mecanismul de acțiune: hiperpolarizează membrana celulelor musculare ale paraziților care devine insensibilă la acțiunea acetilcolinei. Ca urmare, survine paralizia flască a viermilor și eliminarea lor din intestin.

Indicații: în tratamentul ascaridiozei și oxiurozei.

Reacții adverse: greață, vomă, diaree, erupții cutanate, parestezii, cefalee, somnolență, amețeli.

Piperazina este **contraindicată** în epilepsie și insuficiență renală.

Mebendazolul (*Vermox^R*, *Vermin^R*, *Telmox^R*) este un antihelmintic eficient într-un șir de infestări cu nematode: trichineloză, anchilostomiază duodenală, ascaridioză, oxiuroză. Este un antihelmintic activ în teniază și echinococoză.

Mecanismul de acțiune: inhibă ireversibil procesul de captare a glucozei de către paraziți cu scăderea sintezelor de glicogen și ATP, fapt ce conduce la imobilizarea și moartea paraziților.

Indicații: în anchilostomiază, oxiuroză și echinococoză.

Reacții adverse: poate provoca diaree, crampe abdominale, erupții cutanate, dureri musculare, alopeție reversibilă, eozinofilie, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, granulocitopenie. Este contraindicată în insuficiența hepatică și în sarcină.

Pirantelul este un antihelmintic eficient în ascaridoză, oxiuroză, anchilostomiază duodenală.

Mecanismul de acțiune: prin inhibiția colinesterazei, pirantelul provoacă depolarizarea selectivă a plăcii neuromusculare, determinând paralizia spastică a viermilor. Acțiunea sa este antagonistă cu cea a piperazinei, care determină paralizie flască prin hiperpolarizare.

Indicații: în ascaridioză și oxiuroză, în anchilostomiază.

Reacții adverse: tulburări digestive de tip iritativ, amețeli, cefalee, somnolență.

Pirvinilul pamoat este un antihelmintic activ în oxiuroză. Inhibă metabolismul glucidic și procesele de oxidare la nivelul parazitului, provocând paralizia și moartea acestuia.

Reacții adverse: greață, vomă, crampe abdominale, diaree, colorație roșie a scaunului.

Levamisolul (*Decaris^R*) este un antihelmintic activ față de numeroase nematode și, în același timp, un imunostimulator al componentei celulare a imunității.

Mecanismul de acțiune: provoacă paralizia paraziților prin inhibiția fumarat reductazei parazitare.

Indicații: în ascaridioză.

Reacții adverse: este bine suportat, rar, dar pot apărea cefalee, amețeli, greață, vomă. .

Tiabendazolul este un antihelmintic cu spectru larg, activ în infestări cu diferite nematode: *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichiuris*.

Mecanismul de acțiune: provoacă paralizia helminților prin inhibiția fumarat reductazei parazitare, indispensabilă pentru asigurarea energiei. Distruge larvele migrante (cu excepția larvelor de *Trichinella*, care sunt mai rezistente).

Posedă și efecte imunomodulatoare asupra limfocitelor T.

Indicații: în strongiloidoză, în faza de invazie a trichinelozei.

Reacții adverse: cu frecvență mare pot apărea tulburări digestive de tip iritativ, cefalee, amețeli, somnolență, afectare tubulară renală, leucopenie tranzitorie. Rar, pot apărea erupții cutanate, tulburări de vedere, afectare hepatică, exprimată prin colestază, creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice, leziuni hepatocitare.

Tiabendazolul este **contraindicat** în caz de alergie la medicament, insuficiență hepatică și insuficiență renală.

Niclosamida (*Fenasal*[®]) este un antihelmintic activ în infestările cu o serie de cestode, cum ar fi: *Taenia saginata*, *Taenia sollium*, *Diphylobotrium latum*, *Hymenolepsis nana*.

Mecanismul de acțiune: niclosamida provoacă moartea paraziților prin inhibarea procesului de fosforilare anaerobă a adenozindifosfatului (ADP). Ca urmare, paraziții devin sensibili la acțiunea proteazelor digestive.

Indicații: în teniază. După 2 ore de la administrarea niclosamidei se asociază un purgativ, pentru a grăbi evacuarea paraziților; în difilobotrioza, în infestarea cu *Hymenolepsis nana*.

Reacții adverse: cel mai frecvent apar tulburări digestive de ordin iritativ.

Prazicuantelul este un antihelmintic eficient în infestările cu trematode (*Schistosoma haematodum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma intecalatum*, *Clonorchis sinensis* etc.) și în unele infestări cu cestode (*Taenia sollium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepsis nana*, *Diphylobotrium latum*).

Mecanismul de acțiune: determină creșterea activității musculare, apoi paralizia spastică a viermilor, lezează tegumentul paraziților, cu activarea mecanismelor de apărare ale gazdei și distrugerea viermilor. Prin lezare tegumentară, membrana celulară a viermilor devine permeabilă pentru ioni, cu influx de ioni mono- și bivalenți, în special, ioni de calciu, fapt ce conduce la modificări biochimice, soldate cu moartea parazitului.

Indicații: în schistostomiază, în teniază.

Reacții adverse: rar, pot să apară dureri abdominale, greață, vomă, cefalee, erupții cutanate, artralгии, mialgii.

Dietilcarbamazina (*Ditrazina citrat*[®]) este un derivat piperazinic activ în filarioza limfatică și în eozinofilia pulmonară tropicală.

Mecanismul de acțiune: dietilcarbazona acționează prin hiperpolarizarea plăcii neuro-musculare cu paralizia helmințului și prin alterări ale membranei microfilariei, care devin mult mai susceptibile la acțiunea forțelor de apărare ale organismului.

Indicații: filarioză limfatică, eozinofilie pulmonară tropicală.

Reacții adverse: frecvent pot apărea anorexie, greață, vomă, cefalee; foarte rar keratită punctiformă, uveită și atrofie retiniană. Leucocitoza este descrisă destul de frecvent, ea debutând în ziua a doua de tratament, fiind maximă în ziua a patra și a cincea, apoi revine la normal în câteva săptămâni. Ocazional se înregistrează: eozinofilie, limfangită și abcese limfatice.

Tabelul 63

Antihelminticele

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Levamisol (Decaris ^R) Levamisolum	Comprimate a câte 0,05 și 0,15 g	Peroral o singură dată înainte de somn. Adulți – 0,15 mg copii câte 2,5 mg la 1 kg masă corporală
2.	Piperazină Piperazinum	Comprimate a câte 0,2 și 0,5 Soluție de 5% flacoane a câte 100 ml	Peroral de 2 ori pe zi timp de 2 zile
3.	Mebendazol (Vermox) Mebendazolum	Comprimate a câte 0,1 g	Peroral 0,1 g o singură dată
4.	Pirantel Pyrantelum	Comprimate a câte 0,25 g Suspensie a câte 0,05 g într-un ml în flacoane a câte 15 ml	Peroral o singură dată 10 mg la 1 kg masă corporală
5.	Niclosamid (Fenasal ^R) Niclosamidum	Comprimate a câte 0,25 g	Peroral adulți o singură dată 8-12 comprimate
6.	Cloxil Chloxylum	Pulbere	Peroral 6-10 g o singură dată pe zi timp de 2 zile
7.	Dietilcarbamazina (Ditrazină citrat ^R) Diaethylcarbama- zinum	Pulbere, comprimate a câte 0,05 și 0,1 g	Peroral 2 mg la 1 kg masă corporală de 3 ori pe zi timp de 10 zile

Capitolul XXVI. COMPLICAȚIILE TERAPIEI MEDICAMENTOASE

În aspect enciclopedic, **complicația** presupune atașarea la efectul principal al medicamentului în cadrul proceselor patologice, a efectelor necaracteristice preparatului dat, survenite ca o excepție a utilizării produsului farmaceutic respectiv.

În opinia lui M. V. Bocicariov și E.A. Muhin (1986) (cu unele completări ale autorilor manualului), complicațiile terapiei medicamentoase pot fi condițional grupate în:

1. Complicații cauzate de supradozarea medicamentului;
2. Complicații determinate de acțiunile specifice sau nespecifice ale preparatelor sau afinitatea lor organotropă;
3. Complicațiile survenite ca urmare a hipersensibilității organismului bolnav, apreciate ca reacții imunoalergice: idiosincrazie, tahifilaxie;
4. Toleranța (deprinderea față de medicamente);
5. Dependența medicamentoasă;
6. Sindromul «rebound» (de suspendare);
7. Sindromul de anulare;
8. Complicații cauzate de diminuarea activității proceselor imune ale organismului;
9. Reacțiile de acutizare.

Complicațiile cauzate de supradozarea medicamentului

Supradozajul poate fi *absolut* sau *relativ*. Cel absolut poate fi consecința unei erori a personalului medical sau pătrunderea (ocazională sau premeditată) în organism a unei cantități excesive de medicament.

Supradozajul relativ are loc la administrarea medicamentului în doze standard, însă din cauza reducerii funcției antitoxice a ficatului sau excretorii a rinichilor, preparatul se cumulează în organism, provocând reacții toxice.

Complicațiile determinate de proprietățile specifice sau nespecifice ale preparatelor sau de afinitatea lor organotropă

Deseori, la administrarea unor medicamente apar complicații necaracteristice pentru preparatul dat. Ele survin, de regulă, la persoanele cu diverse maladii, care modifică farmacodinamica preparatelor farmacologice. Spre exemplu, aminoglicozidele, derivații oxichinolinei pot afecta nervii acustici și vestibulari (*acțiune neurotoxică*).

Indiferent de calea administrării, multe medicamente exercită acțiune hepatotoxică, deteriorând indicii funcționali ai ficatului. Astfel acționează tetracilinele, sulfanilamidele, levomicetina etc.

Este foarte vulnerabil la acțiunea medicamentelor epiteliul tractului gastro-intestinal, unde permanent au loc procese de regenerare fiziologică. Ultimele pot fi supuse stimulării și, mai frecvent, inhibării. Inhibarea regenerării mucoasei tractului gastrointestinal de către unele medicamente (acidul acetilsalicilic, butadionul, tetracilinele, rezerpina, glucocorticoizii, antitumoralele etc.) se poate solda cu apariția sau acutizarea ulcerului stomacal (efect ulcerogen).

În rinichi, ca și în ficat, se concentrează majoritatea medicamentelor și metabolizii lor. Din această cauză poate avea loc afectarea aparatului glomerular sau a epiteliului canicular cu repercusiuni fiziologice respective. Preparatele cu acțiune nefastă asupra aparatului excretor renal se numesc *nefrotoxice*. La ele se referă neomicina, sulfanilamidele, acidul etacrinic ș.a.

Majoritatea covârșitoare a medicamentelor influențează asupra dezvoltării fătului, inducând pericolul apariției malformațiilor. Unele medicamente pot afecta blastocitele neimplantate (*efect embriotoxic*), conducând la pierderea lor (barbituricele, salicilatele, antimetabolizantele, nicotina etc.).

Similar cu substanțele embriotoxice, unele preparate, utilizate în perioada de la 3 până la 10 săptămâni de sarcină, conduc la dereglarea diferențierii țesuturilor fătului. În consecință, se nasc copii cu diverse vicii ale organelor interne, craniului, extremităților ș.a. Un atare efect negativ se numește *teratogen* și poate fi provocat de talidomid, androgeni, metotrexat, fenobarbital, salicilați, tetraciline, antituberculoase, rezerpină etc.

Unele substanțe chimice, la fel ca și radiația ionizantă, pot contribui la proliferarea malignă a celulelor, efect denumit *cancerigen* (derivații fenantrenei, naftilamina, azocoloranții, uretanul, fumul de tutun).

Complicațiile induse de hipersensibilitatea organismului bolnav, apreciate ca reacții imunoalergice

La categoria dată de complicații ale terapiei medicamentoase se referă reacțiile alergice, idiosincrazia și tahifilaxia.

Reacțiile alergice la utilizarea medicamentelor au caracter imunologic și se manifestă numai după sensibilizarea preventivă a organismului. Ele sunt specifice pentru unele substanțe chimice, însă se pot manifesta și față de alți produși chimici cu structură similară, așa-numite *reacții de încrucișare*. Frecvent provoacă reacții alergice penicilinele, salicilații, antiinflamatoarele nesteroidiene, anestezicele locale, preparatele organice etc.

Idiosincrazia este denumirea comună a reacțiilor organismului similare după tabloul clinic cu cele alergice care apar în cadrul hipersensibilității ereditare a organismului față de unele medicamente sau produse alimentare. Se caracterizează prin manifestări netipice pentru substanța dată și apar la utilizarea medicamentului în doze mici și se transmit prin ereditate.

Toleranța (dependența)

La administrarea îndelungată a unor medicamente (benzohexoni, barbiturice) scade treptat acțiunea lor curativă până la dispariția completă a efectului farmacologic. Din această cauză, pentru a obține efectul scontat, este necesar de a mări doza preparatului.

Se cunosc două tipuri de toleranță:

I. Adevărată care apare la administrarea preparatelor atât pe cale enterală, cât și parenterală;

II. Relativă (pseudotoleranță) – se dezvoltă numai la administrarea preparatelor pe cale bucală.

Tahifilaxia. La administrarea unor medicamente (efedrina, tiramina, amfetamina, 5-hidroxitriptamina), toleranța se poate dezvolta foarte repede, chiar și în culturi izolate de țesuturi. La utilizarea repetată a acestor medicamente la intervale scurte de timp efectul farmacologic scade progresiv. Tahifilaxia poate fi apreciată și ca toleranță acută.

Informația despre dependența medicamentoasă, sindromul «rebound» și sindromul «de anulare» este expusă în capitolul 2.8.

Complicațiile cauzate de diminuarea activității proceselor imune ale organismului

Procesele imune ale organismului sunt foarte labile și pot fi diminuate sub influența diferiților factori, inclusiv și celor farmacologici. În acest context în practica medicală deseori se atestă disbacterioza și superinfecția.

Disbacterioza este modificarea componenței normale a microflorei organismului caracterizată prin micșorarea sau dispariția microorganismelor tipice sau apariția microorganismelor atipice, ce nu se întâlnesc în condiții obișnuite în microflora organismului. De regulă, disbacterioza se dezvoltă în procesul tratamentului pacienților cu diverse preparate chimioterapice, preponderent cu antibiotice.

Superinfecția – dereglarea echilibrului simbiotic al microflorei obișnuite și cea concurentă drept urmare a inhibiției ultimei de către preparatele farmacologice. Superinfecția este cauzată de tilpinile nesensibile față de chimioterapice, sau de microorganisme care au devenit rezistente față de preparat până sau în procesul tratamentului. Frecvent pot deveni cauză a superinfecției stafilococii, enterococii, bacilul piocianic, proteul, *E. coli* și unii fungi (candidele, aspergilele). Superinfecțiile necesită tratament chimioterapic respectiv.

Reacțiile de acutizare

Complicațiile de acest tip se caracterizează prin acutizarea temporară a procesului patologic de bază ca urmare a utilizării substanțelor medicamentoase. Reacțiile de acutizare survin, de regulă, după administrarea preparatelor chimioterapice utile în tratamentul maladiilor provocate de agenți infecțioși sau în cadrul tratamentului leucozelor și tumorilor maligne. La utilizarea preparatelor înalt eficiente poate avea loc pieirea în masă a microorganismelor sau descompunerea neoformațiunilor maligne cu eliminarea în sânge a endotoxinelor microorganismelor sau a produselor de scindare a proteinelor. Din această cauză se acutizează procesul patologic și, temporar, se înrăutățește starea pacientului. În unele cazuri se dezvoltă colaps profund cu consecințe fatale.

ABREVIERI

ADN	–	acid dezoxiribonucleic
ADP	–	adenozindifosfat
AMPc	–	adenozinmonofosfat ciclic
ARN	–	acid ribonucleic
ASC	–	aria de sub curba concentrației
ATP	–	adenozintrifosfat
BD	–	biodisponibilitate
Cl_p	–	clearance-ul plasmatic
Cl_r	–	clearance-ul renal
COMT	–	catecol-o-metiltransferaza
DOPA	–	dioxifenilalanina
EEG	–	electroencefalografie
GABA	–	acid gamaaminobutiric
GMPc	–	guanilatmonofosfat ciclic
IEC	–	inhibitor ale enzimei de conversie
IMAO	–	inhibitor ale monoaminooxidazei
ITS	–	implante terapeutice solubile
IT	–	indice terapeutic
Kd	–	coeficient de distribuție
LCR	–	lichid cefalorahidian
LSD	–	dietilamida acidului liserginic
MAO	–	monoaminooxidaza
NADP⁺	–	nicotinamidadenindinucleotid fosfat, forma oxidată
NADP•H₂	–	nicotinamidadenindinucleotid fosfat, forma redusă
PGE	–	prostaglandine E
SNC	–	sistemul nervos central
STO	–	sisteme terapeutice oftalmice
TA	–	tensiunea arterială
T_{1/2}	–	perioada de înjumătățire
TTS	–	dispozitive terapeutice transdermale
UA	–	unități de acțiune
UI	–	unități de acțiune internaționale
UCI	–	unități calicein inhibante
Vd	–	volumul aparent de distribuție
ZCR	–	zona chemoreceptoare

Bibliografie selectivă

1. **Aurelia Nicoleta Cristea.** Farmacologie generală.- București.- Editura Didactică și Pedagogică.- 1999.
2. **Barbu Cuparencu.** Farmacologie pentru medici. Cluj-Napoca.- Editura « Dacia ».- Vol.I.- 1976.- Vol.II.- 1978.- Vol.III.- 1995.- Vol.IV.- 1996.
3. **Eugen Diaconu, Mihai Nechifor.** Antibiotice Beta-Lactamice.- București.- Editura Ministerului Chimiei.- 1998.
4. Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice (Ghid). Sub red. prof. V. Ghicavâi.- Chișinău.- F.E.P. «Tipografia Centrală».- 1997.
5. **Alfred Goodman Gilman.** The pharmacological basis of therapeutics.- Ninth Edition.- International Edition.- 1995.
6. **V.Ghicavâi** și al. Farmacologia. Chișinău.- «Știința».- 1993.
7. **Sorin Leucuța.** Farmacocinetica în terapia medicamentoasă. București.- Editura Medicală.- 1989.
8. **Georgeta Lupuțiu.** Medicația antiinfecțioasă. Chimioterapice cu specialitate limitată. Cluj-Napoca.- Casa de Editură «Sarmis».- 1995.
9. **Mihai Nechifor.** Farmacologie. Iași.- Editura UMF.- Vol.I și II.- 1981, 1985.
10. **Mihai Nechifor, Gheorghe Dănilă.** Metabolismul lipidelor biologice active.- București.- Editura «Centrală industrială de medicamente, cosmetice, coloranți și lacuri».- 1984.
11. **Mihai Nechifor.** Progrese și perspective în chimioterapia antibacteriană. București.- Editura «Viața Medicală Românească».- 2001.
12. **Valentin Stroescu.** Bazele farmacologice ale practicii medicale.- București.- Editura Medicală.- Ediția a VII-a.- 2001.
13. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Л. С. Страгунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Москва.- 2000.
14. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология (в 2-х томах).- Перевод с английского.- Под ред. проф. Метелицы В.И.- М.: «Медицина».- 1991.
15. **Кудрин А.Н.** Фармакология.- М.: «Медицина».- 1991.
16. **Маркова И.В., Калинин В.И.** Педиатрическая фармакология.- Ленинград.- «Медицина».- 1987.
17. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства (в 2-х томах).- М.: «Медицина».- 2002.
18. Роль фармацевта в системе здравоохранения. Подготовка фармацевта будущего: развитие программ обучения. Доклад третьего совещания

консультативной группы ВОЗ посвященного роли фармацевта. Ванкувер, Канада, 27-29 августа 1997 г.

19. Справочник участкового терапевта по фармакотерапии. Под ред. проф. М.В.Бочкарсва и проф. Е.А.Мухина.- Кишинев.- «Картя молдовеняскэ».- 1986.
20. Фармакология (общая, частная и основы клинической). Учебник. Под ред. проф. В.М.Виноградова.- 2-е издание.- Ленинград.- 1985.
21. Харкевич Д. А. Фармакология. Учебник.- Москва.- «ГЭОТАР МЕДИЦИНА».- 2002.
22. Чекман И.С. и др. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии.- Киев.- «Здоров'я».- 1986.

Indice alfabetic

A

Abomină	291	Acid niflumic	124, 131
Acebutolol	92, 95, 97, 179, 186	Acid orotic	233
Aceclidină	71, 72	Acid oxolinic	322, 335
Acedoxină	166, 170	Acid pantotenic	282
Acefen	146, 148	Acid paraamino-salicilic (PAS)	346, 348
Acelazină	179	Acid pipemidinic	322, 335
Acelysin	124	Acid salicilic	313
Acenocumarol	244, 246	Acid tiaprofenic	124
Acetazolamidă	227, 228, 293	Acid tranexamic	249, 250
Acetilcisteină	159, 160, 164	Acid urso-dezoxicolic	217
Acetilcolină	71, 72	Acid valproic	112, 113
Acetildigoxin	166	Acifeină	128
Acetilsalicitat de lizină	124	Actrapid	260
Aciclovir	355, 360	Acvafor	225
Acid acetilsalicilic	124, 126, 132, 179, 246, 297, 299, 301, 371	Adalat	183
Acid amino-capronic	218, 249, 250, 251, 293	Adefinină	75, 78, 82, 84
Acid ascorbic	200, 280, 284, 287, 289,	Adelfan	187, 188, 195
Acid benzoic	313	Adiurecrină	256, 277
Acid boric	314, 319	Adonizid	167, 170
Acid carbolic	315	Adrenalină clorhidrat	61, 85, 88, 96, 160, 253
Acid clavulanic	323, 330	Adverzuten	188
Acid clorhidric diluat	211	Aeron	77, 212, 213
Acid dehidrocolic	215	Agapurină	146, 148, 179
Acid etacrinic	163, 225, 227, 229, 230, 232, 271	Ajmalină	173, 174, 175, 178
Acid flufenamic	124	Albastru de metilen	317, 320
Acid folic	240, 242, 243, 280, 283, 289, 306	Albucid	341, 342
Acid glutamic	200	Aldomet	96
Acid hopatenic	141, 146, 148	Algamon	124
Acid lipoic	200, 201, 208	Alka-Seltzer	124
Acid mefenamic	124, 297, 299, 301	Alliestrenol	237, 272
Acid nalidixic	322, 335, 336	Allohol	215
Acid nicotinic	179, 199, 280, 285, 289	Allopurinol	233, 235, 293
		Alloxim	75, 83
		Almagel	206, 208, 211
		Alprazolam	137
		Alteplază	248
		Aluminiu carbonat	206, 208

Aluminiu fosfat	206, 208	Anis	159
Aluminiu hidroxid	206, 208, 209, 211	Aniracetam	146
Alupent	88	Anteovin	274
Amadol	118, 123	Antifomsilan	163
Amantadină	115, 356	Antigripin	129
Ambrenoniu clorură	73	Antimonil-sodic tartrat	366
Ambroxol	159	Antiracetam	146
Amezină sulfat	196	Apomorfina clorhidrat	86, 215, 219
Amfenon	270	Apresină	186, 189, 194
Amfepranon	203	Aprotinină	218, 220, 222
Amfetamină	141, 144	Aprovel	192
Amfotericina B	350, 351, 360	Aralie	142, 152
Amidopirină	128	Argint coloidal	315
Amikacină	321, 330	Arlef	124
Amilond	227, 231	Armină	73
Aminalon	141, 146, 147	Articaină	62, 63
Aminazină	134, 135, 163	Artrocam	124
Aminoacrichină	366	Artrotec	297
Aminofilină	160, 161, 164, 179, 227	Ascofen	128, 297
Amiodaronă	173, 177, 178	Ascorutin	290
Amitriptilină	141, 149, 150, 151, 153	Asmafil	160
Amizil	84, 137	Asparcam	287
Amizol	82, 149, 150	Asperază	291
Amizon	124, 132	Aspirină	124, 128, 179, 246, 297
Amlodipină	179, 183, 184, 186	Aspisol	124, 297
Amodol	118, 123	Astemizol	303, 305
Amolorfină	350, 351	Astmopent	88
Amoniac	66, 68	Atenolol	86, 92, 94, 97, 165, 173, 179
Amoxicilină	323	ATP	179
Amoxiclav	323, 326, 330	Atropină sulfat	75, 83, 120, 206, 216, 237
Ampicilină	323, 325, 326, 339	Atrovent	160
Ampiox	323, 326	Augmentin	326, 330
Analgină	124, 128	Azactam	329
Anapirină	124, 129	Azaleptină	134, 136
Anaprilină	86, 94, 97, 186, 188, 194	Azametoni bromură	78, 79, 80, 163
Anatoxină stafilococică	306	Azapropazon	124
Ancotil	350, 351	Azid	206
Androcur	273	Azitromicină	322, 333, 334, 340
Anekaina	62, 63	Azlocilină	323
Anestezină	62, 63, 67	Aztreonam	329, 340
Anginin	200		
Angiotensinamidă	195		

B

Bactrim	341, 343	Biltricid	366
Baralgină	129	Bisacodil	221, 222, 224
Barbamil	139	Biseptol	341, 343
Beclamid	111	Biskolcitrăt	210, 211
Beclometazon	160, 162, 279	Bișofit	124, 131
Becotid	160, 162	Bretiliu	173, 177
Befeniu hidroxi-naftoat	360	Bricanil	88
Belladonnă	75, 77	Brietal	100, 102
Belloid	77	Brinerdină	187, 188
Bemecor	166	Bromazepam	137
Bemegrid	142, 154, 156	Bromcriptină	86, 114, 115
Benalgină	123	Bromhexină	159, 160, 164
Benactizină	82, 137	Bromizoval	105, 109
Benciclan	197	Bromură de potasiu	159
Bendazol	186, 306	Bromură de sodiu	159
Benzilpenicilină	323, 324, 339	Bromural	105
Benzilpenicilina-benzatin	323, 324	Bronhicum	159
Benzilpenicilina-novocaină	323, 324	Bronhobru	137
Benzocaină	62, 63	Bronholitină	157, 159
Benzohexoniū	78, 79, 80, 84, 163, 194, 206	Bronhomunal	306, 307
Bereș plus	306	Bronhosan	159
Berotec	88	Brufen	124, 297
Besalol	77	Bucarban	261
Betaferon	359	Buformină	262
Betaloc	179	Bumetanid	225
Betametazon	295	Bupivacaină	62, 63, 64
Bicarbonat de sodiu	206, 208, 209, 211	Buspironă	138
Bicilină-1	323, 324, 339	Busulfan	306
Bicilină-5	323, 324, 339	Butadion	124, 129, 132, 233, 297, 299, 301, 371
Bifenox	225	Butamid	261
Bifonazol	351	Butamirat citrat	157
Bilignină	217	Butorfanol	117, 122, 123
		Butoxamină	86

C

Cafeină	104, 141, 142, 152	Calimină	74
Calcitrină	287	Calipsol	100, 102
Calciu carbonat	206	Calmepam	137
Calciu pangamat	280, 283, 289	Camfor	142, 154, 155, 164, 195
Calciu pantotenat	280, 289		

Canesten	350	Cefoxitin	327
Capozid	186, 194	Cefpirom	327
Captopres	186	Cefprozil	327
Captopril	166, 191, 193, 195	Cefradină	327
Carbacolină	71, 72	Ceftizoxim	327
Carbamazepină	111, 113	Ceftriaxon	327
Carbenicilină	323, 325	Cefuroxim	327
Carbenicilină sodică	323	Celanid	166, 170, 172
Carbocisteină	159	Centedrină	150
Carbocromen	179	Cerigel	319, 320
Carbogen	142, 154	Cerivastatin	201
Carbolen	66	Cerucal	212, 213
Carbonat de calciu		Chimotripsină	159, 291
Carbonat de litiu	138	Chinidină	173, 174, 178
Carboximetil	221	Chinină	361, 363
Cărbune activat	66, 68, 306	Chiniofon	344
Carbutamidă	261	Chinotilină	73
Cardigin	166, 171	Chinoxidină	345
Cardiosorb	178, 182	Ciamid	293
Cardiovalen	167	Cianidanol	217
Carditoxin	166, 212	Cianocobalamină	240, 242, 243, 280, 283, 289
Carfecilină	325	Ciclobarbitol	105
Carsil	217	Ciclodol	82, 84, 115
Caterghen	217, 220	Ciclofosfamidă	306, 308
Cavinton	141, 146, 148, 152, 153, 197, 199	Ciclometiazid	227, 230
Cefackir	327	Ciclopiroxolam	350
Cefactor	327	Cicloserină	322, 346, 349
Cefadroxil	327	Cimetidină	206, 211
Cefalexină	327	Cinarizină	197, 199
Cefalotină	327	Ciprobai	335
Cefamandol	327	Ciprofibrat	200
Cefapirină	327	Ciprofloxacina	322, 335, 340
Cefataxim	339	Ciproheptadină	305
Cefazolină	327, 339	Ciproteron	274
Cefepim	327	Citarabină	306, 308
Cefixim	327	Cititon	71, 72, 83, 154
Cefmetazol	327	Citocrom C	291, 293
Cefonicid	327	Citramon	128, 129
Cefoperazonă	327	Claritină	303
Ceforamid	327	Claritromicină	333
Cefotaxim	327	Clemastină	303, 304
Cefotetan	327	Clenbuterol	160
		Clexan	244, 245

Clift	167	Coficil	128
Clindamicină	322, 336	Colargol	315
Clinoril	124	Colchicină	233
Clion-D	350	Coldrex	129
Clivarină	244	Colecalciferol	287
Cloditan	270	Colecistochinină	218
Clofelină	85, 87, 186, 187, 194	Colestid	200
Clofezon	297	Colestipol	200
Clotibratul	200	Colestir	200
Clomifen	271	Colestiramină	200
Clonazepam	111, 143	Colină salicilat	124, 128
Clonidina	87, 186, 187	Collenzim	215, 219
Clopidamid	188, 194, 227, 232	Colosas	215, 220
Clopidogrel	246	Complamin	197
Cloracon	111	Complamină	146, 148
Cloralhidrat	108	Continuim	274
Cloramfenicol	322, 337	Contrical	218, 220, 249, 293, 294
Cloramină	312, 319	Corazol	154
Clorchinaldon	344, 345	Cordacet	246
Clordiazepoxid	137	Cordanum	95, 179
Clorhexidină	312, 319	Cordiamină	63, 104, 142, 154, 156, 164, 195
Clorochină	361, 362, 363	Cordigit	166, 170
Cloropiramină	141, 303, 304	Corglicon	164, 166, 170, 172
Clorpromazină	134, 135, 140, 163	Corinfar	179, 183
Clorpropamidă	261	Corticomicetin	338
Clorprotixen	134, 136	Corticotropină	254, 255, 277
Clortalidon	227, 230	Cortizon	263, 295, 296
Clorură de calciu	249, 252	Corvaton	179, 182, 186
Clorură de porasiu	173, 178	Cotarină clorură	237
Clorură de sodiu	120	Co-Trimoxazol	341, 343
Clorură de tiamin	120	Cozaar	186, 192
Clotrimazol	350, 360	Creatinfosfat	179
Cloxacilină	323	Cromoglicat sodic	160, 162, 303, 305, 309
Cloxil	366, 369	Cromolin sodic	305, 309
Clozepid	137	Cruşin	221
Coamid	240, 243	Crystepină	188
Codalin	157	Curantil	179, 246
Codeină	117, 118, 121, 157, 158	Cvifenadin	303, 304

D

Dactarin	350, 352	Dietazină	
Daprox entero	124	clorhidrat	114
Decamevit	281	Dietilcarbamazină	366, 368, 369
Decamin	351	Dietilstilbestrol	270, 271
Decaris	306, 366, 367, 369	Difenhidramină	139, 212, 213, 303, 304
Decoct din coajă de stejar	65, 68	Difeniltropină	
Decvalinil	351	clorhidrat	114, 116
Degmicid	319	Difenină	111, 113, 173, 174
De-nol	210, 211, 315	Diflucan	350, 352
Depo-Provera	274	Diflunisal	124, 128
Depot-Cyren	270	Digestal	218, 219
Deprenil	114, 115	Digofton	166
Deprexin	151	Digitoxină	166, 170, 171
Dermazin	341	Digoxină	164, 166, 170, 171, 172
Dexametazon	164, 263, 278, 286, 295, 301	Dihidralazină	187, 188
Dexamfetamină	114	Dihidroergotamină	93, 197
Dextrometofan	157	Dihidroergotoxină	93, 197
Dezopimom	211	Dilanacină	166
Dezoxicorticosteron acetat	269, 278	Diltiazem	166, 173, 177, 179, 183, 184, 186
Dezoxiribonuclează	291, 292		212, 303, 304, 308
Diabeton	261	Dimedrol	
Diacarb	227, 228, 293	Dimenoxadol	
Diane-35	274	clorhidrat	117, 118, 122
Diazem	179, 183	Dimestrol	270
Diazepam	105, 107, 108, 137, 141	Dimexid	124, 131
Diazolin	303, 304, 308	Dinezină	114
Diazoxid	186, 190	Dinoproston	236
Dibazol	186, 190, 195, 199, 306	Dinoprost	236, 237
Dibunol	146	Diovan	192
Dicaina	61, 62, 63, 67	Dioxidină	344
Dicinon	249, 250	Dioxiplast	345
Diclocain	297	Dipidolor	118, 122
Diclofen	124, 131	Dipiridamol	179, 246, 251
Diclofenac	124, 130, 132, 297, 299	Dipiridol	306
Diclorură de mercur	314	Dipiroximă	75, 83
Diclotiazidă	166, 186, 193	Dipropionat	236
	227, 230, 232	Diprazină	163, 212, 303, 304, 308
Didanosină	358	Diprivan	100
		Diroton	186
		Disopiramidă	173, 174
		Disulfiram	105, 293

Ditilină	81, 84	Donma	124
Ditrazină citrat	366, 368, 369	Dopamină	86, 91, 97, 195
Ditrim	341	Dopegit	96, 186
Djozamicină	322, 333	Doxazosină	186
Dobutamină	86, 195	Doxepină	141, 149
Doctor Mom	159	Doxiciclină	321, 332, 333, 340
Dolobid	124, 128	Droperidol	100, 122, 134, 136, 212
Donalgină	124, 297		

E

Echinacee	152, 306	Estocină	117, 118, 122
Echinopanax	142	Estradiol	236, 270
Econazol	351	Estrobeme	270
Ednit	166, 186	Estron	236, 270, 279, 347
Edronax	150	Estulic	186, 187, 232
Efedrină clorhidrat	90, 97	Etacizină	173, 174, 175
Efferalgan	124, 129	Etambutol	359, 346, 348
Elenium	137	Etamid	233, 234, 235
Eleuterococ	142, 152, 153, 306	Etaminal sodic	105, 107
Emetină	361, 365	Etamzilal	249, 250, 251
Enalapril	166, 186, 191, 192, 195	Etanol	103, 137, 163, 311, 317, 318, 320
Enalbină	146	Etaperazină	134, 136, 212, 219
Enfluran	100, 101	Etazol	341
Enoxaparină de sodiu	244, 245	Eter etilic	100
Entegnin	66	Etilbiscumacetat	244, 246
Enteroseptol	344	Etilmorfină	157
Enterosgel	306	Etimizol	120, 142, 146, 154, 155
Enzistal	291	Etinilestradiol	270, 279
Epinefrină	61, 85, 87, 88, 89, 96, 160, 253	Etionamidă	346, 347, 359
Erazon	124, 131	Etiracetam	146
Ergocalciferol	281, 286, 290	Etisteron	272
Ergometrină	237, 238	Etmozină	178
Ergotal	237	Etomidat	100
Ergotam	197	Etoniu	319, 320
Ergotamină	237, 238, 239	Etosuximidă	111, 112
Ericiclină	333	Etran	100
Ericrozid	167	Eucalipt	159
Erinit	178	Eufilină	160, 179, 227
Eritromicină	322, 333, 340	Euglicon	262
Esidrex	188	Eunoctin	105, 108
Esperal	105	Excluton	274
Essențiale	217, 218, 220	Exoderil	350

F

Falicard	179, 183	Ferro Gradumet	242
Famciclovir	355	Ferroplex	240, 242, 243
Famotidină	206, 211	Ferrum-Lek	240, 242, 243
Felodipină	183	Festal	218, 219, 220, 291, 293, 294
Femoden	274	Fevarină	141
Fenamină	141, 144	Fibrinogen	249, 252
Fenasal	366, 368, 369	Fibrinolizină	248, 291
Fenazepam	105, 133	Fier lactat	240, 242, 243
Fenbutol	200	Fier sulfat	240, 242, 243
Fencarol	303, 304, 308	Finlepsină	111
Fenfluramină	203, 204	Fitolizină	233, 234
Fenibut	137, 146, 148	Fizostigmină	73, 77, 293
Fenigidină	179, 183	Flegamin	159
Fenilbutazon	124, 129, 233, 297, 299	Flubendazol	366
Fenilefrină		Flucitozină	350, 351
clorhidrat	87, 195	Fluconazol	350, 351, 352, 360
Fenilină	244, 251	Fludrocortizon	269
Fenindoin	244, 246	Flugalină	131
Fenitoină	111	Flufenazină	134
Fenobarbital	105, 107, 109, 111, 287, 371	Flumecinol	217, 218
Fenobolin	276, 279	Flumetazon	278
Fenofibrat	200, 201, 202	Flunarizină	194, 199
Fenol	315	Flunisolid	160, 162
Fenoldopam	86	Fluorazicină	149, 151
Fenolftaleină	212, 224	Fluorouracil	306
Fenoterol	86, 88, 160, 237	Fluoxetină	150, 151
Fenoxibenzil-penicilină-benzatin	323	Flurbiprofen	131
Fenoximetil-penicilină	324	Fluspirilen	134
Fenoxipenicilină	323	Flutrimazol	350
Fentanil	117, 118, 121, 122, 123, 163	Fluvastatit	200, 201
Fentolamină	85, 92, 163, 186, 188	Fluvoxamină	141, 150, 151, 153
Fepranon	203, 204, 211	Foliculină	270
Feprosidnină		Foran	100
clorhidrat	150	Foredent	318
Feracril	242	Forlax	221
Feramid	242	Formidon	318
Fercoven	240, 242, 243	Formaldehidă	311, 318, 320
Ferezol	316	Formalină	318
Feron	359	Fortral	118, 123
Ferrocal	242	Fortralgin C	127

Foscarnet	355
Fosfacol	73, 83
Fosfaden	179
Fosfobion	179
Fosfolip	217
Fosfomicină	322, 338
Framicetină	330
Fraxiparină	244, 245, 251
Ftalazol	341, 342, 343
Ftalilsulfatiazol	341, 342, 343
Ftalsulfapiridazin	341
Ftazin	341
Ftivazid	346, 359
Ftorotan	100, 118

Fulevil	338
Fungizone	351
Furacilină	316, 344
Furadonină	316, 344
Furagină	316, 344
Furagină solubilă	344
Furazidină	316, 344
Furazolidon	316, 317, 320, 344, 345
Furosemid	127, 163, 165, 186, 193, 225, 227, 229, 232
Fusidat	
dietanolaminic	338
Fuzidină	322, 338, 340

G

Galantamină	71, 73, 83, 293
Galascorbină	290
Gallopamil	186
Gama-globulină	306
Gammalon	141, 146, 147
Ganciclovir	355
Garamicină	330
Gastrocepină	206, 211
Gemcitabină	306
Gemfibrozil	200, 202
Gentamicină	321, 330, 331, 340
Gerovital	281
Ginkgo biloba	197, 198, 142, 152, 153,
Ginseng	306
Glaucină	157, 158
Glauvent	157
Glaveral	206
Glibenclamidă	261, 262, 278
Glibutid	262, 278

Glicerină	221
Glicerol trinitrat	178
Gliclazidă	261
Glicvidonă	261
Glucagon	253
Glucosamină	124, 132
Glucoză	120, 227
Glurenorm	261
Gordox	293, 294
Gramicidină	311, 322
Granisetron	212, 214
Grizeofluvină	150, 350, 360
Guaifenezină	159
Guanfacin	
clorhidrat	186, 187
Gudron	196, 316
Gutimină	146
Gutron	196
Guttalax	221

H

Halazolină	87	Hidrocarbonat de sodiu	120, 127, 287, 314
Halazon	312	Hidroclortiazidă	186, 188, 193, 194, 227, 230
Halidor	197	Hidrocortizon	164, 263, 277, 295, 301
Haloperidol	134, 136, 212	Hidroxiclorochină	361, 363
Halotan	100, 103, 118	Higroniu	78, 79, 80, 84, 163
Hemostimulină	242	Higroton	227
Heparină	179, 200, 201, 244, 245, 251	Hiosciamină	75, 77, 264
Heptral	150	Hiperstat	186
Hexametoniu	78, 79, 80, 163,	Hipnomidat	100
benzosulfat	186, 206	Hipoclorit de calciu	312
Hexamină	111	Hirudoid	244
Hexavit	281	Histaglobulină	306
Hexenal	100	Histamina	205
Hexestrol	270, 271	Histodil	206
Hialuronidază	291		
Hidralazină			
clorhidrat	186, 189		

I

Ibuprofen	124, 131, 132, 297, 299, 301	Inozină	179
Ibustrin	246	Instenon	197, 199
Idanosină	358	Insulină	203, 204, 253, 278
Idoxuridină	355	Insulină protamin suspensie	260
Iduviran	355	Insulină zinc	260
Ihtiol	316	Insulină zinc cristalină suspensie	260
Imipenem	329	Insulină zinc protamin	260
Imipramină	141, 149, 150	Insulină zinc protamin suspensie	260
Imizină	141, 149, 150	Insulină zinc suspensie amorfă	260, 278
Immunal	306, 307	Insulindez	260
Imodium	223	Intal	160, 162, 303, 305
Imortelă	215	Intencordin	179
Imovan	105, 108	Interferon	306, 307, 358
Imuchin	359	Intetrix	344
Incazan	149, 151	Intron A	359, 360
Indanil	325	Iod (soluție alcoolică)	313, 319
Indobufen	246		
Indometacină	124, 130, 132, 233, 297, 299, 301,		
Infuzie din frunze de salvie	65, 79		
Ingitrit	293, 294		
Inhacort	160		

Iodasept	313	Isosorbit dinitrat	163, 178, 182
Iodinol	313	Isosorbit	
Iodoform	313	mononitrat	176, 182
Iodură de potasiu	159, 258	Isradipin	186
Iodură de sodiu	159	Istenon	198
Ionol	146	Itraconazol	350, 351, 352
Ipecă	215	Iunicap	281
Ipratropium bromură	160, 161	Ivadal	105, 108
Iprazid	293	Izadrină	86, 88, 97, 160, 161
Irbersartan	192	Izafenină	221, 224
Iruhol	338	Izoconazol	350
Isodinit	178, 182	Izofluran	100, 101
Isoniazidă	346, 359	Izoprenalină	88, 160, 161
		Izoptin	183, 192

K

Kalcinova	281	Ketonal	124
Kanamicină	330, 346, 349	Ketoprofen	124, 131, 297
Kelfizin	341	Ketorolac	117, 123, 124, 130
Ketalar	100, 102	Ketotifen	160, 162, 303, 305
Ketamină	100, 102, 103	Klominal	141
Ketanov	117, 123	Kytril	213
Ketoconazol	350, 351, 360		

L

Labetalol	92, 94	Lecozim	291
Ladisan	151	Legalon	216, 220
Lactat de etacridină	317	Lescol	200, 201
Lactuloză	221	Leucogen	242, 243
Lămâie chineză	142, 152, 153	LeuCoXen	243
Laminarid	221, 222	Leuzee	142, 152, 153
Lamizil	350	Levamisol	306, 307, 309, 366, 367, 369
Lamotrigină	112, 113	Levodopa	114, 116
Lancorsin	166	Levomecol	338
Lanicor	166	Levomepromazină	136
Lanitop	166	Levomicetină	322, 337, 371
Lansoprazol	206	Levonorgestrel	274, 275
Lantozid	166, 170	Levorină	350
Lasolvan	159	Levosin	338
Lazix	186, 193, 225		

Libexină	157, 158, 164
Licorină clorhidrat	159
Lidaprim	341
Lidază	291, 293, 294
Lidocaină	62, 63, 64, 67, 173, 174, 178
Lincomicină	322, 336
Linestrenol	274
Liotironină	257
Lipanol	200
Lipantil	201
Lipobai	201
Lipostat	200, 201
Lisinopril	186, 192
Listenon	81
Litiu carbonic	141
Liv-52	217
Lizină acetyl- salicilat	297

Lizoform	318
Lobelină	71, 72, 83, 154
Lomefloxacină	335, 346
Lomir	186
Lomotil	223
Loperamid	223, 224
Loracarb	327
Loratidină	303
Lorazepam	111, 137, 141
Losartan	166, 192, 195
Loşeril	350
Lovastatin	200, 201, 202
Ludiomil	141
Lugol	313
Luminal	105, 107, 111, 139
Luteotropină	255

M

Maalox	206, 208, 209, 211
Mabron	118, 123
Macrogol	221
Madopar	114
Madribon	341, 342
Magneziu carbonat	206, 208
Magneziu hidroxid	206, 208
Magneziu oxid	206, 208, 209, 211
Magneziu silicat	206, 208
Magneziu sulfat	186, 190, 195, 216, 221, 224, 237, 238
Maninil	261, 262
Manitol	225, 227, 228
Mannit	163, 225, 228, 232
Maprotilină	141, 149, 151
Maripen	323
Marvelon	274
Mătase de porumb	215
Maxacvin	346
Mebendazol	366, 367, 369
Mebhidrolin	303
Medazepam	137, 141

Medilazid	166, 170
Medroxiprogesteron	274
Meflochină	361, 363, 365
Melictina	80, 81, 84
Melipramină	149, 150
Meloxicam	124, 131, 297, 301
Menorest	270
Mentol	66, 68
Meprobamat	137, 138
Meprofan	138
Mercaptopurină	306, 308
Mercazolil	258, 278
Mercur galben	314, 320
Meridil	141, 146
Merlit	137
Meropenem	329
Mesnim	159
Mesocarb	141, 144
Mesulid	124, 301
Metacilină	332
Metacină	78, 84
Metamfetamină	144
Metamizol	124, 128, 132
Metandienon	276

Metandriol	276, 277
Metandrostenolon	276, 279
Metformină	262
Metilandrostendiol	276, 277
Metildopa	92, 96, 97, 186, 187, 194
Metilergometrină	237
Metilprednisolon	295
Metilsalicilat	297
Metiltestosteron	253, 273
Metiluracil	210, 242, 243, 306
Metindol	124, 297
Metionină	200, 201
Metoclopramid	212, 213, 219
Metohexital	100, 102
Metoprolol	86, 173, 176, 179, 186
Metotrexat	306, 371
Metralindol	149, 151
Metronidazol	361, 364, 365
Mevacor	200
Mexidol	146
Mexiletină	173, 174
Mezapam	137
Mezaton	85, 87, 97
Mezim-forte	218, 219, 220, 291, 292
Mezlocilină	323
Mianserină	149
Miconazol	350, 352

Micoseptină	350
Microfilină	270
Microginon	274
Microlut	274
Midantan	115, 116
Midecamicină	333
Midodrină	196
Mielopid	306
Mielosan	306
Milvane	274
Miniciclină	332
Minipres	186
Minoxidil	186
Miocozolon	350, 352
Mirastimină	311, 319, 320
Misoprostol	210, 211
Mistabron	159
Molsidomină	179, 182, 186
Monomicină	330
Morfină	117, 118, 123, 163, 223
Movalis	124, 131
Moxolactan	327
Moxonidin	186, 189, 194
Mucaltină	159, 164
Mucilagiu de amidon	65, 68
Mucilagiu din semințe de in	65
Multitabs	281

N

Nabumeton	297
Nadroparină de calciu	244, 245
Nafazolină	87, 97
Nafriđrofuril	146
Naftamon	366
Naftifin	350
Naftizină	87, 97
Nakom	114, 115
Nalbă-mare	159
Nalorfină	117, 120, 123
Naloxon clorhidrat	117
Naltrexon	117

Nandrolon decanoat	179, 276, 277
Nandrolon fenilpropionat	179, 276
Naniprus	186
Naproxen	124, 131, 297, 299
Natamicină	350, 351
Natriu fosfat radioactiv	240
Natriu sulfat	221
Navoban	212
Negram	336
Nembutal	105

Neodicumarină	244, 251
Neo-Eunomin	273
Neomicină	330, 371
Neostigmină	71, 73, 74, 293
Neoton	179
Neurophen	291
Nevigramon	336
Nialamid	141, 149, 150, 153, 293
Nicardipină	183
Nicergolină	141, 146, 148, 198
Niclosamidă	366, 368, 369
Nicodină	215, 216, 220
Nicoșpan	199
Nicotinamidă	289
Nicoverin	199
Nifedipină	179, 183, 185, 192, 195
Niketamidă	142, 154
Nimesil	124, 233, 297
Nimesulid	124, 233, 297, 301
Nimodipină	197, 199
Nimotop	197
Nistatină	350
Nitrat de argint	315, 320, 65
Nitrat de bismut	65, 68, 315
Nitrat de stricnină	142
Nitrazepam	105, 108, 109
Nitrofural	316, 344, 345
Nitrofurantoină	316, 344

Nitroglicerină	163, 178, 179, 181, 185
Nitroprusid de sodiu	163, 165, 186, 190, 195, 241
Nitrosorbid	182
Nitroxolină	344, 345
Nizatidină	206
Nizoral	350, 351
NOK-5	344
Non-ovlon	274
Nootropil	141, 146, 147
Noradrenalină hidrotartrat	85, 89, 96, 253
Norcolut	272
Norfloxacină	335
Norepinefrină	89, 195
Noretisteron	272
Norfloxacină	322
Norgestrel	274
Normotens	187
Norplant	274
Norsulfazol	341
Norvasc	179, 186
No-șpa	199, 216
Novocaină	61, 62, 63, 67
Novocainamidă	173, 178
Novoimanină	311
Nozepam	137
Nucleinat sodiu	242, 243, 306
Nuredal	141, 150

O

Obzidan	94
Ofloxacină	322, 335, 336, 340
Oleandomicină	322, 333
Oletetrină	333
Oligovit	281
Omeprazol	206, 207
Omez	206
Omnopon	117, 118, 121
Ondansetron	212, 214
Oraz	206
Orciprenalină sulfat	86, 88, 160
Ornid	173

Ornidazol	361, 365
Orotat de potasiu	179
Orotat de sodiu	146
Ortofen	130, 297, 299
Orungal	350, 352
Osalmidă	215
Ouabain	166
Ovestin	270
Ovidon	274
Oxacilină	323, 325
Oxafenamidă	215, 220
Oxazepam	137, 141
Oxazil	73

Oxeladină	157, 158, 164
Oxibral	197, 198
Oxibutirat de litiu	138
Oxibutirat de sodiu	100, 102, 139, 146
Oxid de zinc	65, 315, 320
Oxifenisatină	221
Oxiferriscarbon de sodiu	242

Oxitetraciclină	321, 332
Oxitocină	236, 237, 239, 256, 277
Oxitropiu	160, 161
Oxolină	360
Oxprenolol	176

P

Panadol	124, 129
Panangină	173, 178
Pancreatină	218, 220, 291, 292, 294
Pantocid	312
Pantocrină	152, 153
Pantogam	141, 146
Pantripin	293
Panzinorm	218, 219, 220, 291, 292
Papazol	199
Papaverină clorhidrat	118, 186, 194, 198, 216
Paracetamol	124, 129, 132
Parametazon	295
Parlodel	114
Parmidină	200, 201, 202
Paroxetil	155
Partusisten	237, 239
Pătlagină	223
Paxil	151
Pefloxacină	335
Pegasis	359
Pelin (tinctură)	203, 211
Pempidină	80, 206
Penameciclină	323
Penfluridol	134
Penicilinază	291
Pentagastrina	205
Pentamină	78, 79, 80, 84, 163
Pentazocină	117, 118, 122
Pentaeritritol	178
Pentetrazol	154
Pentobarbital	105
Pentotal	100, 102

Pentoxifilină	146, 148, 179, 186, 190, 195, 198,
Pentoxil	242, 243
Pepsină	205, 211, 291, 292
Perfenazină	134, 136, 212
Peritol	305
Permanganat de potasiu	120, 311, 312, 319
Peroxid de hidrogen	311, 319
Pertusină	159
Picamilon	146, 148, 199
Picosulfat de sodiu	221
Picovit	281
Pilocarpină clorhidrat	71, 72, 83
Pimafucină	350
Pimozid	134
Pindolol	173, 194
Piperaciclină	323
Piperazină	366, 369
Pipercurouniu bromură	80
Piracetam	141, 146, 147, 152
Piramen	147
Pirantel	366, 367, 369
Pirazidol	141, 149, 150, 153
Pirazinamidă	360, 346, 347
Pirenzepină	206, 207
Piriditol	146, 148
Piridostigmină bromură	73, 74, 83
Piridoxalfosfat	280
Piridoxină	280, 282, 289
Pirilenă	80, 84, 206

Piritramidă	117, 118, 122, 123
Pirlindol	141, 149
Piroxan	92, 93, 97
Piroxicam	124, 131, 132, 299
Pirvinu pamoat	366, 367
Pituitrină	236, 237, 239, 256, 277
Platifilină	
hidrotartrat	78, 84, 216, 222,
Plavix	246
Podbal	159
Policortolon	296
Polifepan	66, 68
Polimixină B	334, 335, 340, 322
Polimixină M	322, 334, 340
Polisponină	200, 202
Ponstan	297
Ponstel	124, 297
Portal	150
Portulak	221
Postinor	274, 276
Poteseptil	341
Pravastatin	200, 201
Prazicuantel	366, 368
Prazosin	85, 92, 97, 165, 186, 188, 194
Predian	261
Prednisolon	164, 263, 295, 296, 301
Prednison	296
Predictal	179
Pregnin	272
Prenoxdiazină	157, 158
Pre-par	237

Primachină	361, 363
Primamet	206
Primidon	111, 113, 141
Probenecid	233, 234
Probucol	200
Procainamidă	174
Procaină	
clorhidrat	62, 63
Procorum	186
Prodictin	201
Profezim	291
Progesteron	237, 272, 279
Proglumid	206, 207
Prolactină	252
Prolixan	124
Promedol	117, 121
Prometazină	139, 163, 212, 303, 304, 213
Propafenonă	173, 174, 175
Propanidid	100, 102, 103
Propofol	100
Propranolol	92, 94, 165, 173, 176, 186, 188, 246
Proroxan	
clorhidrat	92, 93
Prostess	274
Prostaglandina F ₂	237
Protamină sulfat	245
Protargol	315
Proteinat de argint	315
Protionamidă	346
Protoxid de azot	100, 101
Prozerină	71, 77, 83, 293
Pterofen	227

Q

Quamatel	206
----------	-----

R

Radedorm	105, 108
Radoter	105
Ramipril	186
Ranitard	206
Ranitidină	206, 211
Rantarină	152

Raunatin	186, 188
Răculeț	223
Reaferon	359, 360
Reasec	223
Rebif	359
Redergin	197

Regulax	221	Ribonuclează	291, 292
Reladorm	105, 108	Riboxină	179
Relanium	105, 108, 137	Ricin (ulei)	221, 224
Remantadină	356, 360	Ricovit	281
Reopirină	124, 297	Rifampicină	322, 346, 347
Retabolil	179, 276, 277, 279, 200	Righevidon	274
Retinol acetat	179, 281, 285, 287, 290	Ritodrin	237
Revent	221	Rivanol	317
Reviparină de sodiu	244	Rocal	319
Revit	281	Rodiolă	142, 152, 306
Rezerpină	92, 95, 97, 186, 187, 188, 194, 371	Roferon	359
Rezorcin	315, 316, 318	Rondomicină	332
Rezorform	318	Ronidază	291
Ribavirină	357	Roxitromicină	333, 340
Riboflavină	280, 282, 289	Rudotel	137
Ribomunil	306	Ruscuță	167, 170
		Rutină	200, 280, 285, 289

S

Sahol	124, 128	Senadexidă	221, 224
Saitotec	210	Sermion	141, 146, 148, 153, 190, 198
Salamid	124	Sertralină	150, 151
Salazodimetoxin	341	Sibazon	105, 108, 122, 137
Salazodină	341, 342, 343	Sibelium	197
Salazopiridazin	341, 342	Sidnocarb	141, 144, 152
Salazosulfapiridin	341	Sidnofarm	179, 182
Salbutamol	86, 88, 97, 160, 237	Sidnofen	150
Salicilamidă	124, 297	Silabolin	276, 277
Salicitat de metil	124	Silest	274
Salicilat de sodiu	128, 297	Silimarină	217
Saluzid	346	Silindac	130
Saluzidă solubilă	346, 360	Simvastatin	200, 201
Saparal	152	Sinapism	66
Saridon	129	Sincumar	244, 251
Schizandrol	142	Sinestrol	270, 279
Sclipeti	223	Sintomicină	338
Scopolamină	75, 77, 84, 212	Siofor	262
Secretină	218	Sirepar	217
Sectral	179, 186	Sizomicină	330
Sedalgină	128	Smecta	66
Seduxen	105, 108, 137	Solpadein	129
Selegilină	116	Solutan	159
Semințe de dovleac	366		

Somatotropină	255	Sulfadimetoxină	341, 342
Sombrevină	100, 102	Sulfadimezin	341
Sorbestrea	223	Sulfadimidin	341, 343
Sotalol	173, 177, 186	Sulfaetidol	341, 343
Spasmalgon	124	Sulfaguanidin	341
Spasmolitină	75, 78, 82, 84	Sulfalen	341
Spectinomycină	338	Sulfametoxipirazină	341, 343
Spiramicină	333	Sulfametoxipiridazină	341, 343
Spirolactonă	166, 227, 231, 232, 270	Sulfanilamid	341
Splenină	306	Sulfapiridazină	341
Sterculie	142, 152	Sulfasalazin	341
Stipticină	237	Sulfat de cupru	215, 315, 320
Stoptussină	157	Sulfat de magneziu	120
Streptocid	341	Sulfat de sodiu	120
Streptodecază	248, 251, 291	Sulfat de zinc	65, 215, 315, 320
Streptokinază	248, 251, 291	Sulfatiazol	341
Streptomycină	321, 330, 331, 346, 348	Sulfaton	341
Stripticină	237	Sulfocamfocaină	142, 154, 156
Strofantidină acetat	166	Sulfură de mercur	314
Strofantina K și G	164, 166, 171, 170, 172	Sulgin	341
Stugheron	197	Sulindac	124, 297
Suc gastric natural	211, 291	Sulodexid	244, 245
Sucralfat	210, 211	Sulpirid	134, 136, 140
Suinsulină	260	Sumamed	322, 334
Sulacilină	326	Supradin	281
Sulbactam	323, 326, 330	Suprastină	303, 304, 308
Sulemă	314	Surgam	124
Sulfacarbamid	341	Sustac	178, 182, 185
Sulfacetamid	341, 342, 343	Sustanon-250	273
Sulfacil sodiu	341, 342, 343	Suxametoniu iodură	81
Sulfadiazin sare de argint	341		

T

T-activină	306, 309	Tarivid	335, 336
Talinolol	92, 95, 97, 179	Taveghil	303, 304, 309
Talpa-gâștei (tinctură)	139, 141	Tazepam	137
Talusin	167	Teicoplanină	321, 332
Tanacan	146	Telmox	367
Tanakan	197, 199	Tempalgină	129
Tanină	65, 68	Tenormin	179
Tanston	124	Tenoxicam	124, 131
Tardiferon	241, 242	Teobromină	142

Teofilină	142, 160, 161, 164, 227	Tocoferol acetat	179, 200, 281, 287, 290
Terbinafin	350, 352, 360	Tolbutamidă	261
Terbutalină	86, 88, 160	Tolciclat	350
Tercuroniu	80	Tolmice	350
Terebentină	66, 68	Tomafirin	128
Terfenadin	303	Torecan	212
Termopsis	159, 164, 215	Tramadol	117, 118, 123
Terpinhidrat	159	Trasilol	218
Terriletină	291	Trazodon	150, 151
Testenat	273	Trental	146, 148, 186, 197, 198
Testobromlecit	273	Treprium iodură	78, 79, 80, 163, 186
Testosteron propionat	273, 279	Trexil	303
Tetacin-calcium	314	Triamcinolon	263, 278, 295, 296, 301
Tetraborat de sodiu	314	Triamteren	227, 231, 232
Tetraciclina	321, 332, 340	Tricrezol	315
Tetraciclina clorhidrat	62, 333, 340	Tricvilar	274
Tetrasteron	273	Trifluoperazină	134, 136, 140, 212
Tetrindol	149, 151	Trifluperidol	134, 136
Teturam	105, 293	Triftazină	134, 136, 212
Tiabendazol	366, 367	Trihexifenidil clorhidrat	82, 115, 116
Tiamazol	258	Trihomonacid	361, 365
Tiamină	280, 281, 289	Triiodtironină	253, 257, 278
Tibon	346	Trilon-B	314
Ticlid	179, 200, 246	Trimazosin	186
Ticlopidină	179, 200, 246	Trimecaină	62, 63, 64, 67
Tienam	339	Trimeperidin	121
Tietilperazină	212, 214	Trimetazidină	179
Tilcotil	124	Trimetină	111, 112
Tilidină	118, 122	Trinitrolong	178, 180, 185
Timalină	306, 309	Trinovum	274
Timolol	92, 94	Tripsină	159, 291, 294
Tinidazol	361, 365	Triptizol	150
Țint	186	Trirezidul	188
Țioacetazon	346	Trinitonul	188
Țioconazol	350	Tri-Regol	274
Tiopental sodic	100, 102, 103	Trisiston	274
Tircacilină	323, 325	Trisolvlin	159
Tireoidină	257, 277, 323, 325	Tritace	186
Tirotropină	254, 255	Trittico	150, 151
Tiroxină	253, 257	Trofopar	217
Tisercină	136	Trombină	249, 252
Tobramicină	321, 330, 331		

Tropacină	116
Tropisetron	212, 214
Tubocurarină	
clorură	80, 81, 84
Turinal	237, 272, 279

Tusidil	157
Tussină	157
Tusuprex	157
Tylenol	129

U

Ultracaină	62, 63, 64
Unazină	323, 326
Undețin	250
Undevit	281
Unitol	314
Uree	163, 227, 228

Uregit	227
Urogram	233, 234, 235, 236
Urokinază	248
Urolesan	233, 234, 235
Urosulfan	341

V

Vaccin	
stafilococic	306
Vagotil	315, 316
Valaciclovir	355
Valcofen	297
Valeriană (tinctură)	139, 141
Validol	179, 183, 185, 230
Valoron	118, 122
Valsartan	166, 192
Vancomicină	321, 332
Varză-de-mare	221, 222
Vasobral	197
Vazelină	221, 222
Vazopresină	256
Veniton	244
Venter	210
Ventilat	160
Verapamil	166, 173, 177, 179, 183, 184, 186, 192, 195
Verde de briliant	317, 320

Vermin	367
Vermox	366, 367, 369
Veroşpiron	227, 231
Vessel Due	245
Vibramicină	332, 333
Vicair	206, 208
Vicalin	206, 208
Vicasol	249, 251, 281, 288, 290
Vidarabină	355
Videină	287
Vilozen	306
Vinblastină	306
Vincamină	146, 197, 198
Vincanor	199
Vincristină	306, 308
Vinpocetină	141, 146, 148, 198
Viscaldix	187, 194
Voltaren	297, 299, 301

X

Xanax	137
Xantinol nicotinat	146, 148, 197, 199
Xipamid	225

Z

Zaditen	160, 303, 305	Zofran	212
Zicsorin	217, 218	Zoloft	150, 151
Zidovudină	358	Zolpidem	105, 108, 109
Zocor	200, 201	Zopiclon	105, 108, 109

Y

Yohimbină	85
-----------	----